



FALLA DE ORIGEN  
UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

LINEAMIENTO TERAPEUTICO DE LA ENDOMETRITIS  
PUERPERAL EN BOVINOS (REVISION BIBLIOGRAFICA  
DE 1980 A 1993)

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
MEDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

SOILA LUZ CRUZ ROJAS

ASESORES:

M.V.Z. RAFAEL VILLEGAS ROBLES

M.V.Z. CARLOS HUMBERTO FLORES VAZQUEZ

CUAUTITLAN IZCALLI. EDO. DE MEX.

1995

FALLA DE ORIGEN



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE  
EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIO

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
P R E S E N T E .

ATN: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

Lineamiento terapéutico de la endometritis muerneral  
en bovinos (revisión bibliográfica de 1980 a 1993)

que presenta la pasante: Cruz Rojas Soila Luz  
con número de cuenta: 8405016-8 para obtener el TITULO de:  
Médica Veterinaria Zootecnista .

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 12 de enero de 1995.

PRESIDENTE	MVZ. Javier Hernández Balderas	
VOCAL	MVZ. Gabriel Ruiz Cervantes	
SECRETARIO	MVZ. Carlos H. Flores Vázquez	
PRIMER SUPLENTE	MVZ. Oswelia Serna Huesca	
SEGUNDO SUPLENTE	MVZ. Rafael Pérez González	

*Esta tesis es un pequeño homenaje a mi amada familia, mis padres, hermanos, cuñados y sobrinos.*

*El gusto por la vida se alimenta de las muchas personas que quedan por conocer en el mundo, de los aromas, colores y sentimientos aún no encontrados... sólo imaginados, de la percepción de un conocimiento oculto en nuestro entorno...*

*Gracias Señor por permitirme la culminación de una más de mis metas.*

*S.C.R.*

*Agradezco sinceramente a las personas que apoyaron e hicieron posible la presentación de esta tesis :*

*A mis asesores, por su infinita paciencia y atención, especialmente a Rafael por su amistad, su confianza y apoyo constantes.*

*A mi Jurado, por su disposición, su tiempo y aportaciones otorgadas.*

*Al Lic. José Luis Mendoza Martínez por su apoyo técnico, su amistad y el gusto compartido de esta pequeña meta al igual que los momentos más trascendentales de mi vida.*

*Al grupo de médicos reproductores del Grupo Impulsor Pecuario Especialista en Bovinos de la cuenca lechera de Tizayuca, Hidalgo, por la gentileza de compartirme parte de su experiencia.*

*Al M.V.Z. M.P.A. José Salvador Morales Roura, por tus valiosas sugerencias. Gracias por compartir mis logros y apoyar mis anhelos, por acompañar mi vida que también es la tuya.*

## CONTENIDO

	<u>Página</u>
I. RESUMEN .....	1
II. INTRODUCCION .....	2
III. OBJETIVOS .....	3
IV. PROCEDIMIENTO .....	4
V. ANALISIS DE LA INFORMACION	
1. DEFINICION Y CLASIFICACION DE LA ENDOMETRITIS .....	5
2. ETIOLOGIA Y FACTORES ASOCIADOS .....	7
3. INCIDENCIA Y EFECTO SOBRE LA FERTILIDAD .....	12
4. FISIOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA DEL PUERPERIO .....	13
5. MECANISMOS DE DEFENSA .....	19
6. SIGNOS CLINICOS .....	22
7. TERAPIAS DE LA ENDOMETRITIS	
1) Antibióticos .....	25
2) Antisépticos .....	38
3) Hormonas .....	41
4) Inmunoestimulantes inespecíficos .....	45
8. COMENTARIOS FINALES .....	50
VI. LITERATURA CITADA .....	52

## I. RESUMEN

Cruz Rojas, Soila Luz. Lineamiento terapéutico de la endometritis puerperal en bovinos (revisión bibliográfica de 1980 a 1993). Bajo la dirección del M.V.Z. Rafael Villegas Robles y el M.V.Z. Carlos Humberto Flores Vázquez.

A fin de realizar un análisis retrospectivo a 13 años sobre la literatura existente en torno a las terapias de la endometritis en bovinos, se recabó la información disponible en forma de tesis de licenciatura, memorias de congresos, libros, boletines informativos y publicaciones científicas. La información obtenida, incluye los factores predisponentes de la endometritis puerperal, la patogenia y los principales criterios de diagnóstico clínico; haciendo énfasis en los eventos fundamentales de la involución uterina, de la evolución endócrina postparto y los mecanismos de defensa del útero, para una mejor interpretación de los tratamientos empleados en la eliminación de las infecciones uterinas. En la terapéutica de la endometritis se citan los conceptos tradicionales, así como los criterios de reciente publicación para el tratamiento y control de este padecimiento.

## II INTRODUCCION

Al analizar las estadísticas oficiales de los últimos 15 años, en lo referente al sector pecuario (SARH), se hace evidente un aumento en la importación de carne y leche con el fin de cubrir el déficit de consumo nacional (44,62,117). Este hecho nos muestra que la dependencia a la importación es un reflejo de la baja producción pecuaria en México; situación que se agrava con la puesta en marcha del Tratado de Libre Comercio entre México, E.U.A. y Canadá.

Ante estas expectativas impera la necesidad de desarrollar nuevas y mejores técnicas para lograr una producción más eficiente y lucrativa, que además satisfaga la demanda interna de productos de origen animal (44,118).

A este respecto, los trastornos reproductivos, y entre ellos las infecciones uterinas, juegan un importante papel como factores que deprimen la productividad en las explotaciones pecuarias, siendo el manejo, la higiene deficientes y la malnutrición, los principales responsables de su presentación (5,42,121,124).

Tanto la metritis como la endometritis ocasionan el retraso de la involución del útero, lo que genera diferentes alteraciones en la eficiencia reproductiva del ganado (11,41,69,83,105). Esta situación provoca pérdidas económicas al disminuir la longevidad del hato y el número de reemplazos, además de generar gastos por diferentes conceptos, tales como medicamentos, dosis de semen, alimentación y honorarios médicos (31,58,69,73,75,118,121).

Si bien, la terapia de los problemas reproductivos ha sido siempre motivo de grandes controversias, recientemente se ha cuestionado el uso de antibióticos, antisépticos y sulfonamidas; tanto en su efectividad para eliminar las infecciones uterinas como por sus efectos negativos hacia los mecanismos locales de defensa en útero, independientemente de los problemas de salud pública que se presentan por la deposición de antibióticos en la leche de las vacas sometidas a una antibioterapia; respecto a este punto, varios estudios indican que la mayor parte de las leches comerciales en México presenta residuos de antibióticos (137,138).

En la actualidad, los investigadores se inclinan hacia la búsqueda de alternativas no antibióticas para el tratamiento de las enfermedades uterinas.

### III. OBJETIVOS

1. Realizar una revisión bibliográfica que permita exponer la eficacia de los tratamientos empleados en la terapéutica de la endometritis en ganado bovino.
2. En base a lo anterior, definir el lineamiento terapéutico de la endometritis bovina en los últimos 13 años, así como las tendencias de los mismos.

#### IV PROCEDIMIENTO

Con el fin de realizar un análisis de la información publicada de 1980 a 1994 sobre la terapéutica de la endometritis bovina, se consultaron los bancos de datos y acervos bibliográficos de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (U.N.A.M.), de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (U.N.A.M.), así como de la Universidad Autónoma de Chapingo, para recopilar la información disponible en forma de tesis de licenciatura, memorias de congresos, libros, boletines informativos y las siguientes revistas científicas:

- ACTA MEDICA VETERINARIA
- AMERICA JOURNAL OF VETERINARY RESEARCH
- ANIMAL BREEDING ABSTRACTS
- ANIMAL PRACTICE
- ANIMAL REPRODUCTION SCIENCE
- BIOLOGY OF REPRODUCTION
- CANADIAN JOURNAL OF COMPARATIVE MEDICINE
- CANARIAN VETERINARY JOURNAL
- CORNELL VETERINARY
- CIENCIA Y TECNICA EN LA AGRICULTURA VETERINARIA
- INDIAN JOURNAL OF VETERINARY MEDICINE
- INDIAN VETERINARY JOURNAL
- INTERNATIONAL JOURNAL OF ANIMAL SCIENCE
- JOURNAL OF AMERICAN VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION
- JOURNAL OF ANIMAL SCIENCE
- JOURNAL OF DAIRY SCIENCE
- PRACTICA BOVINA
- PREVENTIVE VETERINARY MEDICINE
- RECUEIL DE MEDICINE VETERINAIRE
- RESEARCH IN VETERINARY SCIENCE
- REVISTA DE SALUD ANIMAL
- REVISTA CUBANA DE CIENCIAS VETERINARIAS
- REVUE DE MEDICINE VETERINAIRE
- TECNICA VETERINARIA EN MEXICO
- THERIOGENOLOGY
- VETERINARY MEDICINE AND SMALL ANIMAL CLINICIAN
- VETERINARIA MEXICO
- VETERINARY RECORD
- VETERINARY RESEARCH COMMUNICATIONS

La información obtenida fue analizada, clasificada y sistematizada para el desarrollo del presente trabajo.

## V. ANALISIS DE LA INFORMACION

### 1. DEFINICION Y CLASIFICACION

El término metritis es definido como la inflamación de todas las capas uterinas, (endometrio, miometrio y perimetrio), mientras que la endometritis se refiere a la inflamación localizada del endometrio; la diferencia entre estas dos condiciones es básicamente de carácter académico, aunque el grado de lesión debe tenerse en cuenta para tratar individualmente a los animales afectados (5,67,71).

La endometritis puede ser una lesión primaria o puede generarse a partir de formas más graves de afecciones uterinas como la retención placentaria o la metritis propiamente dicha, ya que estas condiciones pueden dejar como secuela una endometritis persistente de grado variable (5,60,67,81). Esta afección se presentará más comúnmente durante el periodo postovulatorio del postparto, aunque también llega a manifestarse en vacas ciclando después del coito, la inseminación artificial o la introducción de substancias irritantes al útero (60,81).

Según su curso, la endometritis puede ser dividida en aguda o crónica (67,81), aunque en las endometritis de tipo agudo es difícil determinar clínicamente que no hay afección a otras capas uterinas (111).

Una clasificación ampliamente difundida separa a la endometritis crónica en tres grados dependiendo de las características del exudado uterino, como son:

- 1er grado o endometritis crónica catarral: En este grado se observa la descarga intermitente de secreción mucosa clara cuya consistencia es similar al agua.
- 2do grado o endometritis crónica catarral purulenta: Presenta una descarga de tipo mucopurulento continuo y puede asociarse a cervicitis y vaginitis.
- 3er grado o endometritis crónica purulenta: En ella se observan flóculos de pus en el moco uterino, o bien una descarga francamente purulenta con tendencia a acumularse en los cuernos uterinos.

(23,81,110,149)

Aunque esta clasificación tiende a unificar criterios, la sola observación de las características de las secreciones uterinas hace difícil obtener un diagnóstico clínico preciso de la

endometritis, pues las interpretaciones personales hacen difícil la evaluación objetiva del problema clínico, así como de la literatura al respecto (140).

Para efecto de una evaluación bibliográfica lo más uniforme posible, en esta revisión se considerarán como endometritis a las infecciones uterinas descritas en los trabajos, que correspondan con las características clínicas señaladas en el Cuadro I, además de la etapa puerperal en que se presentan, ya que las endometritis crónicas son características del periodo postovulatorio, mientras que las metritis se presentan con mayor frecuencia durante el postparto temprano e intermedio. Estos puntos se describirán posteriormente en otros apartados, en donde se tendrán en cuenta el tamaño del útero, el grosor de la pared uterina y la presencia de líquido en el lumen uterino.

Es importante aclarar que en algunas descripciones los términos metritis y endometritis pudieran aparecer como sinónimos, siendo esto debido a que en la fuente original, el autor considera ambos términos para referirse a una misma afección.

## 2. ETIOLOGIA Y FACTORES ASOCIADOS

Existen diferentes factores, tanto intrínsecos como extrínsecos, asociados al establecimiento de una infección específica o no específica en el útero, estos factores están asociados directamente con la resistencia de cada individuo, al manejo al que son sometidos, así como al macro y microclima de la explotación. Estas condiciones nos muestran el carácter multifactorial del origen de las infecciones uterinas que anteceden a la endometritis (124,133), así como la importancia de considerar cada uno de ellos, a fin de controlarlos y disminuir la incidencia del padecimiento en la explotación (37).

### FACTORES EXTRINSECOS

1. Estación del año: en países donde la temperatura durante el invierno se encuentra por debajo de los 2°C, se ha observado un aumento en la incidencia de infecciones uterinas en esta época, comparativamente con otras estaciones del año donde el clima es más benigno (37,73,79,87). Sin embargo, en otros estudios se menciona que durante el verano la presencia de lluvias genera condiciones higiénicas deficientes que favorecen el desarrollo de infecciones uterinas (37,46,74,81,87,112), además de que la exposición de las vacas lecheras gestantes a temperaturas elevadas, por encima de los 29°C ocasiona estrés térmico con incremento en la mortalidad embrionaria, así como el acortamiento en el periodo de gestación, lo que coincide con un mayor número de retenciones placentarias y metritis puerperal seguidas de endometritis crónicas (90,93).

Estos enfoques, aparentemente contrarios pueden tener en común el estrés, el hacinamiento y la mala higiene que son favorecidos en forma semejante durante estas épocas en países de condiciones climáticas extremas.

### FACTORES INTRINSECOS

1. Manejo de la vaca al parto. La inducción del parto, las distocias, los abortos y los prolapso uterinos, así como los procedimientos obstétricos y el uso de equipo sin la higiene adecuada, pueden provocar traumatismos seguidos de retención placentaria, metritis y endometritis, por lo que proveer a la vaca

de un medio ambiente limpio y sin estres en los parideros, disminuye considerablemente los riesgos de desarrollar un puerperio patológico (5,14,37,74,75,76,90,93,133).

2. Estado nutricional. En varias investigaciones se ha demostrado que el estado nutricional de las vacas influye directamente sobre su desarrollo reproductivo, ya que un balance energético negativo prolongado, principalmente durante el puerperio, así como la deficiencia de minerales como el fósforo, el selenio, el magnesio y las vitaminas A, D y E, ocasionan alteraciones en el ciclo reproductivo de las vacas (46,54,56,124), disminuyendo la eficacia de los mecanismos de defensa uterinos y permitiendo el establecimiento y desarrollo de las infecciones (7,71,Butler et al citado en 143).

Zdunczyk et al en 1989 (citado en 7), indica que la metritis puerperal es una consecuencia de los desórdenes metabólicos generados durante el periodo seco, ya sea por la llegada de la vaca al parto con una baja condición corporal, o debido a una sobre alimentación.

Otros investigadores destacan la asociación entre una dieta alta en proteínas o nitrógeno no proteico con la baja fertilidad de las vacas, argumentando que al producirse un aumento de urea en plasma y en las secreciones uterinas, se generan depósitos de amoniaco en el endometrio, (Jordan en 1983, Chalmers et al en 1971, citados en 143), provocando irritación y depresión de la actividad fagocítica de los neutrófilos en útero, además de que el amoniaco actúa como un factor de crecimiento para A. pyogenes. De igual forma, los bajos niveles de proteína en la dieta del ganado, generan un aumento en la incidencia y prolongación de las infecciones puerperales en los bovinos (16).

Por lo anterior debe considerarse la importancia de administrar una dieta adecuada a la etapa reproductiva y productiva del ganado, con especial atención a las vacas altas productoras.

3. Edad de la hembra y número de partos. Aunque parece no ser altamente significativo, algunos investigadores han observado que la aparición de infecciones uterinas en hembras primíparas tiene menor porcentaje de incidencia (14%), que en vacas de hasta 5 partos

(19%), sin embargo, otros autores señalan que debido a una mayor presentación de partos distócicos en vaquillas, la endometritis es más frecuente en estas (75); aunque también destacan que en vacas muy viejas se presenta cierta atonía uterina que favorece el desarrollo de microorganismos patógenos (124).

4. Producción láctea. Se menciona que la frecuencia relativa de la endometritis es mayor durante los primeros meses de lactación, ya que ciertos desequilibrios metabólicos como la cetosis, la hipocalcemia y la acidosis, que son ocasionadas por un mal manejo nutricional durante el periodo seco, asociados a la alta producción láctea, ocasionan a su vez alteraciones endócrinas que predisponen al desarrollo de infecciones uterinas (5,36,37,74,75,76).
5. Ciclicidad. El rápido retorno a la actividad cíclica después del parto, disminuye significativamente el riesgo de desarrollar endometritis en los siguientes 30 días de puerperio, debido a que durante el estro los mecanismos de defensa humoral y celular del útero son potencializados, contrariamente a la fase lútea, donde las defensas se ven disminuidas. Por otro lado, cabe mencionar que existe cierta controversia al señalar la capacidad de la endometritis para interrumpir la ciclicidad una vez que ésta ya se ha iniciado (5,37).
6. Raza y función zootécnica. Las infecciones uterinas ocurren con menos frecuencia en ganado de carne que en ganado lechero, probablemente debido a las diferencias en el manejo y el estrés a que son sometidos, ya que las vacas en producción de carne paren normalmente en los potreros con un mínimo de intervención o asistencia, disminuyendo así el manejo innecesario (5,46); sin embargo, cuando desarrollan endometritis éstas comúnmente tienden a ser de un segundo grado (5,90). Por otro lado, el ganado lechero es más susceptible a presentar estos padecimientos, principalmente por el estrés nutricional, lactacional y de manejo al parto (5,14,74,76).

Las metritis y endometritis sépticas son los padecimientos que afectan más comúnmente al desarrollo reproductivo de los bovinos, debido a que su reestablecimiento es lento e incierto (5,23).

Varios investigadores han realizado estudios sobre la frecuencia de los agentes bacterianos en el útero de vacas aparentemente sanas y en el útero de vacas gestantes. Las

opiniones al respecto son variadas, ya que mientras algunos autores opinan que en condiciones normales el útero es bacteriológicamente estéril (34), otros describen el aislamiento de bacterias en úteros de vacas aparentemente normales (59,132).

También se ha demostrado que la flora uterina de la vaca varía constantemente durante las primeras siete semanas después del parto, como consecuencia de las alteraciones en el medio ambiente uterino, ocasionadas por los niveles de estrógenos y progesterona principalmente (13,90,96,97,).

La información disponible sobre la etiología de las infecciones uterinas en general, establece un grupo constante de microorganismos cuyo espectro más común es el siguiente:

#### AGENTES INESPECIFICOS

##### BACTERIAS AEROBIAS

###### GRAM (+)

Actinomyces pyogenes  
Streptococcus spp.  
Micrococcus spp.  
Staphylococcus spp.  
Bacillus spp.

###### GRAM (-)

Escherichia coli  
Proteus spp.  
Aerobacter spp.

##### BACTERIAS ANAEROBIAS

###### GRAM (+)

Clostridium perfringens  
Clostridium sporogenes  
Clostridium spp.

###### GRAM (-)

Fusobacterium spp.  
Bacteroides spp.  
Veillonella spp.

## HONGOS Y LEVADURAS

Candida albicans  
Aspergillus spp.  
Absidia spp.  
Mucor spp.  
Levaduras no identificadas

## AGENTES ESPECIFICOS

Campylobacter fetus  
Brucella abortus  
Mycobacterium tuberculosis  
Leptospira hardii  
Salmonella dublin  
Listeria monocitogenes  
Trichomona fetus  
Virus de la Diarrea viral bovina (BVD)  
Virus de la Rinotraqueitis infecciosa  
bovina (IBR)  
Virus de la Parainfluenza-3  
Virus del Aborto epizótico bovino (EBA)  
Virus de la Fiebre Q

(5,9,21,22,23,34,59,79,89,90,93,112,123,132,133,146)

Algunos investigadores refieren la importancia de los agentes involucrados y su asociación en la patogénesis de la infección, ya que por ejemplo, E. Necrophorus y Bacteroides spp. producen endotoxinas que alteran los mecanismos de defensa uterinos, principalmente a nivel de fagocitosis, favoreciendo así el establecimiento y desarrollo de A. pyogenes (90,93,115,); sin embargo, el aislamiento bacteriano en términos de la identificación del verdadero agente causal es irrelevante, pues varios de los agentes inespecíficos son saprófitos (23,123).

Tanto la naturaleza física del exudado (pH), como la etapa del puerperio en que se realiza la toma de muestra para el aislamiento bacteriano, tienen una marcada influencia con el grupo bacteriano presente en el útero (3,58,59); por lo que es importante tener en cuenta que las bacterias coliformes e incidentales se aíslan con mayor frecuencia durante el periodo de postparto temprano (7 a 14 días postparto), disminuyendo a medida que avanzan los días, excepto en algunas infecciones crónicas (3,34,90,146).

Durante el periodo intermedio del postparto y el periodo postovulatorio, se ha observado que A. pyogenes es el patógeno más significativo en las metritis y endometritis de tipo crónico por lo que las bacterias coliformes y demás bacterias incidentales no son tan significativas como causa de infertilidad en el periodo postovulatorio (90,126,146).

### 3. INCIDENCIA Y EFECTO SOBRE LA FERTILIDAD

Rivera et al en 1988 (108), realizó un análisis sobre la eficiencia reproductiva de los bovinos en México, donde se muestran promedios elevados en la incidencia de infecciones uterinas en los bovinos lecheros, estas investigaciones coinciden con otros estudios realizados en el extranjero por diferentes investigadores (5,20,26,29,41,69,87,133). Sus resultados confirman que a medida que aumenta el potencial genético de los hatos lecheros, los problemas reproductivos se incrementan (83,119,124,133).

La elevada incidencia de la endometritis en el ganado productor de leche, mayor al 10%, nos muestra la importancia de la infección, más aún cuando es reconocido su efecto negativo sobre la eficiencia reproductiva (20,29,41,69,80,133). Comparativamente, se señala una menor presentación en el ganado productor de carne y en el de doble propósito, lo que obedece probablemente a la tensión continua que provoca la lactación excesiva en el ganado lechero, así como por el manejo a que son sometidos (23,42,46,76,90,108,124).

Los efectos de la endometritis sobre los parámetros reproductivos ha conducido a diferentes opiniones en varios estudios donde se señala su repercusión, aunque debe considerarse que las condiciones epidemiológicas varían entre cada uno de ellos; sin embargo, sus resultados coinciden en señalar un aumento de los días abiertos y en el número de servicios por concepción.

La producción láctea de las vacas con endometritis crónica no se afecta significativamente, aunque la prolongación de los días abiertos en vacas con un grado avanzado de la infección, ocasiona un descenso en la producción total de leche durante la vida productiva de la vaca, por un menor número de lactaciones, con lo que las pérdidas económicas provocadas por las infecciones uterinas se incrementan (11,23,41,42,69,83,108,119,126).

En cuanto a la reincidencia de la infección asociada al número de partos, se ha observado que el riesgo de aparición del padecimiento tiende a disminuir a medida que se presenta un nuevo parto. Este fenómeno hace suponer la presencia de una inmunidad relativa al paso de la enfermedad (23).

#### 4. FISILOGIA Y FISIOPATOLOGIA DEL PUERPERIO

Como se mencionó anteriormente, la presentación de las infecciones uterinas es mayor durante el postparto, por lo que los aspectos fisiopatológicos de la involución uterina deben ser revisados haciendo énfasis en la evolución endócrina de este periodo, así como en los mecanismos de defensa y la dinámica uterina.

El periodo puerperal implica el retorno de las funciones normales del útero y del sistema endócrino reproductivo, pues poco antes, durante y después del parto, se generan cambios significativos en los niveles hormonales (Gráfica I) y en los órganos reproductores de la vaca. En general, la involución macroscópica de los cuernos uterinos se completa entre las tres y cinco semanas después del parto (11,131), aunque desde un punto de vista microscópico la involución se continúa hasta las siete u ocho semanas en forma normal. El ritmo y grado de involución del tracto genital se afectará con la edad y número de parto, así como por la presencia y patogenicidad de los microorganismos (131).

Gracias a la regresión vascular y a las contracciones regulares del miometrio, el peso y el volumen del útero disminuyen gradualmente conforme el puerperio avanza, observándose que durante los días 5, 10, 15, 20 y 30 del postparto, su peso promedio se reduce a 5, 3.3, 1.5, 1.0 y 0.9 kg, con un diámetro de 25, 17, 10, 6 y 5 cm respectivamente; mientras tanto, el córvix completa su involución hasta los 30 ó 40 días (131).

A nivel microscópico, el proceso de involución se caracteriza por una serie de modificaciones celulares a nivel de los placentomas, produciéndose grandes acúmulos de colágeno, especialmente en las criptas de las carúnculas, además del desprendimiento parcial de las vellosidades cotiledonarias y de una parte importante de estas criptas maternas (57,63,131).

Al término de la expulsión de las membranas fetales, se sucede una rápida infiltración de leucocitos y de células gigantes hacia el endometrio, que al igual que la vasoconstricción, favorece la necrosis de las carúnculas, hasta que una pequeña cantidad de tejido caruncular constituida por capilares sanguíneos sufre degeneración, pues la mayor parte de este tejido se elimina progresivamente (63,131).

Poco después del parto, se producen escurrimientos vulvares que van progresando de sanguinolentos a mucoides con algunas estrias de pus, hasta ser mucoides claros entre los días 14 y 18 del puerperio normal, estos escurrimientos (loquios), son el resultado de la acumulación de líquidos placentarios, sangre,

restos celulares y la exudación del endometrio; durante los primeros días después del parto, se observa un volumen apreciable de loquios, pero esta cantidad va disminuyendo conforme la involución y el tono uterino aumentan; sin embargo, cuando estos procesos se retrasan a causa de una metritis aguda, la secreción se continúa por más tiempo y sus características se modifican, siendo fétidas y de coloración grisácea (131).

En cuanto a los eventos endócrinos del puerperio, un grupo de autores ha propuesto la subdivisión del periodo puerperal de la vaca en tres etapas: Periodo temprano, periodo intermedio y periodo postovulatorio (90).

- 1) Periodo temprano: Inicia con el parto y se continúa hasta que la glándula pituitaria se torna sensible a la Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH) entre los días 7 y 14 del postparto.

Durante este periodo, las hormonas Foliculo Estimulante (FSH) y Luteinizante (LH) se encuentran en bajas concentraciones sanguíneas, además de que los ovarios parecen ser refractarios a su efecto, por lo que el crecimiento folicular y la ovulación no se realizan (90,94,131).

La fisiología puerperal del ganado de carne, presenta ciertas variaciones con respecto al ganado lechero, ya que su sensibilidad pituitaria a GnRH se retrasa hasta los 14 días del puerperio, por lo que los niveles plasmáticos de LH se mantienen fluctuantes y se elevan hasta las dos o tres semanas antes del primer estro postparto (30 a 100 días); esto se presenta probablemente porque el amamantamiento suprime la liberación de LH necesaria para estimular la primera ovulación. Existe la hipótesis de que este retraso en la ciclicidad podría justificar la menor capacidad para liberarse por sí mismas de una infección en un tiempo razonable, cuando ésta llega a presentarse (90).

La concentración plasmáticas de Prostaglandina F2-alfa (PGF2) se va incrementando después del parto, obteniendo su máximo nivel a los 4 días y continuándose hasta los 23 días del postparto (19,70).

Después de varios estudios, los investigadores han encontrado una correlación positiva entre el perfil hormonal de la PGF2-alfa y la involución uterina, ya que el abatimiento en los niveles séricos

de esta hormona corresponden al desprendimiento de las carúnculas, a la regeneración endometrial, a la disminución del volumen de los cuernos uterinos y a la dinámica de la flora bacteriana en el útero (70,131,135), mientras que el aumento en la producción de Prostaglandinas E (PGEs) tiene efectos negativos sobre la liberación de los placentomas, ya que disminuyen la actividad de los macrófagos en útero (131).

En esta etapa, se va estableciendo gradualmente una flora bacteriana mixta, reportándose que el 11.93% de las vacas presenta comúnmente cierto grado de infección en el útero alrededor del día 15 del postparto (34,58,59,146); y que después de un parto distócico o retención placentaria, la proliferación de bacterias patógenas se hace más importante, las bacterias coliformes e incidentales disminuyen en número o son eliminadas, mientras que si las condiciones se mantienen favorables (baja respuesta inmune, presencia de restos placentarios y traumatismos), A. pyogenes, E. necrophorus y Bacteroides spp. se establecen, causando la cronicidad de la infección en el periodo intermedio (34,59,90,131).

2) Periodo intermedio: Inicia con un incremento en la sensibilidad pituitaria a GnRH y se continúa hasta la primera ovulación después del parto, por lo que su duración es variable (10 a 15 días) (90,94).

En este periodo se sucede una elevación gradual de estrógenos, las bacterias patógenas se reducen o son eliminadas bajo condiciones normales, mientras que en la metritis y endometritis, las bacterias patógenas como A. pyogenes y los anaerobios GRAM negativos se mantienen por tiempo indefinido, ocasionando el retraso en la involución uterina (5,38,114,115,131).

También se señala que durante los procesos infecciosos en el útero, las endotoxinas de las bacterias GRAM negativas provocan un retraso en el desarrollo folicular del ovario, debido probablemente a una alteración en el circuito hipotálamo-hipófisi-ovario (101).

Los niveles elevados de prostaglandina F2-alfa se prolongan más tiempo en presencia de una infección, (19,70,128) por lo que existe la hipótesis

de que estos niveles pueden tener un uso potencial como método diagnóstico de infecciones uterinas en los bovinos (123,135) (Gráfica II).

- 3) Período postovulatorio: Inicia con la primera ovulación y se prolonga hasta completarse la involución uterina (45 días promedio).

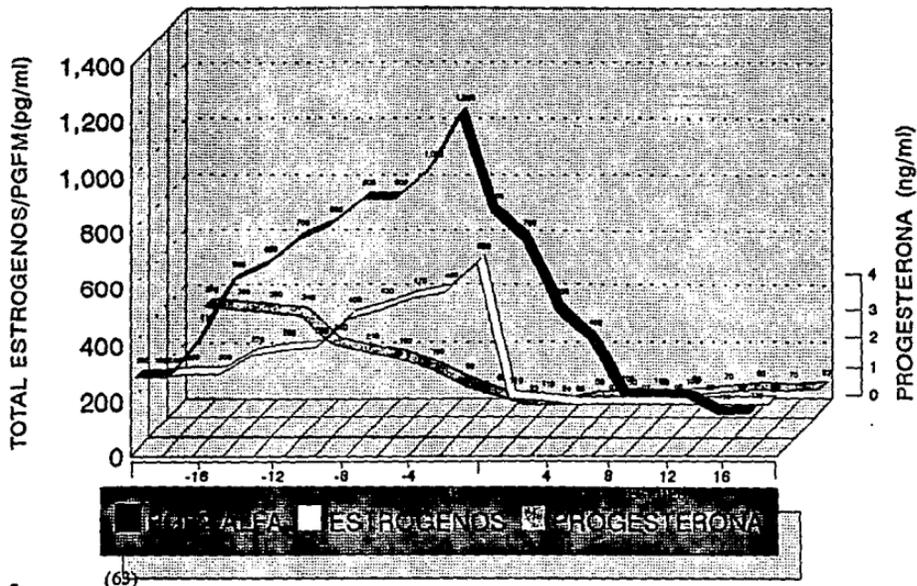
Una vez que el cuerpo lúteo se ha formado, la endometritis puede ocasionar el acortamiento del ciclo estral por la lisis prematura de esta estructura, aunque también debe considerarse la existencia de los cuerpos lúteos de vida corta característicos de esta etapa en los bovinos (48,100). En el caso de las infecciones severas con un grado avanzado de lesión al endometrio, el cuerpo lúteo llega a persistir por la baja producción de prostaglandinas (140,149).

El índice de infecciones durante este período, se reduce a un 50% entre los días 31 a 45 del postparto, y a un 9% entre los 45 a 60 días (19).

En esta etapa, donde son característicos los niveles elevados de progesterona, se presenta una marcada reducción en la capacidad del útero para eliminar a los microorganismos invasores, por lo que hay una mayor tendencia al desarrollo de infecciones crónicas (60,67,131). De la misma forma, cabe mencionar que una terapia inadecuada de la retención placentaria y de la metritis, favorece el establecimiento de una endometritis crónica de grado variable, además de provocar el desarrollo de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos (60,131).

## GRAFICA I.

### NIVELES HORMONALES DE PROSTAGLANDINAS, ESTROGENOS Y PROGESTERONA EN EL PERIPARTO



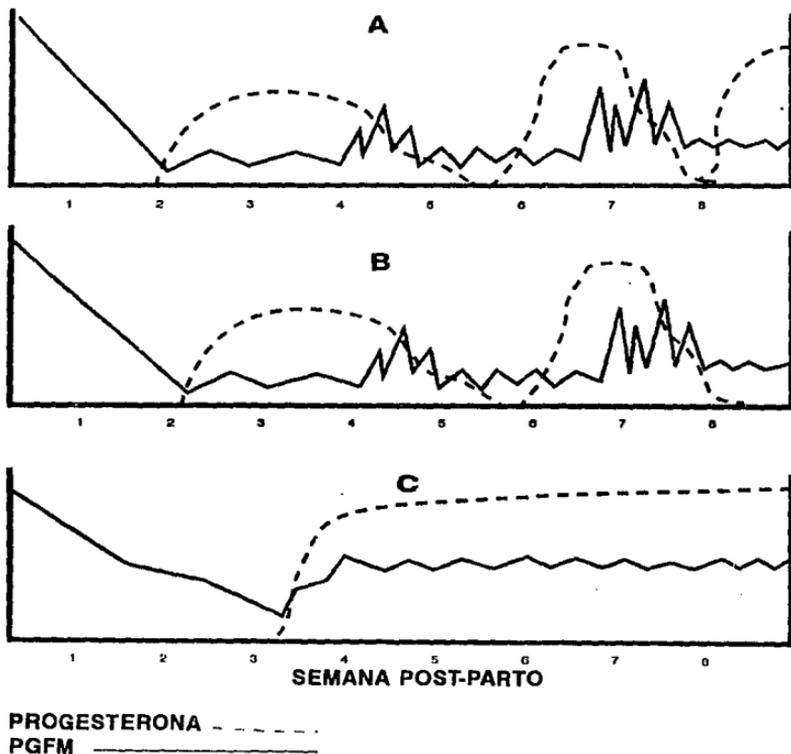
El perfil endócrino pre y postparto tiene un importante papel sobre la liberación de la placenta y el riesgo de desarrollar infección uterina en los siguientes días.

**GRAFICA II.** Representación esquemática de los niveles de PGFM ( ) bajo tres condiciones.

**A:** Vaca sin patología uterina, representada por una actividad ovárica rápida y un primer ciclo corto, seguido de un ciclo de duración normal.

**B:** Vaca con una endometritis eliminada espontáneamente en el puerperio temprano. Los altos niveles de PGFM se prolongan entre el parto y la primera ovulación; si la endometritis persiste, se pueden manifestar varios ciclos cortos antes del establecimiento de un ciclo de duración normal.

**C:** Vaca con una endometritis persistente de grado severo. La secreción de PGFM se muestra elevada, excepto al momento de la primera ovulación, este caso es poco frecuente.



## 5. MECANISMOS DE DEFENSA

En lo que respecta a los mecanismos de defensa del útero, es importante señalar que el desarrollo de una infección depende fundamentalmente del abatimiento de los niveles de resistencia en la vaca, particularmente de los mecanismos locales de defensa uterina (58,134).

### 1) MECANISMOS INESPECIFICOS

La producción descendente de moco en el endometrio, constituye una de las barreras iniciales para eliminar a los microorganismos, ya que, además de ejercer un mecanismo de arrastre de partículas extrañas fuera del útero, contiene sustancias con propiedades bactericidas como la lisosima y la peroxidasa. Otra barrera más la constituye la musculatura, tanto del cérvix como de los cuernos uterinos, pues en el primer caso, la contracción de los músculos de los anillos cervicales ocasionan el cierre del órgano, impidiendo el paso de microorganismos hacia los cuernos, éstos a su vez, disminuyen su luz al mínimo y engrosan sus paredes por contracción del miometrio reduciendo las laceraciones del endometrio (129).

La fagocitosis es quizá el más importante mecanismo de defensa inespecífico contra los microorganismos en el útero, esta actividad es realizada principalmente por los neutrófilos sanguíneos y en menor grado por los neutrófilos locales, monocitos y macrófagos, aunque se sugiere que la actividad de los primeros, puede ser afectada durante su migración hacia el lumen uterino (43,58,65,134). El proceso de fagocitosis incluye la quimiotaxis, adherencia, ingestión y digestión del microorganismo, este último estado se caracteriza por la degranulación del lisosoma, el cual liberará enzimas proteolíticas y bacteriolíticas activas hacia el fagosoma (43,58,113).

En general los neutrófilos sanguíneos son atraídos hacia los sitios de infección por los productos bacterianos, así como por las sustancias liberadas en la destrucción celular, los componentes del sistema de complemento (Opsoninas) y los metabolitos del ácido araquidónico (Leucotrienas); sin embargo, los péptidos sintéticos y algunas bacterias o sus toxinas, no ejercen quimiotaxis sobre los neutrófilos bovinos, debido probablemente a la ausencia de receptores en su membrana celular (53,58,65), de ahí que algunas infecciones bacterianas en el útero logren mantenerse por más tiempo sin que se produzca una respuesta inmune adecuada.

## 2) MECANISMOS ESPECIFICOS

En cuanto a la actividad inmunológica del endometrio, se ha observado que éste presenta una respuesta típica con producción selectiva de IgA e IgG, además de la infiltración de anticuerpos séricos (8,58,65,142); el balance entre estos anticuerpos locales y sistémicos tiende a variar según la especie animal y el antígeno presente (142).

Se ha reportado la existencia de ciertos factores de inhibición de la fagocitosis en vacas con un bajo índice fagocítico, estos factores se han asociado a la alfa-globulina y a la beta-globulina (8), además de encontrarse una correlación positiva entre los niveles de gama-globulina y el desarrollo de infecciones uterinas postparto (Vandeplassche en 1984, citado en 58). Se reconoce que los mecanismos humorales de defensa interactúan con los mecanismos celulares para la eliminación de los microorganismos, sin embargo, este proceso de interacción a nivel uterino no está del todo claro (58).

## 3) INFLUENCIA ENDOCRINA SOBRE LOS MECANISMOS DE DEFENSA EN UTERO

Se señala que la evolución endócrina o estado hormonal del útero, provoca marcadas diferencias en la susceptibilidad de este órgano hacia las infecciones (43,90,93,131), ya que mientras el útero es altamente resistente durante la fase folicular (dominancia estrogénica), es muy susceptible durante la fase lútea (dominancia de progesterona) (43,58).

Estas diferencias obedecen a que, durante la fase folicular, los altos niveles de estrógenos provocan un incremento en la producción de moco cervical, así como en el tono muscular y en la afluencia sanguínea al órgano; además la quimiotaxis se intensifica y aumenta la capacidad opsonizante de las secreciones uterinas (43,58,134,141).

Roth *et al* en 1983 (113), reportan que si bien, hay un incremento en la quimiotaxis de los neutrófilos bajo efecto de los estrógenos, éstos no alteran su actividad fagocítica, y sugieren que la alta resistencia a las infecciones durante la fase folicular es provocada por los bajos niveles de progesterona.

Contrariamente a los efectos estrogénicos, la progesterona ocasiona el abatimiento de los mecanismos locales de defensa durante la fase lútea, debido al bajo afluente sanguíneo al órgano, a la ausencia de secreciones uterinas desintoxicantes, a una ligera disminución del pH intrauterino que favorece el medio ambiente para el desarrollo bacteriano, así como a la baja permeabilidad del endometrio a las bacterias, lo que resulta en la

estimulación tardía del sistema inmune, además de que la quimiotáxis y capacidad fagocítica de los neutrófilos disminuye (43,60,90,113,141).

En términos generales se acepta que el útero, en condiciones normales, es capaz de eliminar por sí sólo a los microorganismos invasores valiéndose de sus mecanismos de defensa (60,67,90,126). Sin embargo, la eficiencia de estos mecanismos disminuirá por efecto de un puerperio anormal, de una inadecuada condición corporal, lesiones al endometrio, así como por la aplicación de antiflogísticos, antisépticos en concentraciones elevadas y antibióticos (13,58,67,93).

## 6. SIGNOS CLINICOS

Para establecer una terapia adecuada a la endometritis es necesario que el diagnóstico sea lo más preciso posible (18), ya que en varias ocasiones los errores en los tratamientos se deben básicamente a una mala interpretación de los signos clínicos. La sola observación de las secreciones no es suficiente para la elección de un tratamiento, ya que se pueden presentar cambios fisiológicos que alteren el color y la consistencia del moco cervical, tal como es el caso de los niveles elevados de estrógenos durante el celo, o bien, en estados patológicos debidos a quistes foliculares. En ambos casos puede haber cierta opacidad en el moco cervical por la presencia de células blancas; de igual forma, las estrias de pus en el moco pueden ser consecuencia de una vaginitis y/o cervicitis (45), por lo tanto, debe hacerse un examen clínico-reproductivo completo de la vaca, basado en la anamnesis, la palpación rectal del útero y los ovarios, así como en la vaginoscopia (14,20,38,50,131).

Los signos clínicos de la endometritis aguda no son muy claros, ya que generalmente, en casos de infecciones agudas del útero, se encuentran involucradas todas las capas uterinas (111).

Al examen rectal el cérvix se encuentra engrosado, así como el cuerpo y los cuernos del útero, algunas veces podrá detectarse la presencia de exudado, mientras que el ovario puede retener el cuerpo lúteo con caracter de persistencia hiperfuncional (67,91,149).

En cuanto a la signología de la endometritis de tipo crónico, puede no haber signos evidentes de infección, como es el caso de las endometritis de primer grado, en donde sólo se manifiestan discretas modificaciones en las características normales del moco cervical, además de la baja fertilidad que se obtiene en cada servicio. En el caso de las endometritis de segundo y tercer grado, pueden encontrarse escurrimientos vulvares de exudado, anestro, baja fertilidad o reabsorciones embrionarias (67,131).

El desarrollo de las lesiones durante la endometritis aguda se caracteriza por la infiltración de células inflamatorias en el tejido, mientras que en la endometritis crónica puede llegar a producirse fibrosis periglandular y dilataciones quísticas de las glándulas endometriales (57,67,73,79), ocasionando alteraciones en la implantación del embrión, en caso de sucederse la fecundación; ya que la presencia de exudado causa deficiencias en el ascenso de los espermatozoides al oviducto, o bien, provoca la degeneración del blastocisto por efecto de los compuestos citotóxicos liberados

durante la fagocitosis de las bacterias (17).

En base a la clasificación clínica de las endometritis crónicas, la signología se puede resumir como se muestra en el Cuadro I.

## CUADRO I. CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA ENDOMETRITIS CRONICA

GRADO DE INFECCION	CARACTERISTICAS DE VULVA Y VAGINA	CARACTERISTICAS DEL CERVIX	CARACTERISTICAS DEL EXUDADO	CARACTERISTICAS DE LOS CUERNOS	CARACTERISTICAS DE LOS OVARIOS
GRADO 1	ROSA PALIDO	ROSA PALIDO	MUCOSA CLARA Y DE CONSTITUCION ACUOSA	SIMETRICOS	ACTIVOS
GRADO 2	ROSA PALIDO O CON LIGERA CONGESTION	CONGESTIONADO	MOCO ESPESO, CON FLOCULOS DE PUS VERDE-AMARILLENTO, EN GRANDES CANTIDADES	LIGERA ASIMETRIA EN LA CONSISTENCIA, POCA TONICIDAD DEL MIOMETRIO	ACTIVOS, ATRESICOS O CON CUERPO LUTEO PERSISTENTE
GRADO 3	CONGESTIONADAS	MUY CONGESTIONADO	FRANCAMENTE PURULENTO Y ESCURRIMIENTOS CONTINUOS	COMPLETA ASIMETRIA, MAS DE 5 CM. DE DIAMETRO Y AUSENCIA DE TONO MUSCULAR	ATRESICOS O CON CUERPO LUTEO PERSISTENTE

CITAS (3, 20, 23, 50, 110, 131)

## 7. TERAPIAS DE LA ENDOMETRITIS

Para la adecuada elección de una terapia en las infecciones uterinas de la vaca, es de suma importancia considerar en el esquema de tratamiento a las características clínicas individuales de la vaca, el tiempo puerperal en que se presenta la infección, así como las características del útero y de la flora bacteriana durante el puerperio (15).

Por otro lado, se ha establecido que la terapia ideal debe encaminarse a la eliminación de los gérmenes infecciosos, sin ocasionar ninguna supresión de los mecanismos de defensa en el útero, ni alterar con residuos tóxicos la leche o carne para consumo humano (53,60,120). Los costos del tratamiento y la frecuencia de administración son otros criterios de evaluación terapéutica.

Existen varios productos empleados en el tratamiento de las infecciones uterinas en los bovinos. Las terapias y los comentarios al respecto, se describirán bajo el siguiente orden: Antibióticos, antisépticos, hormonas e inmunostimulantes inespecíficos.

### 1) ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos son productos comúnmente usados en la clínica animal, teniendo un importante papel dentro de la reproducción debido a la frecuencia de su uso (2,13,60,98,106).

La correcta elección de un antibiótico para eliminar las infecciones uterinas debe considerar a los grupos bacterianos más frecuentes, así como su sensibilidad antibiótica en cada hato particular (2,27,49,98), además de otros indicadores como son el grado de infección o fisiopatología del tracto genital, las características farmacológicas básicas del medicamento y de la presentación comercial disponible (2,15).

Dentro de la antibioterapia es frecuente el uso simultáneo de dos o más antibióticos compatibles que muestran efectos sinérgicos, como es el caso de la penicilina y la estreptomina o el de las sulfas y el trimetoprim, debiendo evitarse las mezclas con productos incompatibles que provocan la inactivación de los mismos, o bien, causen la acumulación de metabolitos tóxicos; un ejemplo clásico de antagonismo resulta de la combinación de drogas bacteriostáticas (sulfas, tetraciclinas, cloranfenicol, etc.), con drogas bactericidas (penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos) (27,87,98).

La importancia de seguir un adecuado régimen de dosificación y de administración se refleja en la efectividad del antibiótico, pues los errores en este sentido ocasionan el desarrollo de cepas bacterianas resistentes y la prolongación del padecimiento (10,13,98); y aunque existe la posibilidad de adaptar las dosis e intervalos de aplicación según las necesidades particulares de cada caso (grado de infección, tamaño del útero), deben respetarse las indicaciones del fármaco. En varias ocasiones es más útil acortar el intervalo de aplicación y en otras, cuando la bacteria muestra sensibilidad al antibiótico pero este no penetra adecuadamente al tejido afectado, será necesario elevar la dosis (2,106).

#### a) Vía de administración

La aplicación de antibióticos en las infecciones del tracto genital, puede hacerse por dos vías: 1) Sistémica (intravenosa, intramuscular, subcutánea) y 2) Local o intrauterina (mediante la aplicación de infusiones o bolos). También suelen emplearse simultáneamente ambas vías, como sucede en infecciones uterinas que cursan con septicemia (13,16,45,93,131).

Existen además, otras vías no convencionales en la aplicación de fármacos para el tratamiento de la endometritis, tales como la administración vía arteria aorta e iliaca interna, las cuales corresponden a la aplicación sistémica (32,109), por lo que su efectividad es similar a las vías anteriormente citadas.

Generalmente, la aplicación intramuscular o intravenosa del fármaco provee concentraciones adecuadas en todas las porciones del tracto (ovarios, oviductos, útero, vagina), además, se tiene la ventaja de que al no manipular el órgano, se evitan lesiones y la introducción de nuevos gérmenes (15,16,18,78,109); sin embargo, su régimen de administración es más frecuente (12 a 24 horas) que en la aplicación local, y por otro lado, el nivel de eliminación del antibiótico es más alto que en la administración intrauterina (13,27,53,56,96,98). Es importante considerar este punto en el caso de las endometritis, pues difícilmente se presentará un estado septicémico que requiera dosis elevadas del medicamento en todo el tracto reproductor.

Respecto a la eliminación de antibióticos aplicados en el útero, Kaneene et al en 1986 (64), realizó un estudio sobre la eliminación de antibióticos en la leche de vacas con metritis tratadas por vía intrauterina, encontrando que la severidad de la infección en el útero (metritis, endometritis), no altera el tiempo máximo de eliminación del fármaco por leche, aunque este tiempo disminuye en forma lineal conforme el útero va

involucionando; además, observó que la eliminación del fármaco es más prolongado en hembras multiparas que en vacas de primer parto, debido probablemente a que en las primeras suelen haber acúmulos de tejido conectivo (cicatrices), que interfieren con el aporte sanguíneo al órgano, ocasionando una lenta absorción del fármaco y un tiempo prolongado de eliminación.

En el Cuadro II se presentan los antibióticos y sulfonamidas más comúnmente usados en la terapia de las infecciones uterinas y sus tiempos de eliminación.

#### b) Fisiología de la antibioterapia

Las características fisiopatológicas del útero afectado con endometritis, determinan en buen grado la elección del fármaco que se empleará para su cura, una de ellas es la existencia de un medio ambiente anaerobio que limita el uso de los antibióticos que requieren oxígeno para ser activos, además, el pH local que normalmente oscila entre 5.5 y 7, tiende a ser ligeramente más alcalino (7.5 a 8.5) en presencia de un proceso infeccioso bacteriano, ocasionando un diferencial de pH entre el contenido uterino y el plasma sanguíneo (13). Por otro lado, la presencia de pus y/o restos orgánicos inhibe la actividad de algunos productos como las sulfonamidas, aminoglucósidos y nitrofuranos (10,13,98).

Existen varios factores que influyen sobre la capacidad del útero para absorber diferentes antibióticos, como son la fase del ciclo estral, el grado de involución, la presencia de procesos infecciosos en el útero, las características fisicoquímicas de los productos y el vehículo empleado en la infusión. A este respecto, se observa que las penicilinas, las sulfonamidas, la oxitetraciclina y la estreptomycinina, aplicados localmente, mantienen mejores niveles de absorción bajo influencia estrogénica (proestro y estro) debido a un aumento en la irrigación sanguínea al órgano y a una mayor permeabilidad capilar del mismo (6,88); de igual forma, la involución progresiva favorece la absorción de los fármacos en general (13,56,64,96).

En cuanto al efecto de la presencia de un proceso infeccioso sobre la capacidad de absorción del útero, se reporta que en vacas con endometritis crónica la absorción de oxitetraciclina infundida localmente es menor que en animales sanos ciclando, así mismo, cuando los antibióticos se administran por vía intramuscular, la concentración uterina es más baja que cuando se aplica en animales sanos (13,15,53). Existe la hipótesis de que la baja absorción de antibióticos en vacas con endometritis, se debe a la aglutinación del producto con las secreciones uterinas o con la superficie endometrial, aunque la trascendencia de este

fenómeno no está bien definida (13).

El efecto irritante de algunas substancias infundidas al útero (oxitetraciclina, yodo) pueden causar necrosis del endometrio (30,58,60,96), con ello pudiera asumirse que el aumento de la vascularidad, generada con la irritación que se provoca, favorece la absorción de estos productos, sin embargo, algunos estudios revelan que este efecto no se presenta (13). Otro factor de gran importancia sobre la absorción a nivel uterino, es el vehículo empleado en la infusión, ya que, por ejemplo, la gentamicina disuelta en agua se absorbe hasta un 80% en las siguientes seis horas después de su aplicación en útero, mientras que si la misma dosis del antibiótico se disuelve en solución salina fisiológica, esta se absorbe sólo en un 20% en tiempos similares (1). Esto significa que las variaciones en la presión osmótica dictadas por los vehículos (solución salina fisiológica, agua y agua destilada), regulan en buena medida su grado de absorción, lo cual debe recordarse cuando se desea mantener cierta concentración del antibiótico en el lumen uterino, como sucede en las endometritis, donde se requiere de mayor presión osmótica intrauterina para que el antibiótico se mantenga mayor tiempo en el endometrio.

Respecto al volumen apropiado de las infusiones intrauterinas, es necesario considerar el grado de involución o tamaño del útero, pues se requiere una completa y uniforme distribución de producto dentro del lumen. La aplicación de pequeñas cantidades durante el postparto temprano, ocasionan una mala distribución del fármaco, así como la introducción de un gran volumen puede ocasionar lesiones al útero o al oviducto. Se reporta que durante el postparto temprano, es necesario infundir volúmenes de alrededor de 100 ml, la cantidad requerida disminuirá conforme el útero involuciona (90); aunque también es importante considerar la presencia y cantidad del contenido uterino, para determinar la concentración del fármaco en la infusión y volumen a infundir (13,96).

Por otro lado, la determinación de los días a primer tratamiento son otro aspecto importante en la terapéutica intrauterina, debiéndose valorar individualmente el grado de infección y la condición corporal de la vaca, pues se reporta que la aplicación temprana de infusiones intrauterinas en infecciones ligeras poco después del parto, provoca un incremento en los días abiertos y en los servicios por concepción (21,31), mientras que en el caso de retención placentaria y metritis severas, se requiere de un tratamiento inmediato (73,90) sea local o sistémico.

Las características farmacológicas de los antibióticos empleados en la terapia de la endometritis, serán citados a continuación.

**PENICILINAS.** Las penicilinas poseen actividad bactericida, ya que impiden la regeneración de la pared del microorganismo, causando así su destrucción (2).

Estos antibióticos se degradan al mezclarse con sustancias incompatibles como las sales sódicas de las sulfonamidas, los metales pesados, los agentes oxidantes y las altas concentraciones de alcohol; además de que algunos de ellos son inactivados por efecto de las enzimas beta-lactamasa, que son producidas por algunos microorganismos (10); sin embargo, las penicilinas sintéticas son resistentes a la penicilinas, y poseen además, un espectro mayor al de las naturales, tal es el caso de la ampicilina y la amoxicilina (2,10), que al igual que las penicilinas semisintéticas tienen mayor absorción a nivel uterino (51).

En varios estudios se ha observado que la administración local de penicilinas durante el postparto temprano e intermedio no resulta ser efectiva en la eliminación de las infecciones uterinas, dada la población de microorganismos productores de penicilinas presentes comúnmente en el útero durante estos periodos (13,34,96,128); sin embargo, si la administración se realiza durante el periodo postovulatorio, cuando la población bacteriana queda reducida a A. pyogenes y a otros microorganismos anaerobios sensibles a estos antibióticos, se obtienen mejores resultados, aunque su efectividad sigue siendo baja comparativamente al uso de otros fármacos (13,68,72,127).

Por otro lado, el empleo parenteral de las penicilinas en el tratamiento de septicemias ocasionadas por retención placentaria o metritis aguda, resulta ser eficaz, debido a que las bacterias que la provocan generalmente son sensibles a estos antibióticos (13,89, Olson en 1984 y Vandeplassche en 1976, citados en 96).

**AMINOGLUCOSIDOS.** En este grupo, la estreptomina, la dihidroestreptomina, la gentamicina y la neomicina, son los antibióticos empleados con mayor frecuencia en la terapia de las infecciones uterinas en los bovinos (13,89); este grupo actúa inhibiendo la síntesis proteica en la unidad ribosomal 30s, además de afectar la membrana de la célula bacteriana, por lo que tienen efecto bactericida (2,10).

La resistencia a estos antibióticos depende de la síntesis de enzimas inactivantes que acetilan, fosforilan y metilan al antibiótico, existiendo el efecto cruzado entre todo el grupo, excepto con la amikacina (2).

En la terapia intrauterina con este grupo de antibióticos se tiene la desventaja de que ellos requieren la presencia de oxígeno para entrar a la célula bacteriana (10), por lo que resultan ser inactivados en el ambiente anaerobio del útero postparto (13,71,90,96,131).

**MACROLIDOS.** El uso de estos antibióticos en la terapia reproductiva se reduce básicamente al uso de la tilosina; el mecanismo de acción de este grupo es por la inhibición directa de la síntesis proteica a nivel de la unidad ribosomal 50s, su espectro bacteriostático se dirige hacia las bacterias GRAM (+) (2).

La eficacia de la tilosina en la eliminación de las infecciones uterinas es similar al de los aminoglucósidos, por lo que se prefiere emplear en infecciones ligeras de vacas ciclando. Se reporta que no produce irritación al endometrio al administrarse hasta 50 ml en solución al 1.2%, por lo que suele emplearse en infusiones post-servicio en vacas repetidoras (104).

**NITROFURANOS.** Estos son compuestos sintéticos de amplio espectro dirigidos principalmente a las bacterias GRAM (-), algunos hongos y protozoarios, actúan disminuyendo los procesos oxidativos del microorganismo, por lo que éste se destruye al no generar energía aprovechable (10).

La ventaja en el empleo de estos compuestos en infecciones uterinas puerperales, es que disminuyen su actividad en presencia de sangre, plasma, leche o pus (2), lo que resulta en una baja eficiencia en la resolución de estos problemas (13,90), sin embargo, la nitrofurazona sigue empleándose en casos de endometritis ligeras (10).

**TETRACICLINAS.** Estos antibióticos inhiben la síntesis proteica de las bacterias a nivel de la unidad ribosomal 30s, esta acción se dirige hacia bacterias GRAM (+) y GRAM (-). La liposolubilidad que presenta cada una de las tetraciclinas es diferente, por lo que su capacidad de distribución, absorción y biodisponibilidad también varía, siendo la oxitetraciclina la menos liposoluble (2,10).

En la terapia de las infecciones uterinas, la oxitetraciclina ofrece algunas ventajas en comparación a otros antibióticos, ya que conserva sus propiedades en presencia de exudado purulento y restos orgánicos, así como en un medio ambiente con baja tensión de oxígeno, además de que su grado de absorción en útero es menor que el de otros

antibióticos infusionados, (Bretzlaff en 1987, citado en 56). Sin embargo, tanto en su aplicación local como sistémica, provoca cierto grado de irritación (10). A este respecto, se ha observado que las infusiones locales de sustancias irritantes como el yodo y la oxitetraciclina en cuadros de endometritis ligera o de primer grado, pueden ocasionar necrosis focal del endometrio y exudación de leucocitos, así como la lisis prematura del cuerpo lúteo si la infusión se realiza entre el día 4 y 5 del ciclo estral (30), debido a que la irritación llega ocasionar la liberación de prostaglandinas (Seguin en 1974, Haalan en 1984, citados en 96); por lo que se prefiere emplear a dosis bajas diluido con solución salina fisiológica o agua destilada, o bien, sólo en estados infecciosos de mayor grado.

**RIFAMICINAS.** Este es un grupo de derivados semisintéticos y sintéticos, que inhiben la síntesis proteica bacteriana a nivel del RNA polimerasa, su amplio espectro antimicrobiano tiene efecto sobre bacterias GRAM (+) y GRAM (-) (77,130).

Dentro de este grupo de antibióticos, la rifamixina es empleada para el tratamiento de las endometritis en yeguas y vacas en un producto de uso local que contiene 13.4% de principio activo en forma de espuma (\*), lo que favorece la difusión del fármaco por la distensión del órgano (97,130). Marusi *et al* en 1991 (77), reportan que el empleo local de este producto no ocasiona la deposición de metabolitos tóxicos en la leche o carne de los animales tratados, al igual que alguna reacción de intolerancia local o sistémica.

**CLORANFENICOL.** Este es un antibiótico de amplio espectro que inhibe la síntesis proteica a nivel de la unidad ribosomal 50s; debido a su alta liposolubilidad se pueden obtener concentraciones plasmáticas superiores a 5 mcg/ml durante 8 a 12 horas después de la infusión intrauterina de 12.5 gr (2,10).

La respuesta a este antibiótico en la eliminación de las infecciones uterinas es aceptable (2,72,95), aunque en México, al igual que en varios países, se ha prohibido su uso en Medicina veterinaria, debido a que este producto tiende a acumularse en los tejidos y a eliminarse en leche por un periodo de hasta 21 días (2), llegando a producir anemia aplástica en la población humana que consume estos productos, además de provocar alteraciones en la morfología y actividad de los neutrófilos en las vacas tratadas (10, Paape *et al* en 1990, citado en 95).

(\*) "Fatroximín espuma" Lab. Shering-Plough

Paape y Miller en 1990 (95), en un estudio sobre los efectos de dos análogos sintéticos del cloranfenicol, observaron que tanto el florfenicol como el tianfenicol a dosis terapéuticas no producen alteraciones en los neutrófilos bovinos, y citan además, que no existen reportes en Europa hasta 1990 sobre problemas de anemia aplásica en humanos asociada al uso del tianfenicol.

**SULFONAMIDAS.** Son un grupo de compuestos sintéticos con actividad antimicrobiana contra bacterias GRAM (+), GRAM (-) y algunos protozoarios, al inhibir su producción de ácido fólico, necesario para la síntesis de DNA. Su actividad antimicrobiana es cuantitativamente diferente, aunque todas son bacteriostáticas (2,10).

Ya sea en forma de soluciones o bolos intrauterinos, las sulfas son aplicadas en el útero de las vacas como profilaxis o tratamiento de infecciones genitales, siendo frecuentemente incorporada la urea como coadyuvante para incrementar su solubilidad y neutralizar algunos de sus antagonistas (10). Otras combinaciones, además de las realizadas entre las mismas sulfas, suelen realizarse con las tetraciclinas o con el trimetoprim, adquiriendo con este último una acción bactericida debido a que el trimetoprim inhibe a la enzima tetrahidrofolasa que es un paso adicional para la síntesis de DNA (2).

Varios microorganismos patógenos presentes en el útero postparto son sensibles a las sulfas, pero su actividad antibacteriana se reduce considerablemente al ser aplicadas localmente por la presencia de material purulento, sangre y restos celulares (13,31,51,98), teniendo una baja efectividad en la resolución de las infecciones puerperales (60).

Además de los fármacos ya mencionados en la antibioterapia de las infecciones uterinas, se reporta en la literatura varios productos comerciales constituidos por dos o más antibióticos, a los que se les llega a incluir hormonas (principalmente estrógenos), desinflamatorios y antihistamínicos, en un intento por mejorar la acción del producto; sin embargo, su eficacia tanto en la resolución de infecciones como en la fertilidad subsecuente de las vacas tratadas es cuestionable (13) (Cuadro IV), pues los datos reportados en algunos estudios no revelan las implicaciones reales de su uso sobre la fertilidad y la reducción de los días abiertos en las vacas tratadas.

Entre este tipo de compuestos para uso local, se pueden citar los siguientes productos comerciales:

- COLPOSEPTINE . Sulfonamida  
(21) . Clorquinadol  
      . Diaveridina  
      . Promestrina  
      30 gr en 35 ml  
      (Theramex, Mónaco)
- COMOXIL PLUS . Amoxicilina trihidratada 250 mg  
(24) . Finidazole 250 mg  
      (M/S Concept Pharmaceuticals, India)
- CORTAMICETINA COMPLEX . Cloranfenicol 200 mg  
(122) . Framicetina 300 mg  
      . Hidrocortizona 10 mg  
      . Vitamina A 254,000 UI en 20 ml  
      (Distrivet, Francia)
- MASTOLON U . Oxitetraciclina hidrociorada 200 mg  
(66) . Fosfato de oleandomicina 100 mg  
      . Sulafato de neomicina 100 mg  
      . Prednisolona 5 mg  
      . Maleato de cloropeniramina 100 mg  
      (Pfizer, India)
- Metrijet . Oxitetraciclina hidrociorada 500 mg  
(21) . Furazolidona 500 mg  
      . Iodohidroxiquinoleina 500 mg  
      . Etilenestradiol 0.5 mg  
      (Intervet, Francia)
- OSTRILAN . Sulfaciopiridazina 5%  
(82) . Sulfapirazol 5%  
      . Clloquinol 3%  
      . Etilenestradiol 0.002%  
      (Ciba-geigy, Inglaterra)
- TARDOMYOCEL-L . Penicilina G benzatinica 2,500,000 UI  
(33) . Cloranfenicol 2.5 gr  
      . Sulfatolamida 2.5 gr  
      (Bayer, Chile)
- UTOCYL . Formosulfatiazol 1.75 gr  
(28) . Penicilina G 100 mg  
      . Sulfato de estreptomocina 50 mg  
      . Etilenestradiol 0.5 mg  
      (Ciba-geigy, Inglaterra)

**CUADRO II. POSOLOGIA Y TIEMPOS DE ELIMINACION DE  
ANTIBIOTICOS EN LECHE DESPUES DE SU APLICACION  
INTRAMUSCULAR O INTRAUTERINA PARA LA ENDOMETRITIS**

ANTIBIOTICO	DOSIS	VIA DE ADMINISTRACION	RESIDUOS EN LECHE
PENICILINA G SODICA Y PROCAINICA	22 000 UI/Kg	I M	72 HRS.
	1.5 X 10 <sup>6</sup>	I U	60-84 HRS.
PENICILINA BENZATINICA	22 000 UI/Kg	I M	90 HRS.
	1.5 X 10 <sup>6</sup>	I U	60-84 HRS.
AMPICILINA TRIHIDRATADA	11 mg/Kg	I M	48 HRS.
	1 gr	I U	48-72 HRS.
ESTREPTOMICINA	11 mg/kg	I M	72 HRS.
GENTAMICINA	4 mg/kg	I M	72 HRS.
	2.2 - 2.7 gr	I U	72 HRS.
NEOMICINA	12 mg/kg	I M	72 HRS.
	1 - 2 gr	I U	72 HRS.
TILOSINA	5 mg/kg	I M	72 HRS.
	4 gr	I U	72 HRS.
NITROFURAZONA	66 mg - 176 mg	I U	72 HRS.
OXITETRACICLINA	11 mg/kg	I M	72 HRS.
	3 gr	I U	72-84 HRS.
	2.5 gr	I U	72 HRS.
	500 mg	I U	60 HRS.
	3 gr EN 30 ml. DE AGUA ESTERIL	I U	12.5-44 HRS.

CUADRO IIIA. RESULTADOS DEL USO INTRAUTERINO DE ALGUNOS ANTIBIOTICOS PARA LA ELIMINACION DE LAS INFECCIONES UTERINAS.

ANTIBIOTICO DOSIS	No. VACAS	GRADO DE INFECCION	FRECUENCIA	No. VACAS LIMPIAS	DIAS ABIERTOS	SERVICIOS POR CONCEPCION	% PRENEZ	CITAS
AMPICILINA 500 mg	21	ENDOMETRI- TIS, 2o. GRADO	-----	16	-----	-----	81.25%	138
ESTREPTOMICI- NA 1 gr	20	"	-----	19	-----	-----	84.21%	138
GENTAMICINA 160 mg	35	"	-----	29	-----	-----	74.28%	138
NITROFURAZONA 5 gr	29	"	-----	27	-----	-----	86.20%	138
TETRACICLINAS 1 gr	13	"	-----	11	-----	-----	62.23%	138
GENTAMICINA 750 mg	25	METRITIS PUERPERAL	1.00 APLICA CIONES POR VACA	25	-----	-----	-----	40
TETRACICLINA 1.750 mg	50	"	2.00 APLICA CIONES POR VACA	50	-----	-----	-----	40
OXITETRACICLI NA 1.250 gr	20	METRITIS (DIA 30 POSTPARTO)	3.0 APLICA CIONES POR VACA	20	105.10 d.	1.45	52.63% a 1er. serv.	47
PENICILINA 6+ DIHIDROESTREP TOMICINA, 2 MILL UI+ 3.75 gr	50	ENDOMETRI- TIS CRONICA (1o, 2o Y 3er. GRADO)	-----	-----	<120 dias	-----	20.0%	72
ESPIRAMICINA 3 gr	56	"	-----	-----	<120 dias	-----	23.2%	72
BAYTRIL 0.5 gr	25	"	-----	-----	<120 dias	-----	12.0%	72

CUADRO IIIB. RESULTADOS DEL USO INTRAUTERINO DE ALGUNOS ANTIBIOTICOS PARA LA ELIMINACION DE LAS INFECCIONES UTERINAS.

ANTIBIOTICO DOSIS	No. VACAS	GRADO DE INFECCION	FRECUENCIA	No. VACAS LIMPIAS	DIAS ABIERTOS	SERVICIOS POR CONCEPCION	% PRENEZ	REFERENCIA
CLORAMFENICOL 3 gr	22	"	-----	-----	<120 DIAS	-----	27.3%	72
TILOSINA 3 gr	66	"	-----	-----	<120 DIAS	-----	16.7%	72
OXITETRACICLI NA 1.25 grs/50ml sol. sal. fis	51	"	-----	-----	<120 DIAS	-----	19.61%	72
PENICILINA G PROCAINICA 0.8 A 1.0ml U.I. EN 40 ml	87	ENDOMETRI- TIS (10 A 20 DIAS POSTPARTO)	-----	-----	158.6 DI- AS +-6.7	-----	-----	128
GRUPO CONTROL	77	"	-----	-----	153.9 DI- AS +-6.4	-----	-----	128
OXITETRACICLI NA 500 mg EN 20 ml. DE AGUA ESTERIL	74	"	-----	-----	124.1 DI- AS +-4.5	-----	-----	128
GRUPO CONTROL	62	"	-----	-----	123.9 DI- AS +-5.0	-----	-----	128

**CUADRO IV. PRODUCTOS COMERCIALES DE APLICACION INTRAUTERINA.**

PRODUCTO	No. DE VACAS	GRADO DE INFECCION	No. TRATAMIENTOS	No. VACAS LIMPIAS	DIAS ABIERTOS	SERVICIOS POR CONCEPCION	% PRENEZ	CITAS
TARDOMOCEL-L 10 ml	53	ENDOMETRITIS 1er. GRADO	-----	49	-----	1.33	94.2%	33
GRUPO TESTIGO	49	ENDOMETRITIS 1er. GRADO	-----	43	-----	1.14	87.8%	33
BOLOS NITROFU RAZONA 60 mg + UREA 6 gr	56	NETRITIS PUERPERAL	2 BOLOS EN DIARIOS POR 4-7 DIAS	56	-----	-----	-----	84
COLPOSEPTINE	26	NETRITIS PUERPERAL	-----	23	-----	-----	91.3%	21
CORTAMICETINE COMPLEX	25	NETRITIS PUERPERAL	-----	21	-----	-----	66.64%	21
COMOXYL PLUS	20	ENDOMETRITIS	2 BOLOS EN 30 ml. DE AGUA DESTI LADA DIA RIO POR 6 DIAS	-----	-----	1.9	85%	24
BOLOS NITRO- FURAZONA	20	ENDOMETRITIS	2 BOLOS DIARIOS POR 6 DIAS	-----	-----	1.7	50%	20
OSTRILAN	98	ENDOMETRITIS 1er. 2do. Y 3er. GRADO	1 SOLA A- PLICACION	59	-----	-----	-----	82
MASTOLON-U	47	NETRITIS	1 SOLA A- PLICACION	-----	-----	1.29	72.3%	66
MASTOLON-U	7	ENDOMETRITIS	3 APLICA- CIONES	-----	197-36 DIAS	2.16	85.7%	23
FATROXIMIN ESPUMA	50	ENDOMETRITIS AGUDA	1.2	93%	-----	1.9	80%	143
GRUPO CONTROL	20	"	-----	70%	-----	2.8	60%	143
FATROXIMIN ESPUMA	50	ENDOMETRITIS CRONICA	1.7	80%	-----	2.4	68%	143
GRUPO CONTROL	20	"	-----	30%	-----	3.5	20%	143
FATROXIMIN ESPUMA	50	ENDOMETRITIS 1o., 2do. Y 3er. GRADO	1.2	90%	-----	-----	80%	142

## 2) ANTISEPTICOS

Las infusiones intrauterinas con antisépticos como el hipoclorito de sodio, la clorhexidina, el peróxido de hidrógeno y algunos derivados del yodo, han sido una alternativa común en años anteriores para el tratamiento de las metritis y endometritis por su bajo costo (10,33,127) y por no ocasionar deposición de residuos en leche (64,144).

**PEROXIDO DE HIDROGENO.** La característica de anaerobiosis de la flora bacteriana presente en la mayoría de los padecimientos infecciosos crónicos del útero, ha sido el fundamento para el empleo del peróxido de hidrógeno en infusiones locales de 25 a 50 ml, sin embargo, esta terapia es fuertemente discutida, ya que este compuesto provoca el aumento de la presión intrauterina por el gas que desprende al entrar en contacto con el material purulento, llegando a ocasionar el ascenso de la infección a los oviductos cuando se aplican grandes volúmenes o cuando existe una gran cantidad de exudado en el útero (144).

**DERIVADOS DEL YODO.** En un estudio realizado por Duran *et al* en 1981 (32), se reporta que el empleo local de soluciones de yodo al 1% y al 2% en vacas afectadas con endometritis de segundo grado, provoca hiperemia y hemorragias endometriales, aunque en el grupo tratado con la solución al 1% se consiguió disminuir la presencia de exudado purulento, comparativamente con el grupo tratado con yodo al 2% y con el grupo testigo sin tratamiento. Por su parte, Ebert *et al* en 1984 (33), no encuentra diferencias significativas entre el grupo testigo sin tratar y las vacas a las que se aplicó infusiones intrauterinas con lugol de uso externo al 1%, lugol inyectable al 5% o una combinación antibiótica de penicilina G, cloranfenicol y sulfatolamida (Tardiomocel-L), en vacas afectadas con endometritis puerperal (Cuadro V).

El yodo con polivinilpirrolidona (IPVP), al igual que el lugol, presenta una buena actividad bactericida aún en presencia de materia orgánica y un amplio espectro contra bacterias, hongos, protozoarios, levaduras y virus, sin ser tan irritante (10,125). A este respecto, Ortiz en 1980 (92), obtiene resultados satisfactorios al aplicar infusiones intrauterinas con IPVP al 5% en vacas con metritis puerperal, sin causar daños aparentes al endometrio (Cuadro V).

**CLORAMIN-T, NF (CLORAZENO).** Este compuesto presenta una buena acción bactericida contra microorganismos anaerobios y

aerobios gracias a la liberación de cloro y la formación de HOCL. Su aplicación es menos irritante y más estable que las soluciones hipocloradas (10).

El Cloramín-T se ha empleado como terapia de la endometritis en yeguas y vacas como solución al 0.4%, en infusiones intrauterinas a intervalos de 9 a 10 días, aunque su eficacia y los efectos sobre la fertilidad de los animales tratados no es clara (10).

Las investigaciones actuales reportan que el uso intrauterino de antisépticos deprime la actividad fagocítica de los leucocitos en útero (43,59,96), además de que la irritación y la leucocitosis que provocan al endometrio, principalmente los derivados del yodo, disminuyen la fertilidad subsecuente (13,51,52,93,144).

### CUADRO V. ANTISEPTICOS

ANTISEPTICO	Nº. DE VACAS	GRADO DE INFECCION	FRECUENCIA	Nº. DE VACAS LABORALES	DIAS ASIENTOS	SERVICIOS POR CONCEPCION	% DE PREZ	REFERENCIA
LUGOL 5% (150 ml IV)	51	ENDOMETRITIS 1er. GRADO	1 SOLA APLICACION	—	96.4 *+28.4	1.31	91.1%	33
LUGOL (150 ml IV)	56	ENDOMETRITIS 1er. GRADO	1 SOLA APLICACION	—	99.2 *+30.6	1.39	88.2%	33
GRUPO CONTROL	49	ENDOMETRITIS 1er. GRADO	—	—	97.1 *+30.6	1.14	87.8%	33
IPOP 5% (100 ml IV)	100	METRITIS 1er. Y 2do. GRADO	1.37 APLICACIONES	100	87.51	1.40	26.12%	92

### 3) HORMONAS

Una alternativa o complemento de la antibioterapia en la eliminación de las infecciones uterinas, es el empleo de diferentes productos hormonales, cuyo objetivo general es el de estimular directa o indirectamente los mecanismos de defensa uterinos, así como la motilidad, las secreciones endometriales y la fagocitosis, siendo la oxitocina, los estrógenos, el factor liberador de gonadotropinas (GnRH), y la prostaglandina F2-alfa, las principales hormonas consideradas (131).

**OXITOCINA.** Esta hormona, asociada a los estrógenos, ha sido empleada en años anteriores como terapia de las endometritis (148). Vučko en 1978 (citado en 60), reporta que al emplear estrógenos y oxitocina en días alternos durante 4 ó 6 días, en un estudio con 2430 vacas afectadas por endometritis, obtuvo el 61% de recuperación con una sola serie de aplicaciones (2 días); sin embargo, Gustafsson en 1984 (51), señala que el empleo de la oxitocina en las metritis no está bien fundamentado, aún cuando existe cierta evidencia sobre su capacidad uterotónica en el postparto (35,56).

Las dosis empleadas de oxitocina generalmente van de 10 a 20 U.I. por vía intramuscular, pudiendo repetirse en las próximas 2 ó 4 horas, o bien, dosis de 60 a 100 U.I. por vía intravenosa, inmediatamente después del parto (51).

**ESTROGENOS.** El uso de estrógenos en las infecciones uterinas se basa principalmente en su efecto estimulante de los mecanismos locales de defensa, ya que promueve una mayor irrigación al órgano, con aumento de las secreciones endometriales y del tono uterino. A este respecto, algunos investigadores han observado que la aplicación de una dosis única de 3 a 10 mg de benzoato de estradiol durante el postparto temprano, resulta ser eficaz en la eliminación de infecciones uterinas moderadas con o sin retención placentaria (56); por su parte, Oxender en 1982 (citado en 60), indica que el tratamiento de las endometritis puerperales con estrógenos, seguido de la aplicación de antibióticos, ofrece buenos resultados, aunque debe recordarse que esta hormona aumenta el nivel de absorción del antibiótico y por tanto, su eliminación en leche (131), además de que aún en dosis farmacológicas, los estrógenos pueden ocasionar el ascenso de la infección a los oviductos y provocar salpingitis, así como predisponer al desarrollo de quistes foliculares (5, Bretzlaff en 1987, citado en 56, 131).

**FACTOR LIBERADOR DE GONADOTROPINAS (GnRH).** La administración de GnRH es uno de los métodos empleados para reducir el intervalo del parto a la primera ovulación, así como para aumentar el número de ovulaciones en los primeros 3 meses después del parto (Bretzlaff en 1981, citado en 56).

Bajo este contexto, se ha sugerido como una alternativa en el mejoramiento de la fertilidad de vacas con retención placentaria (51,68,86), por lo que su empleo dentro de la terapia de las endometritis es más bien de carácter preventivo; sin embargo, los resultados sobre el futuro reproductivo de las vacas tratadas durante el período intermedio del postparto, son contradictorios (38,86). Bretzlaff en 1987 (citado en 71), reporta que la aplicación de 100 mcg de GnRH IM o IV entre el día 12 y 18 del postparto, promueve la presentación del estro y por tanto, la resolución de la endometritis, mientras que en otros estudios se reporta el desarrollo de piometras y quistes foliculares en vacas tratadas con GnRH durante los días 14 y 15 del postparto (38,93).

**PROSTAGLANDINAS.** La Prostaglandina F2-alfa y sus análogos sintéticos están indicados en el tratamiento de algunas patologías del tracto reproductor que cursan con la retención de tejido luteal, tales como la piometra y la endometritis que cursa con cuerpo lúteo funcional (12,39,145); además de reconocerse su importancia en la regulación de la actividad miometrial, en la eliminación de placentas y en la involución uterina durante las primeras tres o cuatro semanas después del parto (12,35,39,85).

Sin embargo, la aplicación de prostaglandinas exógenas durante el puerperio muestra resultados variables, ya que por ejemplo, en algunos estudios realizados por Young *et al* en 1984 y 1986 (147,148), al administrarse 25 mg de Dinoprost en dosis única entre los días 14 y 18 del postparto, se observa un aumento en el índice de concepción a primer servicio y un menor número de días abiertos en las vacas tratadas, al compararse con el grupo testigo. En otro estudio, Etherington *et al* en 1984 (citado en 143), al aplicar Cloprostenol el día 24 después del parto, observó la disminución de los días abiertos en 305 vacas provenientes de hatos con una alta incidencia de infecciones puerperales; de igual forma, en otro estudio realizado por este mismo investigador (39), se muestra un menor número de días abiertos en 170 vacas a las cuales se le administró Cloprostenol los días 26 y/o 40 del postparto, independientemente de su estado luteal, su eficacia se caracterizó mediante la palpación rectal del útero, biopsias

endometriales y cultivos bacteriológicos, encontrando que en las vacas tratadas disminuían las descargas vaginales y el tamaño de los cuernos uterinos, así como el grado de inflamación y de fibrosis del endometrio, además de que A. pyogenes fué aislado con menos frecuencia del útero de estas vacas, comparativamente con las vacas no tratadas.

Por su parte, Revah et al en 1989 (107), aplicaron profilácticamente 25 mg de Dinoprost el día 40 del postparto en 80 vacas, sin observar diferencias significativas en los días abiertos y en el índice de concepción a primer servicio entre el grupo tratado y el grupo testigo, por lo que concluyen que el tratamiento rutinario de las vacas en puerperio con prostaglandinas no resulta en un mejor desempeño reproductivo de las mismas, señalando además que al ser más frecuentes las piometras, las endometritis y los cuerpos lúteos persistentes durante el puerperio, la ligera mejoría encontrada por algunos autores mediante el tratamiento rutinario con estas hormonas, podría también obtenerse con el tratamiento selectivo de las vacas diagnosticadas con alguna de las patologías mencionadas.

La aplicación de Dinoprost en los días 14 y 28 del postparto fué repetida por Young en 1989 (citado en 145), en 14 hatos con diferentes grados de eficiencia reproductiva, encontrando un incremento en el índice de concepción a primer servicio en los hatos que mantenían una baja eficiencia reproductiva, por lo que concluyen que la aplicación de Dinoprost en el puerperio sólo muestra efectos positivos evidentes en hatos con un bajo índice de concepción o con una alta incidencia de endometritis puerperal, ya que las prostaglandinas promueven el retorno al estro y favorecen la acción de los estrógenos endógenos.

Varios autores señalan que la terapia con prostaglandinas en las infecciones uterinas resulta en igual o superior fertilidad al compararse con otro tipo de tratamientos; especialmente si los agentes terapéuticos alteran los mecanismos naturales de defensa del útero (25,96,99); siendo importante considerar la dosis, el momento oportuno de aplicación, el número de aplicaciones y el tipo de prostaglandina a emplearse (Cuadro VI) (4).

### CUADRO VI. HORMONALES

PROSTAGLANDINA/ DOSIS	No. DE VACAS	GRADO DE INFECCION	No. DE TRATAMIENTOS	No. VACAS LIMPIAS	SERVICIOS POR CONCEPCION	% DE PRENEZ	REFERENCIA
ALFAFROSTOL 5-8 mg	114	ENDOMETRI TIS, 1er. 2do, 3er GRADO	1 SOLA APLICACION A LOS 30 DIAS	84	-----	-----	82
ALFRAPROSTOL+ OSTRILAN	94	ENDOMETRI TIS, 1er. 2do, 3er GRADO	1 SOLA APLICACION	65	-----	-----	82
DINOPROST 25 mg	26	METRITIS PUERPERAL	2 APLICA CIONES (DIAS 30 Y 40 POST PARTO)	22	1.45	68.18%	47
CLOPROSTENOL 25 mcg	42	METRITIS PUERPERAL	1 SOLA APLICACION	28	-----	38.1	85
CLOPROSTENOL 50 mcg	24	METRITIS PUERPERAL	1 SOLA APLICACION	18	-----	41.67%	85

#### 4) INMUNDESTIMULANTES INESPECIFICOS

En la búsqueda de una terapia que logre eliminar las infecciones úterinas sin los efectos negativos de los antibióticos, sulfonamidas y antisépticos, las investigaciones actuales se encaminan hacia otro tipo de terapias que promuevan la eliminación de estos padecimientos mediante la activación y regulación de los mecanismos de defensa propios del tracto reproductor (58,60). A este respecto, el empleo de inmunestimulantes inespecíficos se presenta como una alternativa terapéutica, especialmente cuando los gérmenes involucrados muestran resistencia a los tratamientos convencionales (58,116).

Al emplear este tipo de sustancias se provoca el aumento en la respuesta humoral y celular del sistema inmune, sin que implique el efecto hacia algún antígeno en particular (Mayr en 1982, citado en 114). Estos compuestos se clasifican según su fuente de extracción, su composición química, o bien, según su origen, quedando agrupados por esta última en el siguiente orden:

- Sustancias biológicas
  - . Bacterianas
  - . Virales
  - . Componentes sanguíneos
  - . Otros
- Sustancias químicas
  - . Levamisol
  - . Polianiones
  - . Dinitroclorobenceno
  - . Atrazina y prometrina
  - . Propenadienammina
  - . Caseína
  - . Minerales
- Sustancias sintéticas
  - . Tuftesina
  - . Azimexon
  - . Muramil-dipéptido
  - . Isoprinosine
  - . Inosiplex

Los procedimientos esenciales en que se basa la estimulación inespecífica se presenta en dos categorías:

1. Inductores multipotentes (Tipo I). Actúan en todas las poblaciones celulares y sus mediadores, estimulando las células de memoria para la formación de anticuerpos. Su eficacia aumenta cuando hay un defecto o disminución en la función de la

malla inmunológica. Entre ellos encontramos a ciertas vacunas de efecto inespecífico contra algunas enfermedades (Pockenvirus, Herpes, Parainfluenza III y Brucella), extractos vegetales, linfoquinas extraídas de tejido linforreticular y algunos químicos como el levamisol (116).

2. Inductores unipotentes (Tipo II). Activan sólo particularmente a los factores de defensa del sistema celular y humoral. En esta categoría se encuentran las endotoxinas bacterianas, los virus, los polirribonucleótidos y las linfoquinas específicas, entre otros (116).

Ambos inducen además, al interferon y regulan las funciones del Sistema de complemento (116).

En el tratamiento de las infecciones uterinas se han empleado de manera experimental las endotoxinas y filtrados de algunas bacterias (E. coli, Streptococcus zoepidermicus), sueros hiperinmunes y plasma, extractos de neutrófilos, así como el levamisol y la caseína como terapias de apoyo. Gran parte de estos estudios se han realizado en yeguas, sin embargo, algunos investigadores lograron traspasar estas terapias a los bovinos, obteniendo resultados similares (116).

**ENDOTOXINAS DE E. Coli (LÍPOLISACÁRIDOS).** Poseen una gran variedad de efectos sobre el sistema inmunológico, ya que aumentan la producción de linfocitos B y la fagocitosis por medio del interferon (65), además de estimular la actividad de los macrófagos para la producción de interleucina 1 y a las células T para la producción de interleucina 2, el Sistema de complemento, a las células K, al tejido linforreticular y la producción de prostaglandinas (116).

En estudios iniciales se demostró que la aplicación intravenosa de endotoxinas de E. coli (lipopolisacáridos), en vaquillas durante la fase lútea del ciclo estral, causa el incremento sérico de metabolitos de prostaglandina F2-alfa, así como el descenso en la concentración de progesterona; mientras que en la aplicación intrauterina hay una menor absorción de la endotoxina, y por lo tanto, una menor respuesta sérica de prostaglandinas (Gilbert *et al* en 1986, citado en 102).

De igual forma, en investigaciones posteriores, donde se determinaron diferentes grados de respuesta a la aplicación intrauterina de estas endotoxinas, según el período puerperal en que se realizaba la infusión, se observó que los mejores niveles de absorción y de respuesta sérica de precursores de prostaglandina F2-alfa (prostanoides), se obtienen con la

aplicación temprana en el día 5 del postparto, al compararla con la aplicación en el día 20 del postparto; surgiendo la hipótesis de que la superficie endometrial sin lesiones, actúa como una barrera citológica que restringe la absorción de endotoxinas hacia el torrente circulatorio; de ahí que se presente una menor respuesta sérica de prostaglandina en vacas con el endometrio intacto (102). Por otro lado, se reporta que la infusión de endotoxinas de *E. coli* en el útero de las yeguas ocasiona un aumento en el flujo de leucocitos, (principalmente neutrófilos), hacia el lumen uterino (Mollet *et al* en 1987, citados en 61). De igual forma, Hussain y Daniel en 1992 (61), obtienen resultados similares al infundir 100 mcg de estas endotoxinas en vacas sanas y en vacas con endometritis inducida con *Streptococcus agalactiae*, además de observar que en las vacas no tratadas con endotoxinas, la infección persiste por más de 12 días, a diferencia de las vacas tratadas que logran eliminar el padecimiento en este tiempo. Pese a los resultados, se señala la necesidad de ampliar las investigaciones respecto al uso de endotoxinas para el tratamiento de las infecciones uterinas, empleando diferentes concentraciones y tipos bacterianos (102).

**SUERO, PLASMA Y SUERO HIPERINMUNE.** Asbury *et al* en 1984 (citado en 60), demostró que la aplicación de pequeñas cantidades de suero en el útero de las yeguas, es capaz de incrementar la capacidad opsonizante y la habilidad fagocítica de sus polimorfonucleares, además de conseguir la preñez de varias yeguas que padecían endometritis subclínica, al tratarlas con una infusión intrauterina de plasma, luego de ser servidas; por el contrario, Adams y Ginther en 1989 (citado en 60), reportan que la infusión intrauterina de plasma no mejoró el desarrollo reproductivo de las yeguas con endometritis que incluyeron en su estudio.

En cuanto a la aplicación de sueros hiperinmunes, se señala la disminución en el número de bacterias aisladas del útero de yeguas que padecían endometritis y que fueron infundidas con este suero, comparativamente con las yeguas sin tratamiento (60).

**EXTRACTOS Y COMPONENTES DE POLIMORFONUCLEARES (PMN).** Se reconoce que en general los neutrófilos poseen dos tipos de gránulos bactericidas en su citoplasma, sin embargo, algunos investigadores reportan la existencia de más de dos tipos de estos gránulos en los neutrófilos bovinos (60). Por otro lado, Hughes y Couto en 1988 (citados en 60), observan que los extractos de PMN's de conejo, *in vitro*, logran eliminar

el 100 % de las bacterias aisladas del útero de varias yeguas; los extractos de neutrófilos bovinos (defensinas), poseen una alta actividad bactericida contra bacterias GRAM (+) y GRAM (-) bajo condiciones en que los extractos de neutrófilos humanos son virtualmente inactivos, por lo que proponen a estos componentes como una posible alternativa en la terapia de las endometritis (60).

**FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE MACROFAGOS Y GRANULOCITOS (GM-CSF) ó (LINFOKINAS).** Existen varios componentes de glicoproteínas específicas que provocan la diferenciación y proliferación de ciertas células hematopoyéticas, como el GM-CSF que es considerado como la glicoproteína más importante para la proliferación *in vitro* de progenitores específicos para las formas maduras de colonias de PMN y de macrófagos, teniendo además, un importante papel en los mecanismos de defensa corporal contra las infecciones microbianas, al estimular la actividad fagocítica de los neutrófilos, inhibir su migración y aumentar su capacidad de adherencia (60).

Por su efecto hematopoyético, el GM-CSF tiene importantes aplicaciones clínicas, como en la agranulocitosis, disfunciones congénitas o adquiridas de los PMN's y en infecciones, como lo son las que afectan al tracto reproductor, pues se ha observado que el GM-CSF obtenido por manipulación genética, provoca que el número de PMN's se incremente hasta 12 veces en el torrente sanguíneo de los bovinos tratados (60).

**LEVAMISOL.** Esta substancia se introdujo como antiparasitario en la medicina veterinaria, aunque en la actualidad se le ha efectuado un gran número de pruebas para establecer las bases de su efecto inmuoestimulante, quedando probada su actividad restauradora de la respuesta inmune cuando ésta se encuentra deprimida o comprometida por factores patológicos o ambientales, teniendo poca o ninguna actividad sobre las células normales (116).

Entre los efectos de este compuesto se encuentra el incremento en la hidrofilia, en el número de lisosomas, y la fagocitosis de los polimorfonucleares, además de regular las funciones linfocitarias, inducir la proliferación de células T y la formación de rosetas E, así como el incremento en la actividad de los linfocitos supresores y cooperadores (116).

En la inmunoterapia con levamisol se emplean dosis de 2 a 3 mg/kg de peso, mientras que como antiparasitario la dosis

va de 5 a 6 mg/kg de peso; esto es importante de considerar, ya que al emplear dosis mayores como inmunoterapéutico, se llega a provocar un estado de inmunosupresión (116).

Respecto a los resultados de su empleo en la terapia de las infecciones uterinas, Villalobos en 1972 (139), obtiene resultados favorables al tratar 30 vacas con antecedentes de cronicidad de la endometritis y de resistencia a los antibióticos más comunes, administrando 1 gr diario de levamisol por vía intramuscular durante 9 días, alternando tres días de descanso entre cada tres aplicaciones. Los resultados muestran la eliminación clínica de la infección en el 73.3% de las vacas en tratamiento, con un índice de concepción de 66.6% y 1.3 servicios por concepción.

**CASEINA.** Esta es una de las proteínas obtenidas de la leche, que posee efectos de innocestimulación al administrarla por vía subcutánea sólo o combinada con yodo, o al administrarla en suero de leche. Se sabe que la caseína es efectiva en procesos agudos, subagudos o crónicos de origen infeccioso y no infeccioso; y aunque no se conocen todos los mecanismos involucrados, se ha demostrado que estimula de una manera notable la producción de macrófagos por inducción de las colonias precursoras de macrófagos y de los mediadores involucrados, además de potencializar algunos factores humorales como el sistema de opsoninas, el sistema de complemento, e inducir la proliferación de linfocitos T (116).

En la práctica diaria, suele emplearse la caseína como terapia de apoyo en las infecciones crónicas del tracto reproductor de los bovinos, sin embargo, su eficacia no está debidamente validada con estudios específicos.

Estas terapias, cuyo fundamento es el de estimular los mecanismos naturales de defensa propios del útero, se presentan como otra opción a explorar y evaluar mediante un mayor número de investigaciones controladas, a fin de definir su aplicación práctica, su costo, y el efecto subsecuente en la fertilidad de los animales sometidos a estos tratamientos (58,60,116).

## B. COMENTARIOS FINALES

Existen varios factores que deben ser considerados antes del inicio de cualquier tratamiento para eliminar las infecciones del tracto genital de las vacas, entre ellos se incluyen la correcta evaluación clínica de la vaca en forma individual, así como de las características de manejo y nutrición del hato de origen.

Como primer punto es importante recordar que durante los primeros 15 días postparto, un porcentaje elevado de vacas presenta algún tipo de infección uterina, que bajo condiciones normales, va disminuyendo gradualmente durante los siguientes 40 a 60 días del puerperio, quedando un número reducido de vacas que mantiene la infección (34,58,131). Esto demuestra que el útero es capaz de eliminar el padecimiento valiéndose de sus propios mecanismos de defensa cuando no existen factores que los alteren negativamente (94,96); por lo que el hecho de ignorar que las secreciones uterinas evolucionan favorablemente durante el puerperio, conduce a un diagnóstico y tratamiento erróneos que pueden, incluso, prolongar los días abiertos. Esta habilidad de cada vaca para resistir y eliminar la infección además de las variaciones de manejo y nivel nutricional de los hatos hacen imposible mantener una línea fija de tratamientos durante el puerperio, por lo que en el presente trabajo sólo se exponen los principales criterios en la terapia de la endometritis bovina como punto de apoyo al lector.

Respecto a la eficacia de los diferentes fármacos expuestos (Cuadros III, IV, V y VI) puede observarse que en algunos estudios, especialmente en aquellos en los que se emplean dos o más antibióticos para uso local, los resultados no son muy claros, ya que los datos tanto de las condiciones en las que se realiza el experimento como del comportamiento reproductivo de las vacas, posterior al tratamiento, son incompletos; con ello se entiende la dificultad para evaluar estadísticamente estas terapias.

Si después de haber valorado estos factores se decide administrar una terapia con antibióticos, es necesario seleccionar el fármaco adecuado al tipo de agentes patógenos y a las condiciones fisiopatológicas que prevalecen en el útero, siguiendo un correcto régimen de dosificación y de aplicación. En las observaciones de algunos autores (56,71,91), se presenta a la oxitetraciclina como uno de los antibióticos con mayor eficacia en la eliminación de las infecciones uterinas, tanto por vía local como por vía sistémica; sin embargo, es recomendable la evaluación periódica del tipo de resistencia antibiótica dentro de cada hato.

De igual forma, el empleo de prostaglandina F2-alfa en las endometritis crónicas se expone como una alternativa para eliminar estas infecciones y reducir el número de días abiertos, aunque se

destaca la necesidad de considerar el tipo de prostaglandina que se empleará, así como la dosis e intervalo de aplicación, ya que entre ellas existen diferencias en su efecto hacia el útero (25,81,96,99). Por otro lado, la terapia con inmunoestimulantes inespecíficos se presenta aún como un medio a explorar en la profilaxis y tratamiento de estos padecimientos, pese a los resultados favorables que se han obtenido en forma experimental, ya que a la fecha su esquema de terapéutico no se encuentra bien definido, así como la trascendencia en el desarrollo reproductivo de los bovinos.

En general, la correcta evolución reproductiva del ganado debe contemplar el control y/o eliminación de los factores predisponentes de las infecciones del tracto reproductor, haciendo énfasis en los procedimientos de manejo al parto, así como en la condición corporal de las vacas al momento del mismo y durante el puerperio, independientemente de un adecuado régimen terapéutico una vez que los padecimientos se han presentado.

## VI. LITERATURA CITADA

1. Alqueday, S., Vázquez, L., Neff, C., Davis, L., Whitmore, H. And Gustaffson, B.: Effect of vehicle on intrauterine absorption of gentamicin. Theriogenology **19**:771-778 (1983).
2. Altamirano, A. y Sumano, H.: Farmacología clínica de la antibioterapia en los bovinos. Vet. Mex. **20**:281-330 (1989).
3. Ambrose, J.D. and Pattabiraman, S.R.: Studies on lochia in bovines with puerperal infections. Indian Vet. J. **64**:1035-1036 (1989).
4. Armstrog, J., O'Gorman, J. and Roche, J.: Effects of prostaglandin on the reproductive performance of dairy cows Vet. Rec. **125**:597-600 (1989).
5. Arthur, G., Noakes, D. and Pearson, H.: Veterinary reproduction and obstetrics 6th. ed., Ed. Bailliere tindal, London, England 1983.
6. Ayliffe, T. and Noakes, D.: Effects of exogenous oestrogen and experimentally induced endometritis on absorption of sodium benzylpenicillin from the cows uterus. Vet. Rec. **110**:96-98 (1982).
7. Barnovin, J. and Chacornac, J.: A nutritional risk factor of early metritis in dairy farms in france. Preventive Veterinary Medicine **13**:27-37 (1992).
8. Barrière, P. et Lopes, P.: Immunologie de l'endomètre. Rec. Méd. Vét. **163**:121-126 (1987).
9. Bhandari, R.M. and Kaikini, A.S.: Note on bovine endometrial biopsy study during normal reproduction. Indian J. Anim. Sci. **50**:277-280 (1980).
10. Booth, H.N. and McDonald, L.: Veterinary pharmacology and therapeutics. 6th ed., Ed. University press/Ames, Iowa, U.S.A. 1988.
11. Borsberry, S. and Dobson, H.: Periparturient diseases and their effect on reproductive performance in five dairy herds. Vet. Rec. **124**:217-219 (1989).
12. Braun, W.: A review of prostaglandin therapeutics in reproduction. Vet. Med. and Small Anim. Clin. **75**:649-656 (1980).

13. Bretzlaff, K.: Factors of importance for the disposition of antibiotics in the female genital tract. In current therapy in theriogenology 2th ed., Ed. by Morrow, D. pp. 34-37, Ed. Saunders Company, U.S.A. 1986.
14. Bretzlaff, K., Whitmore, H., Spahr, L. and Ott, R.: incidence and treatment of postpartum reproductive problems in a dairy herd. Theriogenology 17:527-535 (1982).
15. Bretzlaff, K., Ott, R., Koritz, G., Beuill, R., Gustafsson, B. and Davis, L.: Distribution of oxytetracycline in the healthy and diseased postpartum genital tract of cows. Am. J. Vet. Res. 44:760-763 (1983).
16. Bretzlaff, K., Ott, R., Koritz, G., Beuill, R., Gustafsson, B. and Davis, L.: Distribution of oxytetracycline in genital tract tissues of postpartum cows given the drug by intravenous and intrauterine routes. Am. J. Vet. Res. 44:764-769 (1983).
17. Briton, A., Johnson, W., Miller, R.: Ultrastructural assessment of blastocist recovered from a cow with subclinical purulent endometritis. Theriogenology 29:671-679 (1988).
18. Calva, B.: Comparación de las diferentes vías de aplicación de la oxitetraciclina para el tratamiento de la metritis postparto en vacas lecheras Vet. Mex. 21:252-256 (1990).
19. Camp, Van. S.: Hormone use and the postpartum dairy cow. Vet. Med. 86:640 (1991).
20. Campo, E., Rizo, M., García, L., Fernández, O. y González, F.: Evaluación clínica del puerperio en vacas lecheras. Rev. Salud. Anim. 7:477-484 (1985).
21. Chauffaux, St., Lokhande, S., Bouisset, S., Daviaud, L. et Humblot, P.: Les métrites chroniques de la vache essais de traitements. Rec. Méd. Vét. 157:105-115 (1981).
22. Chauffaux, St., Recobert, Y., Bhat, P. et Crespeau, F.: Biopsies de l'endometre au cours du postpartum pathologique chez la vache. Rec. Méd. Vét. 163:199-209 (1987).
23. Chaffaux, St., Lakhdi, H. et Thibier, M.: Etude épidémiologique et clinique des endometrites post-puerpérales chez les vaches laitières. Rec. Méd. Vét. 167:349-358 (1991).
24. Chakrabarti, A. and Lodh, C.: Studies on the efficacy of comoxyl plus pessaries against endometritis in cows. Indian Vet. J. 68:1175-1177 (1991).

25. Chauhan, F. and Takkar, G.: Treatment of chronic endometritis with PGF<sub>2</sub>-alfa and antibiotic in cows and buffaloes. Indian Vet. J. **60**:665-668 (1983).
26. Coleman, A., Thayne, V. and Dailey, A.: Factors affecting reproductive performance of dairy cows. J. Dairy Sci. **68**:1793-1803 (1985).
27. Davis, L.: Rational use of microbial drugs. In current therapy in theriogenology 2th ed., Ed. by Morrow, D., pp. 23-29, Ed. Sauders Company, U.S.A. 1986.
28. Dobson, D. and Noakes, D.: Use of intrauterine pessary to prevent infection of the uterus of the cow after parturition. Vet. Rec. **127**:128-131 (1990).
29. Dohoo, I.R.: The effect of calving to first service interval on reproduction performance in normal cows and cows with postpartal disease. Can. Vet. J. **24**:343-346 (1983).
30. Domínguez, H.: Contribución a la terapia intrauterina mediante la utilización de un antibiótico como sincronizador de calores y como terapéutico de algunas metritis clínicas. Tesis de licenciatura. Fac. Est. Sup. Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Edo. de México, México 1985.
31. Dowlen, H., Muphre, R., Richardson, D. and Owen, J.: Effect of immediate postpartum uterine treatment on subsequent reproductive efficacy. Theriogenology **19**:811-815 (1983).
32. Durand, R., Merino, N. y Rizo, J.: Estudio anatomopatológico comparativo en vacas con endometritis de segundo grado sometidas a tratamiento por vías no convencionales. Ciencia Y Técnica en la Agricultura Veterinaria **3**:15-35 (1981).
33. Ebert, J., Tadich, N. y Albrecht, C.: Tratamiento comparativo entre dos productos yodados y una asociación antibiótica en las endometritis de primer grado del bovino. Vet. Mex. **15**:249-253 (1984).
34. Eduvie, L., Osori, D., Adoo, P. and Nojku, C.: Bacteriological investigation of the postpartum uterus, relationship to involution and histopathological findings. Theriogenology **21**:733-745 (1984).
35. Eiller, H., Hopkings, F., Armstrong-backus, C. and Lyke, W.: Uterotonic effect of PGF<sub>2</sub>-alfa and oxytocin on the postpartum cow. Am. J. Vet. Res. **45**:1011-1014 (1984).

36. Erb, H. and Grohn, Y.: Symposium: Health problems in the periparturient cow. Epidemiology of metabolic disorders in the periparturient dairy cow. J. Dairy Sci. 71:2557-2571 (1988).
37. Etherington, W., Martin, S., Dohoo, I. and Bosu, W.: interrelationships between ambient, temperature, age at calving, postpartum reproductive events on reproductive performance in dairy cows: A path analysis. Can. J. Comp. Med. 49:254-260 (1985).
38. Etherington, W., Martin, S., Dohoo, I. and Bosu, W.: interrelationships between postpartum events, hormonal therapy, reproductive abnormalities and reproductive performance in dairy cows: a path analysis. Can. J. Comp. Med. 49:261-267 (1985).
39. Etherington, W., Martin, S., Bontt, B., Johnson, W., Miller, R., Savage, N., Walton, J. and Montgomery, M.: Reproductive performance of dairy cows following treatment with clorpostenol 26 and/or 40 days postpartum: a field trial. Theriogenology 29:565-567 (1988).
40. Flores R.: Estudio comparativo en el tratamiento local de metritis del ganado bovino utilizando gentamicina y tetraciclinas. Tesis de licenciatura. Fac. Est. Sup. Cuautitlán Universidad Nacional Autónoma de México, Edo. de México, México 1985.
41. Francos, G. and Meyer, E.: Analysis of fertility indices of cows with extended postpartum anestrus and other reproductive disorders compared to normal cows. Theriogenology 29:394-412 (1988).
42. Francos, G. and Meyer, E.: Analysis of fertility indices of cows with reproductive disorders and of normal cows in herds with low and normal fertility. Theriogenology 29:413-423 (1988).
43. Frank, T., Anderson, I., Smith, R., Whitmore, L. and Guataffson, B.: Phagocytosis in the uterus. A review. Theriogenology 20:103-109 (1983).
44. Fuente, de la G.: Frenos a la producción de lácteos. La leche. Comisión Nacional para el Fomento de la producción y aprovechamiento de la leche A.C. 1:26-27 (1992).
45. Fuentes, V.: algunos conceptos sobre el tratamiento de las infecciones uterinas. XII Congreso Nacional de Buiatría (memorias) Guadalajara, Jal. 1986 pp. 19-21.

46. Galina, C.B. and Arthur, G.H.: Review of cattle reproduction in the tropics. Part 3. Puerperium. Animal Breeding Abst. 52:897-910 (1989).
47. Galindo, I.P.: Tratamiento de metritis con antibioticos o prostaglandina F2-alfa y su influencia sobre los dias abiertos en vacas Holstein. Tesis de Licenciatura. Fac. Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F. 1987.
48. Gallagher, J. and Ball, L: Effect of infusion of intrauterine purulent exudate into the bovine uterus. Theriogenology 13:311-318 (1980).
49. García, E. y Espinal, F.: Sensibilidad bacteriana a los antibioticos en problemas de infertilidad en vacas lecheras. Tesis de Licenciatura. Fac. Est. Sup. Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Edo. de México, México 1987.
50. Gilbert, R: Bovine endometritis: The burden of proof. Cornell Vet. 92:11-13 (1992).
51. Gustaffson, B.K.: Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment of the uterus in large animals. J. Am. Vet. Med. Ass. 185:1194-1197 (1984).
52. Gustaffson, B.K.: Use of drugs other than antibiotics in treatment of intrauterine disease in large animals. Modern Vet. Pract. 65:389-391 (1985).
53. Haaland, M., Manpeker, J. and Moreland, T.: Antibiotic residues in milk after intrauterine infusion. Vet. Med. Small Anim. Clin. 79:382-386 (1984).
54. Harrison, J., Hancock, D., Pierre, N., Conrad, H. and Harvey, W.: Effect of prepartum selenium treatment on uterine involution in dairy cows. J. Dairy Sci. 69:1421-1425 (1986).
55. Hemeida, N., Gustaffson, B. and Whitmore, H.: Therapy of uterine infections: Alternatives to antibiotics. In current therapy in theriogenology 2. Ed. by Morrow, D. pp. 45-47, Ed. Saunders company, U.S.A. 1986.
56. Hernández, J. C.: Alternativas en la resolución de problemas del puerperio en vacas lecheras. IV Curso internacional de reproducción bovina (memorias). México D.F. 1992, pp. 45-50.
57. Holt, L., Whittier, W., Gwazdauskas, F., Vinson, W. and Spomberg, P.: Involution, pathology and histology of the uterus in dairy cattle with retained placenta and uterine discharge following GnRH. Anim. Rep. Sci. 21:11-23 (1989).

58. Hussain, A.: Bovine uterine defense mechanisms: A review. J. Vet. Med. 34 series B:641-651 (1989).
59. Hussain, A., Daniel, R. and D'Boyle D.: Postpartum uterine flora following normal and abnormal puerperium in cows. Theriogenology 3:291-302 (1990).
60. Hussain, A. and Daniel, R.: Bovine endometritis: Current and future alternative therapy. J. Vet. Med. Ass. 38:641-651 (1991).
61. Hussain, A. and Daniel, R.: Effects of intrauterine infusion of E. coli endotoxin in normal and cows with endometritis induced
62. Instituto Nacional de Estadística Geografía e informática: Anuario estadístico del comercio exterior de los Estados Unidos Mexicanos. Tomo II. Importaciones, México D.F. 1993.
63. Jainudeen, N.R. and Hafez, E.S.E.: Cattle and water buffalo. Reproduction in farm animals. Ed. by Hafez, E.S.E., 5th ed. Lea and Febiger. London, England 1987.
64. Kaneene, J., Coe, P., Smith, J., Rapnicki, P., Smith, C., Gerloff, B. and Morrow, D.: Drug residues in milk after intrauterine injection of oxytetracycline, lincomycin-spectinomycin, and povidone-iodine in cows with metritis. Am. J. Vet. Res. 47:1363-1365 (1986).
65. Klucinski, W., Targowski, S., Winnicka, A. and Miernk-Decorska, E.: Immunological induction of endometritis model investigations in cows. J. Vet. Med. 37:148-153 (1990).
66. Kornel, D. and Chhabra, A.: Conception rate due to post-parturient antibiotics uterine therapy in Jersey cows. Indian Vet. J. 65:833 (1988).
67. Laing, J., Brinley, W. y Wagner, W.: Fertilidad e infertilidad en la práctica veterinaria. 4a. ed., Ed. Interamericana, Madrid, España 1991.
68. Leslie, K.: The effects of GnRH administration in early postpartum dairy cows on hormone concentrations, ovarian activity on reproductive performance. A review. Can. Vet. J. 24:116-122 (1983).
69. Leyva, C., Blanco, G. y Preval, B.: Infección genital postparto y su influencia en la fertilidad de primíparas Holstein Rev. Salud Anim. 10:131-137 (1988).

70. Lindell, J., Kindall, H., Jansson, L. and Enqvist, L.: Postpartum release of prostaglandin F2- $\alpha$  and uterine involution in the cow. Theriogenology 17:237-245 (1982).
71. Lowder, M.: Diagnosing and treating bovine postpartum endometritis. Vet. Med. 88:474-479 (1993).
72. Luz, C. D.: Evaluación de la fertilidad en vacas tratadas con seis diferentes tipos de antibióticos en endometritis crónica diagnosticada al momento del servicio. Tesis de Licenciatura. Fac. Est. Sup. Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Edo. de México, México 1991.
73. Manspeaker, J., Haalan, M. and Davidson, J.: Incidence and degree of endometrial periglandular fibrosis in parity dairy cows. Vet. Med. Small Anim. Clin. 78:943-946 (1983).
74. Markusfeld, O.: Factors responsible for post-parturient metritis in dairy cattle. Vet. Rec. 114:539-542 (1984).
75. Markusfeld, O.: Periparturient traits in seven high dairy herds. Incidence rates, association with parity, and interrelationships among traits. J. Dairy Sci. 70:158-166 (1987).
76. Martínez, E., Bartlett, P., Gibson, C., Kaneene, J. and Kirk, J.: Reproductive disorders in dairy cattle. I. Respective influence of herds, seasons, milk yield and parity. Theriogenology 21:569-581 (1984).
77. Marusi, A., Bonazzi, G. e Brugnoli, C.: Trattamento endouterino con schiuma medicata a base di rifaximina. Esperienze cliniche nella bovina. Documento interno, Lab. Fatrox, Italy, 1991.
78. Masera, J., Gustaffson, B., Afiefy, M., Stowe, C. and Bergt, G.: Disposition of oxitetraciclina in the bovine genital tract: Sistemic vs intrauterine administration. J. Am. Vet. Med. Ass. 15:1099-1102 (1980).
79. McEntee, K.: Reproductive pathology of domestic mammals. Ed. Academic Press, Inc., San Diego, Cal. U. S. A. 1990.
80. Millan, F.: principales razones de desecho en un hato lechero de 1,000 vacas. Vet. Mex. 21:169-174 (1991).
81. Moreno, B.: Morfofisiología y patología del útero de la vaca: Revisión bibliográfica. Tesis de Licenciatura. Fac. Est. Sup. Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Edo. de México, México 1987.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

82. Murray, R., Allison, J. and Gard, R.: Bovine endometritis: Comparative efficacy of alfaprostol and intrauterine therapies and other factors influencing clinical success. Vet. Rec. **127**:86-90 (1970).
83. Nakao, T., Morigoshi, M. and Kawata, K.: The effect of postpartum ovarian dysfunction and endometritis on subsequent reproductive performance in high and medium producing dairy cows. Theriogenology **37**:341-349 (1992).
84. Narasimhan, K.: Clinical trials of nitrofurazone and urea (Metrea bolus) in the treatment of puerperal metritis in cross-breed cows. Ind. Vet. J. **64**:171-172 (1987).
85. Narayana, K.: The clinical efficacy of low-dose cloprostenol, a prostaglandin F2-alfa analogue, in infertile conditions in cattle and buffaloes. Ind. Vet. J. **63**:556-560 (1986).
86. Nash, J., Ball, L. and Olson, J.: Effects on reproductive performance of administration of GnRH to early postpartum dairy cows. J. Anim. Sci. **50**:1017-1021 (1980).
87. Navarro, N.: Posible influencia de la época del año sobre la presentación de retenciones placentarias y endometritis postparto en hembras bovinas. Revista Cubana Ciencias Veterinarias **17**:104-109 (1983).
88. Niedweske, I. and Threlfall, W.: The influence of days postpartum on chloramphenicol absorption from the bovine uterus. Theriogenology **14**:319-328 (1980).
89. Noakes, D., Til, D. and Smith, G.: Bovine uterine flora postpartum: a comparison of swabbing and biopsy. Vet. Rec. **124**:563-564 (1989).
90. Olson, J., Mortimer, R. and Ball, L.: The metritis-pyometra complex. In current therapy in theriogenology 2. Ed. by Morrow, D., pp. 227-236, Ed. Saunders company U.S.A. 1986.
91. Oltenu, P., Britt, J., Braun, R. and Mellenberger, R.: Relationships among type of parturition, type of discharge from genital tract, involution of cervix and subsequent reproductive performance in Holstein cows. J. Dairy Sci. **66**:612-619 (1983).
92. Ortiz, G. D.: Yodo polivinilpirrolidona en el tratamiento de metritis postparto en la vaca. Tesis de Licenciatura. Fac. Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F. 1980.

93. Ott, R.: The efficacy of uterine treatment with antimicrobial drugs. In current therapy in theriogenology 2. Ed. by Morrow, D., pp. 39-42, Ed. Saunders company, U.S.A. 1986.
94. Oxender, W.: Symposium on hormone use in postpartum dairy cows: Should you use gonadotroping-releasing hormone in postpartum dairy cows?. Vet. Med. **86**:652-654 (1991).
95. Paape, M. and Miller, R.: Effects of florphenicol, cloramphenicol, and thiamphenicol on phagocytosis chemiluminescence and morphology of bovine polymorphonuclear neutrophil leucocytes. J. Dairy Sci. **73**:1734-1744 (1990).
96. Paisley, L., Mickelsen, W. and Anderson, B.: Mechanisms and therapy for retained fetal membranes and uterine infections of cows: A review. Theriogenology **25**:353-369 (1986).
97. Parmigiani, E. and Truszkowska, B.: Therapy of endometritis in the cow by means of intrauterine spray nebulisation. XV Congreso Mundial de Buiatria (Memorias tomo II). Palma de mayorca. España 1988, pp. 1300-1305.
98. Paul, J.: Drug interactions and incompatibilities. In current therapy in theriogenology 2. Ed. by Morrow, D., pp. 30-33, Ed. Saunders company, U.S.A. 1986.
99. Pepper, R. and Dobson, H.: Preliminary results of treatment and endocrinology of chronic endometritis in dairy cows. Vet. Rec. **120**:33-36 (1987).
100. Peter, A. and Bosu, W.: Effects of intrauterine infections on the function of the corpora lutea formed after first postpartum ovulations in dairy cows. Theriogenology **27**:593-609 (1987).
101. Peter, A. and Bosu, W.: Relationships of uterine infections and folliculogenesis in dairy cows during early puerperium. Theriogenology **30**:1045-1051 (1988).
102. Peter, A., Bosu, W. and Gilbert, R.: Absorption of E. coli endotoxin (Lipopolisaccharide) from the uteri of postpartum dairy cows. Theriogenology **33**:1011-1014 (1990).
103. Peters, A.: Effect of prostaglandin F2-alfa on hormone concentrations in dairy cows after parturition. Vet. Rec. **124**:371-373 (1989).
104. Picard, L., Sauvageau, R. et Lamothe, P.: Influence de la tylosine suble sur l'endomètre de la vache. Can. Vet. J. **25**:300-301 (1984).

105. Ramírez, L. J.: Estudio macroscópico y microscópico del aparato reproductor en vacas desechadas por infertilidad del Complejo Agropecuario Industrial de Tizayuca, Hidalgo. Tesis de Licenciatura. Fac. Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F. 1987.
106. Ramos, A., Sumano, H. y Mateos, G.: Estudio documental comparativo de dosis recomendadas para bovinos. Vet. Mex. 22:379-400 (1991).
107. Revah, I., Lomas, R., Zarco, L. y Galina, C.: Evaluación del tratamiento rutinario con prostaglandina F2-alfa en el día 30 ó 40 postparto sobre la actividad ovárica y la eficiencia reproductiva de vacas Holstein. Vet. Mex. 20:135-161 (1989).
108. Rivera, J., Anta, E., Galina, C., Porras, A. y Zarco, L.: Análisis de la información publicada en México sobre la eficiencia reproductiva de los bovinos. III. Factores que la afectan. Vet. Mex. 20:19-25 (1989).
109. Rizo, J., Gil, A. y Guirola, R.: Eficacia comparativa entre la administración bi y unilateral de medicamentos por vía iliaca interna contra la endometritis de la vaca Holstein. Rev. Salud Anim. 3:415-424 (1981).
110. Rizo, J., Gil, A., González, J. y Guirola, R.: características clínicas de la endometritis de la vaca Holstein en Cuba. Rev. Salud Anim. 5:415-424 (1983).
111. Rizo, J., Gil, A., González, J. y Guirola, R.: Aspectos clínicos de la involución uterina en la vaca Holstein en condiciones subtropicales en Cuba. Rev. Cubana Cienc. Vet. 17:287-292 (1988).
112. Rose, R.: Résultats d'analyses de laboratoire réalisées dans le cadre d'une enquête régionale sur les métrites en élevage laitier. Rec. Méd. Vet. 163:211-213 (1987).
113. Roth, J., Kaeberle, M., Appell, L. and Nachreiner, R.: Association of increased estradiol and progesterone blood values with altered bovine polymorphonuclear leukocyte function. Am. J. Vet. Res. 44:247-253 (1983).
114. Ruder, C., Sasser, R., Williams, J., Kelly, R., Bull, R. and Butler, J.: Uterine infections in the postpartum cow. I. Effect of dietary crude protein restriction. Theriogenology 15:561-572 (1981).

115. Ruder, C., Sasser, R., Williams, J., Kelly, R., Bull, R. and Butler, J.: Uterine infections in the postpartum cow. II. Possible synergistic effect of Fusobacterium necrophorum and Corynebacterium pyogenes. Theriogenology **15**:573-579 (1981).
116. Sánchez, R. L.: Inmunestimulación inespecífica en animales domésticos (Revisión bibliográfica). Tesis de Licenciatura. Fac. Est. Sup. Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Edo. de México, México 1988.
117. Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos: Anuario de Producción Agropecuaria 1992, México 1993.
118. Schiavo, B.: El marco estructural de la ganadería bovina mexicana. Colección de cuadernos universitarios No. 5, Universidad Autónoma de Chapingo, Edo. de México, México 1983.
119. Schindler, H., Eger, S., Davidson, M., Ochowski, D., Schermerborn, E. and Foote, R.: Factors affecting response of groups of dairy cows managed for different calving conception intervals. Theriogenology **36**:495-503 (1991).
120. Secretaría de Salubridad y Asistencia de los Estados Unidos Mexicanos: Reglamento para el control sanitario de la leche. Diario oficial, México D.F., septiembre 24, 1976.
121. Shanks, R., Freeman, A. and Dickinson, F.: Postpartum distribution of costs and disorders of healt. J. Dairy Sci. **64**:683-688 (1981).
122. Stéffan, J., Adriamanga, S. and Thibier, M.: Treatment of metritis with antibiotics or PGF<sub>2</sub>-alfa and influence of ovarian cyclicity in dairy cows. Am. J. Vet. Res. **45**:1090-1093 (1984).
123. Stéffan, J., Chaffaux, St. et Bost, F.: Roles des prostaglandines au cours du postpartum chez la vache. Perspectives thérapeutiques. Rec. Méd. Vet. **166**:13-20 (1990).
124. Stevenson, J., Call, E.: Reproductive disorders in the periparturient dairy cow. J. Dairy Sci. **71**:2572-2583 (1988).
125. Tablada, L., Martínez, A. y Casañas, P.: Acción in vitro del Iugol frente a microorganismos aislados de endometritis bovina. Rev. Salud anim. **2**:37-42 (1980).
126. Takács, T., Gáthy, I., Macháty, Z. and Bajmócy, E.: Bacterial contamination of the uterus after parturition and its effect on the reproductive performance of cows on large-scale dairy farms. Theriogenology **33**:851-865 (1990).

127. Tanturile, D.: Actualites en pathologie de la reproduction chez la jument et les bovins. Rev. Méd. Vét. 131:737-738 (1980).
128. Thurmond, M., Jameson, C., and Picanso, J.: Effect of intrauterine antimicrobial treatment in reducing calving-to-conception interval in cows with endometritis. J. Am. Vet. Med. Ass. 203:1576-1578 (1993).
129. Tizard, I.: Inmunología veterinaria 2a. ed. Edit. Interamericana, México D.F. 1986.
130. Truszkowska, B., Paggi, J., Belluzzi, S. e Massi, M.: Comportamento della rifaximina in formulazione schiumosa dopo somministrazione endouterina. SUMMA 2:98-102 (1990).
131. Valliancourt, D.: Physiopathologie et thérapeutique de l'utérus en période puerpérale chez la vache laitière: Revue. Can. Vet. J. 28:330-337 (1987).
132. Valero, G., Ontiveros, L., Flores, R. y Trigo, T.: Patología bacteriología y micología de vacas Holstein adultas no gestantes. Leg. Rec. Mex. 26:272-276 (1988).
133. Vallet, A., Carteau, M., Salmen, A. et Chatelin, Y.: Epidémiologie des endométrites des vaches laitières. Rec. Méd. Vét. 163:189-194 (1986).
134. Vandeplassche, M.: Immunité et métrite. Rec. Méd. Vét. 163:127-133 (1986).
135. Vecchio, del R., Matsas, D., Inzana, T., Sponenberg, D. and Lewis, G.: Effect of intrauterine bacterial infusions and subsequent endometritis on prostaglandin F2-alfa metabolite concentrations in postpartum beef cows. J. Anim. Sci. 70:3158-3162 (1992).
136. Velázquez, F., Pérez, M. y González, R.: Investigación de residuos de antibióticos en leche pasteurizada y envasada que se consume en el área metropolitana. Salud Pública de México 22:91 (1980).
137. Velázquez, F. y Pérez, M.: Evaluación del procedimiento microbiológico de cilindro en placa para la determinación de residuos de penicilina, estreptomycin y tetraciclina en leche. Técnica pecuaria 40:61-67 (1981).
138. Venkateswarlu, T., Romamohana, A. and Krishnawamy, S.: Treatment of endometritis in cows and buffaloes based on in vitro sensitivity pattern of the bacterial isolates. Ind. Vet. J. 60:487-489 (1983).

139. Villalobos, E. G.: Evaluación de la eficacia de un inmunomodulador: Levamisol, como coadyuvante en el tratamiento, en las metritis crónicas en ganado lechero estabulado. Tesis de Licenciatura, Fac. Est. Sup. Cuautitlan, Universidad Nacional Autónoma de México, Edo. de México, México 1992.
140. Watson, E.: Plasma concentrations of PGFM in two cows with and two cows without postpartum endometritis. Vet. Rec. 114:479-480 (1984).
141. Watson, E.: Oponising ability of bovine uterine secretions during the oestrus cycle. Vet. Rec. 117:274-275 (1985).
142. Watson, E., Diehl, N. and Evans, J.: Antibody response in the bovine genital tract to intrauterine infusion of Actinomyces pyogenes. Resc. Vet. Sci. 48:70-75 (1990).
143. Whitaker, D., Smith, E., Da Rosa, G., and Kelly, J.: Some effects of nutrition and management on the fertility of dairy cattle. Vet. Rec. 133:61-64 (1993).
144. Whitmore, H. and Anderson, K.: Possible adverse effects of antimicrobial treatment of uterine infections. In current therapy in theriogenology 2. Ed. by Morrow, D., pp. 42-44, Ed. Sauders company, U.S.A. 1986.
145. Wichtel, J.: When and why prostaglandins are used in postpartum dairy cows. Vet. Med. 86:647-651 (1988).
146. Williams, B., Senger, P. and Stephens, L.: Relationships between days postpartum, observed estrus and uterine microflora in comercial dairy cows. Theriogenology 30:555-561 (1988).
147. Young, I., Anderson, D. and Plenderleith, W.: Increased conception rate in dairy cows after early post-partum administration of prostaglandin F2-alfa THAM. Vet. Rec. 115:429-431 (1984).
148. Young, I. and Anderson, D.: Improved reproductive performance from dairy cows treated with dinoprost tromethamine soon after calving. Theriogenology 26:199-207 (1986).
149. Zepeda, B. C.: Endometritis en el ganado bovino, estudio recapitulativo. Tesis de Licenciatura, Fac. Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F. 1985.