

## Endometritis subclínica en ganado vacuno lechero: etiopatogenia y diagnóstico. Revisión Bibliográfica

L.A. Quintela\*, M. Vigo, J.J. Becerra, M. Barrio, A.I. Peña y P.G. Herradón

Reproducción y Obstetricia, Departamento de Patología Animal, Facultad de Veterinaria de Lugo, Universidad de Santiago de Compostela, Avda. Carballo Calero s/n, 27002 Lugo. España

### Resumen

Uno de los factores que determinan la rentabilidad económica de las explotaciones de vacuno lechero es la eficiencia reproductiva. Esta dependerá a su vez de otros muchos factores, y dentro de estos, tienen gran relevancia las patologías uterinas. La prevalencia de alteraciones uterinas en vacas de leche es elevada y causa de numerosos fallos reproductivos. En los últimos años, los investigadores han mostrado un gran interés en las endometritis subclínicas dada su elevada prevalencia en el postparto del vacuno lechero, y en consecuencia, se han desarrollado métodos sencillos para su diagnóstico. Sin embargo, a pesar del elevado número de trabajos publicados sobre el tema en las últimas décadas, existen todavía muchas incógnitas. Por ejemplo, existen diferencias de opinión respecto al método de diagnóstico: la citología, la ecografía o la biopsia. En el caso de la primera, que es la más utilizada, no hay un criterio unánime en relación al porcentaje de polimorfonucleares neutrófilos (PMN) que debería tomarse como punto de corte, a partir del cual se considera que una vaca padece endometritis subclínica. Esto lleva a que, dependiendo del punto de corte utilizado por los distintos autores, la prevalencia del proceso pueda ser muy variable. Por otra parte, los efectos de la endometritis subclínica sobre la reproducción son también muy variables dependiendo del trabajo consultado y no está totalmente claro cómo se producen. En esta revisión, se abordarán estos aspectos.

**Palabras clave:** Vaca de leche, reproducción, patología uterina, inflamación, infertilidad.

### Abstract

#### Subclinical endometritis in dairy cattle: etiopathogenesis and diagnosis. Review

One of the main factors determining profitability of dairy farms is the reproductive efficiency of cows. Reproductive performance depends on many factors, being the existence of uterine pathologies one of the most relevant. Incidence of uterine diseases in dairy cattle is high and it is believed to be the cause of numerous reproductive failures. During the last years, researchers have shown great interest in sub-clinical endometritis because of the high incidence in the postpartum of dairy cows, and it has led to the development of simple diagnosis methods. However, despite the high number of studies on sub-clinical endometritis published in the last years, many unknown aspects still exist. For example, there are different opinions concerning the best diagnosis method: endometrial cytology, uterine ultrasound or biopsy. In the case of cytology, the most used method, there is no unanimous opinion regarding the percentage of PMN that should be considered the cut-off point for diagnosing subclinical endometritis. Therefore, depending on the PMN cut off considered, the incidence of the process reported

---

\* Autor para correspondencia: luisangel.quintela@usc.es

<http://doi.org/10.12706/itea.2017.016>

by the different authors may widely differ. On the other hand, effects of subclinical endometritis on reproduction may also differ in different studies, and it is still unclear how those effects are generated. In this review, main aspects on subclinical endometritis will be addressed.

**Keywords:** Dairy cow, reproduction, uterine pathology, inflammation, infertility.

## Introducción

Uno de los principales factores que afectan a la eficiencia reproductiva del vacuno lechero son las patologías uterinas. Las metritis y endometritis se han relacionado con retrasos en el reinicio de la actividad ovárica postparto, el incremento del intervalo entre el parto y la primera inseminación, el aumento de los días abiertos, el descenso de la tasa de concepción y el aumento de las tasas de eliminación (LeBlanc *et al.*, 2001; Gautam *et al.*, 2009; Sheldon *et al.*, 2009 y 2010; Priest, 2013).

En las últimas décadas se han implementado métodos de diagnóstico que han permitido mejorar la detección de estos procesos. Este es el caso de la ecografía transrectal (Kasimanickam *et al.*, 2004; Quintela *et al.*, 2012) y la citología uterina, ampliamente descrita y estudiada por Kasimanickam *et al.* (2004 y 2005) a principios de este siglo, y que han permitido notables avances en el diagnóstico de estas patologías.

Estas técnicas, han abierto la posibilidad de diagnosticar las endometritis subclínicas y han contribuido a la realización de estudios en los que se aborda esta patología desde múltiples puntos de vista. También han permitido evaluar la relación existente entre este proceso y la eficiencia reproductiva de las vacas lecheras (Priest, 2013), tanto por su relación con la producción (Cheong *et al.*, 2011) como por los efectos negativos que produce sobre la reproducción (Gilbert *et al.*, 2005; McDougall *et al.*, 2011).

Sin embargo, a pesar del elevado número de estudios publicados en los últimos años, to-

davía quedan cuestiones relacionadas con la definición, los métodos de diagnóstico y la etiopatogenia que necesitan ser aclaradas.

## Definición

Antes de comenzar a hablar de las Endometritis Subclínicas es importante situar este proceso dentro del contexto de las patologías uterinas.

Desde el punto de vista histopatológico hablamos de **Endometritis (E)** cuando se produce un proceso inflamatorio que afecta exclusivamente al endometrio. Por su parte se conoce como **Metritis (M)** aquellas patologías en las que se ve afectada toda la pared del útero. Finalmente se considera **Perimetritis (PE)** si lo que se ve afectado es la serosa y **Parametritis (PA)** si la inflamación afecta a los ligamentos suspensorios (BonDurant, 1999).

Si se tiene en cuenta la enfermedad desde un punto de vista clínico se puede definir la **Metritis puerperal (MP)** como una patología aguda, sistémica, que tiene lugar en los 21 días posteriores al parto aunque, por lo general, suele producirse en los primeros 10 días postparto, y que se origina como consecuencia de la infección del útero por bacterias (Földi *et al.*, 2006; Sheldon *et al.*, 2006). En los casos en los que no existe alteración sistémica, pero si un útero aumentado de tamaño y descargas vaginales purulentas, hablaremos de **Metritis clínica (MC)** (Sheldon *et al.*, 2006).

Debe tenerse en cuenta que este proceso es sintomatológicamente muy diferente de la

**Endometritis clínica (EC)**, que se caracteriza por presentar una descarga purulenta o mucopurulenta a través de la vagina, y que no está acompañada de sintomatología sistémica. Otra diferencia destacable respecto de la MP es que esta afección se produce 21 días o más después del parto (LeBlanc *et al.*, 2002; Földi *et al.*, 2006; Sheldon *et al.*, 2006).

Por su parte se conoce con el nombre de **Endometritis subclínica (ES)** aquella inflamación del endometrio con ausencia de síntomas clínicos. Esta patología se caracteriza por presentar un infiltrado de polimorfonucleares neutrófilos (PMN) sin o con un mínimo de exudado acumulado en el útero (Földi *et al.*, 2006; Sheldon *et al.*, 2006).

Finalmente, desde el punto de vista clínico se define la **Piómetra (P)** como el proceso que cursa con un acumulo de material mucopurulento/purulento en el interior del útero, que provoca una distensión del mismo y que coexiste con un cuerpo lúteo en el ovario y cuello uterino cerrado (Sheldon *et al.*, 2006).

Deben ser mencionados también en esta revisión dos términos ampliamente empleados en la actualidad que se basan en los signos observados en su diagnóstico. Por un lado se define la **Descarga vaginal purulenta (DVP)**, como aquella situación en la que se aprecia una descarga purulenta o muco-purulenta a través de la vulva (Dubuc *et al.*, 2010; LeBlanc, 2014). En esta definición se engloban diferentes enfermedades que cursan con esta sintomatología como pueden ser las vaginitis, las cervicitis, las endometritis e incluso las cistitis (Sheldon *et al.*, 2006; LeBlanc, 2014).

Por último, también se describen las **Endometritis citológicas (EC)** que se caracterizan por la presencia de PMN, en porcentaje anormal, en la citología uterina (Dubuc *et al.*, 2010). Por lo tanto, podría referirse tanto a endometritis clínicas como subclínicas.

## Prevalencia

Cuando se habla de la prevalencia de ES en vacas es difícil comparar los resultados de distintos trabajos ya que ésta varía en función del momento del postparto en el que se realiza el diagnóstico, del punto de corte establecido (porcentaje de PMN a partir del cual se considera que un animal presenta ES) y del método utilizado para realizar la citología (cytobrush, lavado o citotape).

En la tabla 1 se muestra un resumen de las prevalencias observadas por distintos investigadores en función de los factores mencionados anteriormente. Al revisar todos estos estudios se puede comprobar la gran variabilidad de puntos de corte empleados por los distintos investigadores (del 5 al 25% en las semanas 3<sup>a</sup> a 5<sup>a</sup> y del 5 al 18% de la 5<sup>a</sup> a la 7<sup>a</sup> postparto). También se ponen de manifiesto diferencias ligadas al método de recogida, ya que los distintos estudios describen una mayor prevalencia de ES cuando la muestra es recogida empleando el lavado uterino. Así mismo tiene importancia el momento en el que se realiza el diagnóstico, ya que se produce un descenso de la prevalencia a medida que el postparto avanza. Lo que sí queda claro en estos estudios es que las ES aparecen, con frecuencia, en el ganado vacuno de leche, sobre todo en las 7 primeras semanas del postparto.

## Etiología

Como ya se ha comentado, las ES son inflamaciones del endometrio sin síntomas clínicos y en muchos casos sin que se pueda demostrar la existencia de un agente agresor (Lazzari *et al.*, 2011; Madoz *et al.*, 2014; Mariño *et al.*, 2015). En base a esto, el origen de esta patología podría estar en la alteración del proceso de la inflamación.

Tabla 1. Prevalencia de endometritis subclínicas diagnosticadas mediante citología endometrial en función de la semana del postparto en la que se hizo el diagnóstico, del punto de corte y de la técnica empleada para obtener la muestra

*Table 1. Incidence of subclinical endometritis diagnosed by endometrial cytology, in function of the postpartum week chosen for the diagnosis, PMN cut off point and the method used to take the sample*

Cytobrush	3 <sup>a</sup> -5 <sup>a</sup> (%)	5 <sup>a</sup> -7 <sup>a</sup> (%)	≥7 (%)	Punto de corte (%)
Lopdell et al., 2011	35,0			> 18,0
Kasimanickam et al., 2004	35,1			> 18,0
Heidarpour et al., 2012	13,5			> 18,0
Kaufmann et al., 2010	12,4			> 18,0
Barrio et al., 2014	17,6			> 18,0
Madoz et al., 2013	21,5			> 8,0
Dubuc et al., 2010	19,3			> 6,0
Plöntzke et al., 2010	38,0			> 5,0
Lopdell et al., 2011		7,0		> 18,0
Kasimanickam et al., 2004		34,0		> 10,0
Barlund et al., 2008		11,8		> 8,0
Madoz et al., 2013		16,0		> 6,0
Plöntzke et al., 2010		19,0		> 5,0
Barrio et al., 2015		14,9		> 5,0
Madoz et al., 2013			16,0	> 4,0
Dubuc et al., 2010			11,1	> 4,0
<b>Lavado</b>				
Hammon et al., 2006	51,8			> 25,0
Barlund et al., 2008	15,8			> 8,0
Gilbert et al., 2005		53,0		> 5,0
Cheong et al., 2011		25,9		> 10,0
<b>Citotape</b>				
Pascottini, 2016 (en momento de la IA vacas)			27,8	≥ 1
Pascottini, 2016 (en momento de la IA Novillas)			7,86	≥ 1

En la inflamación se pueden describir cuatro fases: el reconocimiento del agente agresor, la liberación de mediadores de la inflamación, la actuación de los mediadores y la resolución del proceso (Sordillo y Aitken, 2009) (Figura 1).

Este proceso, normalmente, se desarrolla en un periodo de tiempo relativamente corto y está regulado, principalmente, por los eicosanoides (Sordillo, 2014). Sin embargo, puede verse alterado de diferentes formas:

1. Prolongación del proceso inflamatorio tras la resolución del problema: esta situación puede darse cuando se combina una producción exacerbada de eicosanoides inflamatorios y disminuida de antiinflamatorios (Figura 2), lo que retrasará la resolución completa y la restauración de la homeostasis en los tejidos afectados (Mattmiller et al., 2013; Sordillo, 2014).

El estrés oxidativo es un factor que podría contribuir a que se produzca una respuesta inflamatoria anormal y el postparto es un pe-

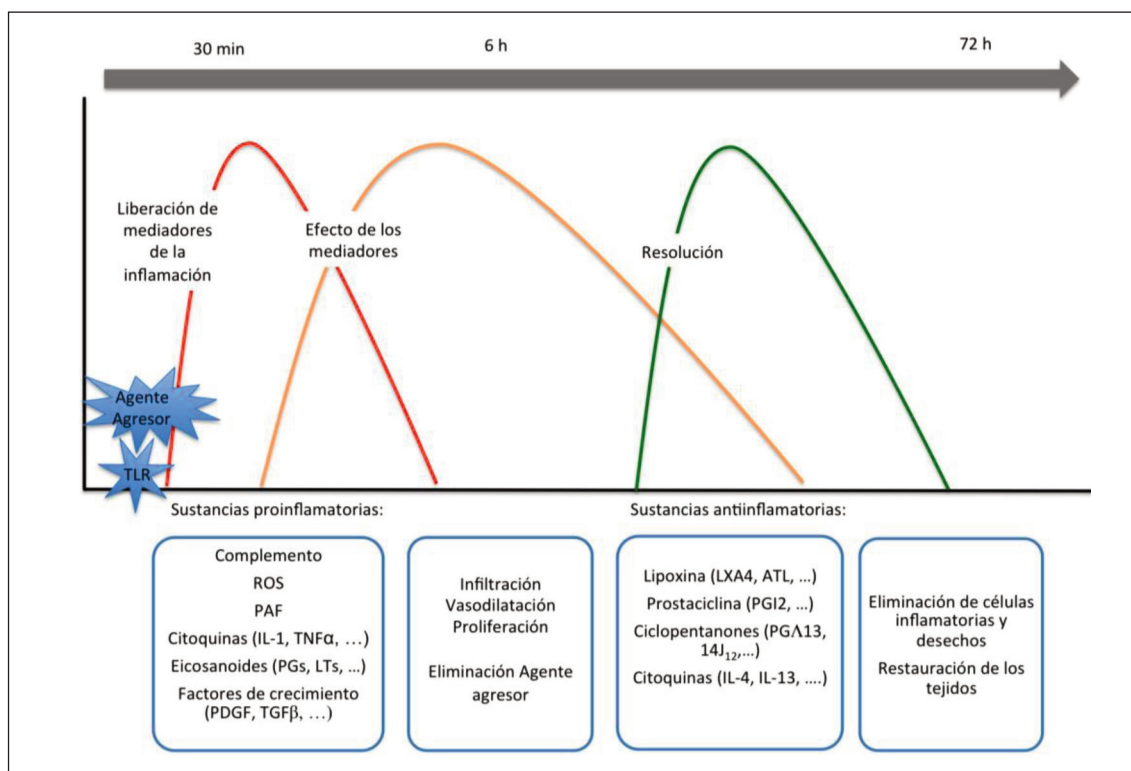


Figura 1. Desarrollo del proceso inflamatorio.  
Figure 1. Development of inflammatory process.

riodo de riesgo a este respecto (Miller et al., 1993; Sordillo y Aitken, 2009). El incremento del metabolismo del oxígeno en el periodo puerperal aumentaría la tasa de producción

de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Sordillo et al., 2007; Sordillo y Aitken, 2009). Diferentes estudios llevados a cabo en células endoteliales bovinas proporcionan eviden-

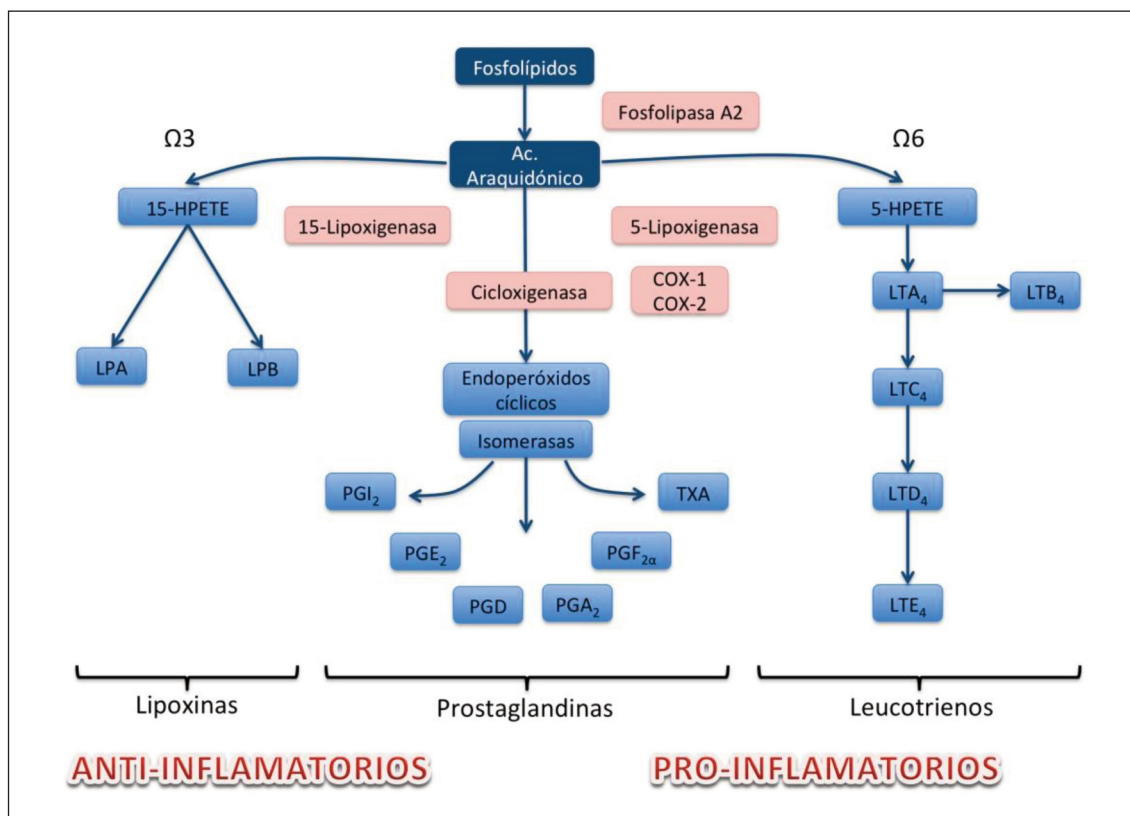


Figura 2. Diferentes eicosanoides y su papel en la regulación de la inflamación.  
 Figure 2. Different eicosanoids and their role in the regulation of inflammation.

cias de que el incremento de los niveles de hidroperóxidos lipídicos resultantes del estrés oxidativo, podría incrementar el fenotipo pro-inflamatorio de estas células (Weaver et al., 2001; Sordillo et al., 2005 y 2008).

Por otra parte, el nivel de grasa y el tipo de ácidos grasos presentes en la dieta también podrían afectar a la función inmune de las células (Salehi et al., 2016). En este sentido, Silvestre et al. (2011) observaron que una dieta rica en ácido linoleico durante el periodo de transición inducía un estado pro-inflamatorio durante las primeras semanas del postparto.

2. Inducción del proceso inflamatorio en ausencia de un agente agresor. En diferentes es-

tudios se ha comprobado cómo el exceso de tejido adiposo y las elevadas concentraciones de NEFA eran factores de riesgo de enfermedades proinflamatorias del postparto, como la mastitis y la metritis, en vacas de aptitud láctea (Bernabucci et al., 2005; Goff, 2006; Douglas et al., 2007). Sin embargo, el mecanismo por el que se produce este efecto permanece todavía sin aclarar.

La activación de la respuesta del sistema inmune innato se produce tras el reconocimiento del agente agresor por parte de los receptores toll-like (TLR) (Sordillo y Aitken, 2009). Existen diferentes TLR capaces de reconocer a los diferentes agentes agresores. Así, el TLR4 (capaz de reconocer al lipopolisacárido pre-



sente en la membrana de las bacterias Gram negativas) podría ser activado por ciertos ácidos grasos (laurico, palmítico y oleico) (Sordillo y Aitken, 2009) y, de esta forma, inducir una inflamación sin que exista un agente agresor.

En resumen, las ES podrían ser un proceso inflamatorio del útero, asintomático, probablemente originado por una alteración de los procesos reguladores de la inflamación, bien en su inicio provocando inflamación sin la existencia de un agente agresor, o bien en su finalización manteniendo la inflamación durante más tiempo del necesario. Todo esto estaría estrechamente relacionado con la presencia previa de una inflamación en el útero junto con la desproporcionada producción de sustancias anti y pro inflamatorias y/o con la elevada producción de ROS y ácidos grasos, situaciones que se dan con frecuencia en el postparto (aunque ocasionalmente podrían suceder en otros momentos).

### Diagnóstico

Cuando se habla de diagnóstico de las endometritis es muy importante tener en cuenta las diferencias entre endometritis clínica y subclínica. Parece evidente que dado que la primera presenta sintomatología clínica será más fácil de detectar. En este caso, los métodos diagnósticos tratan de poner de manifiesto la existencia de contenido purulento/mucopurulento en la luz del útero: inspección de la vulva, mano enguantada, metrichack, vaginoscopio, ecógrafo, etc.

En lo que respecta a la ES los métodos basados en la inspección del periné y vulva, como son la mano enguantada, el metrichack o el vaginoscopio, no tienen utilidad ya que estos animales no presentan secreciones. Así, los métodos diagnósticos empleados para diagnosticar este proceso son la ecografía, la citología endometrial y, en menor medida, la biopsia ute-

rina. Además, en la actualidad se considera la citología endometrial como la técnica "gold estándar" para el diagnóstico de esta patología (Kasimanickam et al., 2004; Prieto et al., 2012).

Si se tiene en cuenta la definición de ES como el proceso inflamatorio del endometrio en el que no aparece exudado o una mínima cantidad en el interior del útero, es fácil comprender que la citología sea la prueba definitiva, mientras que la ecografía sólo permita el diagnóstico de algunos casos.

En estudios realizados por Kasimanickam et al. (2004), Barlund et al. (2008) y Meira et al. (2012) en los que se comparaba la eficacia de la ecografía y de la citología endometrial para el diagnóstico de las ES, se observó que la sensibilidad de la ecografía era baja (a pesar de que la especificidad era elevada) lo que indicaba que los diagnósticos de ES por este procedimiento eran poco fiables, probablemente porque al valorar simplemente la presencia de fluido en el endometrio y el diámetro del útero, era fácil realizar diagnósticos erróneos, ya que existen situaciones fisiológicas que afectarían a estos parámetros (estro, postparto, etc.) (Quintela et al., 2016). Sin embargo, la evaluación del tipo de contenido sí podría mejorar la eficacia del diagnóstico (López-Helguera et al., 2012). En los últimos años, se ha empezado a emplear la ecografía Doppler en el diagnóstico de las endometritis en ganado vacuno. Debortolis et al. (2015) apreciaron un notable incremento del flujo vascular en las arterias uterinas en animales a los que se les había provocado una endometritis aguda mediante la administración intrauterina de 50 ml. de Lotagen® al 4%. Este hallazgo podría suponer una ventaja del uso de la ecografía para el diagnóstico de este proceso.

A pesar de estos avances, hoy por hoy la citología sigue siendo el método diagnóstico de referencia para las ES, si bien aún existen notables discrepancias sobre el método idóneo para la toma de muestras y el punto de corte que se debe utilizar.

Respecto a la toma de muestras, en la actualidad se describen dos sistemas principales que son el lavado uterino y el empleo del cytobrush. Kasimanickam et al. (2005) realizaron un estudio comparativo entre ambas técnicas llegando a la conclusión de que el cytobrush era preferible al lavado uterino por ser más rápido, fácilmente aplicable independientemente del tamaño del útero, prácticamente no producía irritación a nivel del endometrio, producía una menor distorsión de las células y menor presencia de glóbulos rojos. Quizá la única desventaja es que este sistema sólo proporciona información de una zona concreta del útero, mientras que el lavado uterino proporciona información de toda la superficie.

En lo que se refiere al punto de corte a emplear para decidir si un animal presenta esta patología, es imprescindible tener en cuenta los días de postparto en los que se realiza la toma de muestra. Durante el primer mes del postparto el proceso de involución uterina atrae PMN hacia la luz del útero (Sheldon, 2004; Chapwanya et al. 2009) y por lo tanto el punto de corte deberá ser más alto. Cuando se emplea el cytobrush, la mayor parte de los autores han propuesto valores alrededor del 18% (Kasimanickam et al., 2004; Kaufmann et al., 2010; Lopdell et al., 2011; Heidarpour et al., 2012). Sin embargo, cuando la muestra se toma a partir del día 30 postparto, el proceso de involución uterina habrá finalizado en la mayoría de los animales por lo que el punto de corte debe ser más bajo, estableciéndolo la mayor parte de los investigadores en torno al 5-10% (Kasimanickam et al., 2004; Barlund et al., 2008; Plöntzke et al., 2010; Madoz et al., 2013).

Por otra parte, cuando se habla de citologías realizadas mediante lavados uterinos, encontramos una gran variación en los puntos de corte empleados por los distintos investigadores. Así, se establecen valores entre el 8 y 25% para las semanas 3ª a 5ª (Hammon et al.,

2006; Barlund et al., 2008) y el 5 y 10% en las semanas 5ª a 7ª (Gilbert et al., 2005; Cheong et al., 2011).

Por último, otro posible factor de variación a tener en cuenta a la hora de interpretar una citología uterina, es el momento del ciclo estral en el que se encuentra el animal. Es necesario recordar que durante la fase folicular del ciclo aumenta el infiltrado de PMN en el endometrio por efecto de los estrógenos (Ohtani et al., 1993). Este hecho, de no ser tenido en cuenta, podría dar lugar a falsos positivos. Sin embargo, trabajos recientes señalan que el resultado de la citología (realizada mediante cytobrush) no variaría a lo largo del ciclo estral (Madoz et al., 2013).

Recientemente, Pascottini (Pascottini, 2016) describió un nuevo método para realizar la citología que consiste en un papel adhesivo enrollado a la parte superior de un catéter de inseminación equino. Los resultados son similares a los obtenidos con el cytobrush, pero en este caso los autores observaron que las células mantienen mejor su estructura y la contaminación por glóbulos rojos era mucho menor. Incluso, indican que podría enrollarse en el catéter de inseminación, permitiendo la recogida de una muestra al mismo tiempo que se insemina la vaca. Sin embargo, dada su reciente publicación, son pocos los estudios que lo han utilizado.

Otra posibilidad para poner de manifiesto altos porcentajes de PMN en el útero de forma rápida, es el empleo de tiras reactivas de urinalisis que indican la presencia de leucocitos en orina (Cheong et al., 2012; Couto et al., 2013). Para adaptar el método al diagnóstico de endometritis, un cytobrush de endometrio se mantiene durante 30 s en solución salina y luego la tira reactiva se introduce en la solución durante 2 s. Es un test colorimétrico cualitativo que muestra una correlación variable con la citología uterina. Santos et al. (2006) le otorgaban una sensibilidad del 96% y una especificidad del 98%. Sin embargo, Cheong



et al. (2012) tan sólo observaron una sensibilidad del 77% y una especificidad del 52%. No obstante, su empleo en granjas comerciales no es frecuente, probablemente porque no es un test específico para el diagnóstico de endometritis.

La biopsia uterina, en medicina humana, se utiliza rutinariamente para el diagnóstico de infertilidad y es la técnica de referencia para la evaluación del endometrio en la mujer (Strowitzki et al., 2006).

En animales domésticos, la biopsia uterina se viene realizando en yeguas desde los años 60 como método para investigar los problemas de infertilidad (Brandt y Manning, 1969), siendo hoy un método rutinario para su diagnóstico (Nielsen, 2005). Sin embargo, su uso en granjas comerciales de ganado vacuno es muy reducido y generalmente sólo se emplea en investigación. Posiblemente sea debido a la mayor dificultad de la toma de la muestra, la necesidad de emplear más tiempo en su procesado, así como de contar con personal cualificado (Nielsen, 2005) y, principalmente, el riesgo de un posible efecto negativo sobre la fertilidad (Zaayer y van der Horst, 1986). Debido a esto, los estudios llevados a cabo utilizando biopsia de útero como método de diagnóstico de las ES en ganado vacuno son muy escasos (De Boer et al., 2014). A pesar de todos los inconvenientes mencionados, su valor diagnóstico en los procesos inflamatorios del útero está sobradamente demostrado (Manspeaker y Haaland, 1983; Bonnett et al., 1991). En el estudio de Meira et al. (2012) en el que se empleó la citología como método de referencia, la biopsia uterina demostró una sensibilidad del 78% y una especificidad del 81%, con una concordancia moderada y un valor de Kappa del 48%, cuando en la evaluación histológica se consideraba únicamente el estado del epitelio, la lámina propia y los vasos. El valor de Kappa se redujo al incluir en la evaluación el grado de alteración de las glándulas endometriales. En el trabajo de Madoz

et al. (2014), en el que únicamente se valoró el grado de infiltración de PMN del endometrio, la concordancia entre biopsia y citología fue baja, con un valor de Kappa de un 15%. Sin embargo, los resultados de este estudio no son concluyentes ya que el número de muestras con ES era de 4 y con EC de 6.

Por lo tanto, a falta de más estudios comparativos, se podría concluir que la biopsia uterina es un método muy específico para detectar la inflamación y las lesiones que pueda haber en el útero (Meira et al., 2012), sin embargo, por su complejidad en la especie bovina, se podría considerar que la citología endometrial es una buena alternativa a esta técnica.

### Efectos sobre la reproducción y producción

Existen discrepancias en lo que se refiere a los efectos de la ES sobre la reproducción, encontrando algunos autores que no aprecian ningún efecto significativo (Plöntzke et al., 2010; Prunner et al., 2014), otros que solo los observan en animales con citología positiva acompañada de secreción vaginal y/o fluido en el útero (Gobikrushanth et al., 2016) y otros que describen numerosas implicaciones negativas sobre la fertilidad (tabla 2). Los diferentes puntos de corte, métodos y momentos de muestreo utilizados (tabla 2), así como la existencia de numerosos factores que influyen en la fertilidad, pueden ser la causa de estas discrepancias.

Las ES también han sido relacionadas con el síndrome de repetición de celos en vacas (Pérez-Marín et al., 2012) aunque el número de estudios que consideran esta relación es más reducido y los resultados variables. Mientras que en algunos trabajos se describen prevalencias de ES próximas al 50% en vacas con síndrome de repetición de celos (Salasel et al., 2010; Janowski et al., 2013), en otros la prevalencia observada fue inferior al 15% (Poth-

Tabla 2. Efectos de las endometritis subclínicas sobre la reproducción del vacuno lechero  
(n: número de casos; Exp.: explotaciones; PVD: descarga vaginal purulenta;  
PC: punto de corte; DMI: días en leche)

Table 2. Effects of subclinical endometritis on dairy cattle reproduction  
(n: number of cases; Exp.: Farms; PVD: purulent vaginal discharge; PC: cut-off; DMI: days in milk)

Referencia	Características básicas del estudio	Impacto sobre la reproducción	Parámetros afectados
Kasimanickam et al., 2004	n = 228; Exp. = 2; Solo vacas sin PVD; Citobrush; PC. 18% 20-33 DIM; PC. 10% 34-47 DIM	Negativo	Días abiertos, Tasa de gestación
Gilbert et al., 2005	n = 141; Exp. = 5; Solo vacas sin PVD; Lavado; PC. ≈5% 40-60 DIM	Negativo	Anestro postparto, Tasa de gestación en 1ª IA, Inseminaciones/gestación, Días abiertos, Tasa de gestación
Barlund et al., 2008	n = 221; Exp. = 8; Solo vacas sin PVD; Citobrush; PC. 8% 28-41 DIM	Negativo	Tasa de gestación en 1ª IA, Inseminaciones/gestación, Días abiertos, Tasa de gestación
Dubuc et al., 2010	n = 1044; Exp. = 6; Combinado con PVD; Citobrush; PC. 6% 35 ± 3 DIM; PC. 4% 56 ± 3 DIM	Negativo	Tasa de gestación
Plöntzke et al., 2010	n = 201; Exp. = 3; Solo vacas sin PVD; Citobrush; PC. 5% 18-38 DIM; PC. 5% 32-52 DIM	Sin efecto	Días a la 1ª IA, Inseminaciones/gestación, Días abiertos, Tasa de gestación
Burke et al., 2010	n = 78; Exp. = 1; Solo vacas sin PVD; Citobrush; PC. 6% 42 DIM	Negativo	Anestro postparto
Green et al., 2011	n = 169; Exp. = 1; Solo vacas sin PVD; Citobrush; PC. 18% 21 ± 3 DIM; PC. 18% 42 ± 3 DIM	Negativo	Anestro postparto
McDougall et al., 2011	n = 303; Exp. = 1; Combinado PVD; Citobrush; PC. 9%; 29 ± 2,4 DIM; PC. 7% 43 ± 2,3 DIM	Negativo	Anestro postparto, Tasa de gestación en 1ª IA, Días abiertos, Tasa de gestación
Drillich et al., 2012	n = 48; Exp. = 1; Solo; vacas sin PVD; Citobrush; PC. 0% IA; PC. 0% Recogida	Negativo	% de embriones transferibles
Embriones			
Fernández-Sánchez et al., 2014	n = 41; Exp. = 1; Solo vacas sin PVD; Citobrush; No PC., análisis lineal Inicio Superovulación	Negativo	% de embriones transferibles

Referencia	Características básicas del estudio	Impacto sobre la reproducción	Parámetros afectados
Prunner et al., 2014	n = 383; Exp. = 10; Solo vacas sin PVD; Citobrush; PC. 5% 20-30 DIM	Sin efecto	Días a la 1ª IA, Inseminaciones/gestación, Días abiertos, Tasa de gestación, % de vacas eliminadas
Barrio et al., 2014	n = 467; Exp. = 1; Solo vacas sin PVD; Citobrush; PC. 18% 30 ± 2 DIM	Negativo	Tasa de gestación en 1ª IA
Barrio et al., 2015	n = 65; Exp. = 25; Solo vacas sin PVD; Citobrush; PC. 5% 30-45 DIM	Negativo	Días abiertos
Gobikrushanth et al., 2016	n = 126; Exp. = 1; Solo vacas sin PVD; Citobrush; PC. 8% 25 ± 1 DIM	Sin efecto	Crecimiento folicular y ovulación, Tasa de gestación en 1ª IA, Vacas gestantes a 150 y 250 días postparto

mann et al., 2015). Es necesario indicar que los puntos de corte utilizados en relación al porcentaje de PMN considerado para el diagnóstico, diferían entre distintos estudios (entre el 3% y el 10%).

Finalmente hay que mencionar que las endometritis, además de los posibles efectos sobre la reproducción, afectan negativamente a la producción de leche (Bell y Roberts, 2007). Este efecto ha sido descrito tanto en relación a endometritis subclínicas (Green et al., 2009) como a endometritis citológicas (Burke et al., 2010; McDougall et al., 2011). La presencia de estos procesos se ha relacionado con descensos de la producción láctea (de 0,6 a 1,03 kg/vaca/día), disminución del porcentaje de grasa y proteína de la leche, y con el incremento en el recuento de células somáticas (Green et al., 2009; Burke et al., 2010; McDougall et al., 2011). No obstante, algunos trabajos cuestionan estas afirmaciones (Dubuc et al., 2011).

### ***Mecanismo por el que las endometritis afectan a la reproducción***

Existe un consenso generalizado con respecto a que, en las endometritis clínicas, la presencia de microorganismos en el interior del útero afecta negativamente a la reproducción, ya que los gérmenes pueden provocar daños directos sobre el endometrio (Herath et al. 2007; Williams et al. 2007). Además, muchos gérmenes tienen la capacidad de producir endotoxinas y/o exotoxinas que pueden ejercer efectos a distancia. Por un lado pueden afectar a la producción de hormonas (estrógenos y progesterona) lo que altera el crecimiento folicular y el normal desarrollo del cuerpo lúteo (Herath et al., 2007; Williams et al., 2007; Shimizu et al., 2012). Pero también pueden afectar a la producción de LH, lo que conlleva alteraciones en la ovulación (Lavon et al., 2008; Lavon et al., 2010) o incluso incrementar la producción de PGE<sub>2</sub>, que a su vez afectaría a la su-

pervivencia del cuerpo lúteo (Herath et al. 2009). Finalmente, también se ha descrito que las toxinas bacterianas pueden inducir mortalidad embrionaria (Soto et al., 2003).

Sin embargo, en la mayoría de los casos, los microorganismos aislados del interior del útero de vacas con ES no difieren de la población bacteriana presente en el útero de vacas sanas (Lazzari et al., 2011; Madoz et al., 2014; Mariño et al., 2015). Por lo tanto, parece que el proceso inflamatorio, más que la infección bacteriana, cobra especial importancia en la patogenia de la endometritis subclínica. La inflamación del endometrio está asociada a la liberación de sustancias mediadoras de la inflamación, como por ejemplo el factor de necrosis tumoral (TNF) y diversas interleucinas (IL) (Kasimanickam et al., 2013), que podrían tener efectos negativos sobre la reproducción, actuando a diferentes niveles. En ratas se ha visto que ciertas interleucinas tienen efecto sobre el eje Hipotálamo-Hipófisis, reduciendo la secreción de LH y FSH (Rivest et al., 1993). En vacas también se han descrito efectos de los mediadores de la inflamación sobre el ovario que intervendrían en la foli-culogénesis, ovulación, luteinización y luteo-lisis (Sakumoto et al., 2003; Sakumoto y Okuda, 2004; Field et al., 2013; Galvão et al., 2013). Finalmente, también se ha descrito un efecto directo sobre el embrión, lo que reduciría su viabilidad y, en consecuencia, las tasas de concepción (Drillich et al., 2012; Fernández-Sánchez et al., 2014).

## Conclusión

A la vista de lo expuesto, se puede decir que la ES es una patología frecuente en el postparto de la vaca lechera que puede afectar negativamente a la eficiencia reproductiva. Se trata de un proceso inflamatorio persistente asociado a una alteración en la regulación de la inflamación, bien por un exceso de agentes

proinflamatorios que alargan la duración del proceso, o por la activación de la inflamación en ausencia de un agente agresor. Desde el punto de vista del diagnóstico, la biopsia uterina sería el método ideal, pero los inconvenientes asociados al uso de esta técnica en ganado vacuno la hacen poco útil a nivel de campo. La citología endometrial, preferiblemente con cytobrush, a falta de más estudios que confirmen la mayor eficiencia del citotape, constituye una alternativa más conveniente para el diagnóstico de ES en vacas, ya que es fácil y rápida de realizar y de interpretar, y la concordancia con el diagnóstico histológico es aceptable.

## Bibliografía

- Barlund CS, Carruthers TD, Waldner CL, Palmer CW (2008). A Comparison of diagnostic techniques for postpartum endometritis in dairy cattle. *Theriogenology* 69: 714-723.
- Barrio M, Becerra JJ, Herradon PG, Sebastian F, Fernandez M, Quintela LA (2014). Fertility in cows with endometritis diagnosed by cytology at day 30 postpartum. *Proceedings of the 12th International Congress of the Spanish Association for Animal Reproduction (AERA)*, 16-18 Octubre 2014, Alicante, España.
- Barrio M, Vigo M, Quintela LA, Becerra JJ, García-Herradón PJ, Martínez-Bello D, Fernández-Sánchez FI, Prieto A, Cainzos J, Peña AI (2015). Short communication: Influence of subclinical endometritis on the reproductive performance of dairy cows. *Spanish Journal of Agricultural Research*, 13(4): 05-02.
- Bell MJ, Roberts DJ (2007). The impact of uterine infection on a dairy cow's performance. *Theriogenology* 68(7): 1074-1079.
- Bernabucci U, Ronchi B, Lacetera N, Nardone A (2005). Influence of body condition score on relationships between metabolic status and oxidative stress in periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science* 88: 2017-2026.

- BonDurant RH (1999). Inflammation in the bovine female reproductive tract. *Journal of Animal Science* 77: 101-110.
- Bonnett BN, Miller RB, Etherington WG, Martin SW, Johnson WH (1991). Endometrial biopsy in Holstein-Friesian dairy cows. I. Technique, histological criteria and results. *Canadian Journal of Veterinary Research* 55: 155-161.
- Brandt GW, Manning JP (1969). Improved uterine biopsy technics for diagnosing infertility in the mare. *Veterinary Medicine, Small Animal Clinician* 64: 977-983.
- Burke CR, Meier S, McDougall S, Compton C, Mitchell M, Roche JR (2010). Relationships between endometritis and metabolic state during the transition period in pasture-grazed dairy cows. *Journal of Dairy Science* 93: 5363-5373.
- Chapwanya A, Meade KG, Doherty ML, Callanan JJ, Mee JF, O'Farrelly C (2009). Histopathological and molecular evaluation of Holstein-Friesian cows postpartum: Toward an improved understanding of uterine innate immunity. *Theriogenology* 71: 1396-1407.
- Cheong SH, Nydam DV, Galvão KN, Croiser BM, Gilbert RO (2011). Cow-level and herd-level risk factors for subclinical endometritis in lactating Holstein cows. *Journal of Dairy Science* 94: 762-770.
- Cheong SH, Nydam DV, Galvão KN, Crosier BM, Ricci A, Caixeta LS, Sper RB, Fraga M, Gilbert RO (2012). Use of reagent test strips for diagnosis of endometritis in dairy cows. *Theriogenology* 77: 858-864.
- Couto GB, Vaillancourt DH, Lefebvre RC (2013). Comparison of a leukocyte esterase test with endometrial cytology for diagnosis of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology* 79: 103-107.
- De Boer NW, LeBlanc SJ, Dubuc J, Meier S, Heuwieser W, Arlt S, Gilbert RO, McDougall S (2014). Invited review: Systematic review of diagnostic tests for reproductive-tract infection and inflammation in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 97: 3983-3999.
- Debertolis L, Gaetano M, Barbara M, Sabine M, Eleonora I, Heinrich B (2015). Effects of an induced endometritis on uterine blood flow in cows evaluated by transrectal Doppler sonography. *Journal of Veterinary Science* 17(2): 189-197.
- Douglas GN, Rehage J, Beaulieu AD, Bahaa AO, Drackley JK (2007). Prepartum nutrition alters fatty acid composition in plasma, adipose tissue, and liver lipids of periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science* 90: 2941-2959.
- Drillich M, Tesfayec D, Ringsc F, Schellanderc K, Heuwiesera W, Hoelker M (2012). Effects of polymorphonuclear neutrophil infiltration into the endometrial environment on embryonic development in superovulated cows. *Theriogenology* 77: 570-578.
- Dubuc J, Duffield TF, Leslie KE, Walton JS, LeBlanc SJ (2010). Definitions and diagnosis of postpartum endometritis in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 93: 5225-5234.
- Dubuc J, Duffield TF, Leslie KE, Walton JS, Leblanc SJ (2011). Effects of postpartum uterine diseases on milk production and culling in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 94: 1339-1346.
- Fernandez-Sanchez FI, Barrio-Lopez M, Quintela-Arias LA, Becerra-Gonzalez JJ, Peña-Martinez AI, Martinez-Bello D, Garcia-Herradon PJ, Perez-Marin CC (2014). Use of endometrial cytology and metabolic profiles for selection of embryo donor cows. *Spanish Journal of Agricultural Research* 12(3): 664-671.
- Field SL, Dasgupta T, Cummings M, Orsi NM (2013). Cytokines in Ovarian Folliculogenesis, Oocyte Maturation and Luteinisation. *Molecular Reproduction and Development* 81(4): 284-314.
- Földi J, Kulcsar M, Peci A, Huyghe B, Lohuis JACM, Cox P, Huuszenicza GY (2006). Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. *Animal Reproduction Science* 96: 265-281.
- Galvão AM, Ferreira-Dias G, Skarzynski DJ (2013). Cytokines and Angiogenesis in the Corpus Luteum. Hindawi Publishing Corporation. *Mediators of Inflammation*. Volume 2013, Article ID 420186, 11 pages.
- Gautam G, Nakao T, Yusuf M, Koike K (2009). Prevalence of endometritis during the postpartum period and its impact on subsequent reproductive performance in two Japanese dairy herds. *Animal Reproduction Science* 116: 175-187.

- Gilbert RO, Shin ST, Guard CL, Erb HN, Frajblat M (2005). Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology* 64:1879-1888.
- Gobikrushanth M, Salehi R, Ambrose DJ, Colazo MG (2016). Categorization of endometritis and its association with ovarian follicular growth and ovulation, reproductive performance, dry matter intake, and milk yield in dairy cattle. *Theriogenology* 86: 1842-1849.
- Goff JP (2006). Major advances in our understanding of nutritional influences on bovine health. *Journal of Dairy Science* 89: 1292-1301.
- Green MP, Ledgard AM, Berg MC, Peterson AJ, Back PJ (2009). Prevalence and identification of systemic markers of sub-clinical endometritis in postpartum dairy cows. *Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production* 69: 37-42.
- Green MP, Ledgard AM, Beaumont SE, Berg MC, McNatty KP, Peterson AJ, Back PJ (2011). Long-term alteration of follicular steroid concentrations in relation to subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Journal of Animal Science* 89: 3551-3560.
- Hammon DS, Evjen IM, Dhiman TR, Goff JP, Walters JL (2006). Neutrophil function and energy status in Holstein cows with uterine health disorders. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 113: 21-29.
- Heidarpour M, Mohri M, Fallah-Rad AH, Shahreza FD, Mohammadi M (2012). Acute-phase protein concentration and metabolic status affect the outcome of treatment in cows with clinical and subclinical endometritis. *Veterinary Record* 171: 1-5.
- Herath S, Williams EJ, Lilly ST, Gilbert RO, Dobson H, Bryant CE, Sheldon IM (2007). Ovarian follicular cells have innate immune capabilities that modulate their endocrine function. *Reproduction* 134: 683-693.
- Herath S, Lilly ST, Fischer DP, Williams EJ, Dobson H, Bryant CE, Sheldon IM (2009). Bacterial Lipopolysaccharide Induces an Endocrine Switch from Prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  to Prostaglandin E<sub>2</sub> in Bovine Endometrium. *Endocrinology* 150: 1912-1920.
- Janowski T, Barański W, Łukasik K, Skarżyński D, Rudowska M, Zduńczyk S (2013). Prevalence of subclinical endometritis in repeat breeding cows and mRNA expression of tumor necrosis factor  $\alpha$  and inducible nitric oxide synthase in the endometrium of repeat breeding cows with and without subclinical endometritis. *Polish Journal of Veterinary Science* 16(4): 693-699.
- Kasimanickam R, Duffield TF, Foster RA, Gartley CJ, Leslie KE, Walton JS, Johnson WH (2004). Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology* 62: 9-23.
- Kasimanickam R, Duffield TF, Foster RA, Gartley CJ, Leslie KE, Walton JS, Johnson WH (2005). A comparison of the cytobrush and uterine lavage techniques to evaluate endometrial cytology in clinically normal postpartum dairy cows. *Canadian Veterinary Journal* 46: 255-259.
- Kasimanickam RK, Kasimanickam VR, Olsen JR, Jeffress EJ, Moore DA, Kastelic JP (2013). Associations among serum pro-and anti-inflammatory cytokines, metabolic mediators, body condition, and uterine disease in postpartum dairy cows. *Reproductive Biology and Endocrinology* 11: 103.
- Kaufmann T, Drillich M, Tenhagen B-A, Heuwieser W (2010). Correlations between periparturient serum concentrations of non-esterified fatty acids, beta-hydroxybutyric acid, bilirubin, and urea and the occurrence of clinical and subclinical postpartum bovine endometritis. *BMC Veterinary Research* 6: 47.
- Lavon Y, Leitner G, Goshen T, Braw-Tal R, Jacoby S, Wolfenson D (2008). Exposure to endotoxin during estrus alters the timing of ovulation and hormonal concentrations in cows. *Theriogenology* 70: 956-967.
- Lavon Y, Leitner G, Voet H, Wolfenson D (2010). Naturally occurring mastitis effects on timing of ovulation, steroid and gonadotrophic hormone concentrations, and follicular and luteal growth in cows. *Journal of Dairy Science* 93: 911-921.
- Lazzari G, Duchi R, Colleoni S, Baldazzi L, Benedetti V, Galli A, Luini M, Ferrari M, Galli C (2011). Le patologie uterine cliniche e subcliniche come causa di infertilità nelle bovine da latte: studio



- epidemiologico in due allevamenti della regione Lombardia. *Large Animal Review*. 17: 43-47.
- LeBlanc S, Leslie K, Duffield T, Bateman K, Keefe G (2001). The incidence and impact of clinical endometritis in dairy cows. *Journal of Animal Science* 79: 187.
- LeBlanc SJ, Duffield TF, Leslie KE, Bateman KG, Keefe GP, Walton JS, Johnson WH (2002). Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and impact on reproductive performance in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 85: 2223-2236.
- LeBlanc SJ (2014). Reproductive tract inflammatory disease in postpartum dairy cows. *Animal* 8 (1): 54-63.
- Lopdell T, Berg MC, Green MP, Back PJ (2011). Effect of sub-clinical uterine infection on plasma amino acid concentrations in early lactation dairy cows. *Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production* 71: 291-295.
- López-Helguera I, López-Gatius F, García-Ispiero I (2012). The influence of genital tract status in postpartum period on the subsequent reproductive performance in high producing dairy cows. *Theriogenology* 77(7): 1334-1342.
- Madoz LV, Giuliadori MJ, Plontzke J, Drillich M, de la Sota RL (2013). The relationship between endometrial cytology during estrus cycle and cutoff points for the diagnosis of subclinical endometritis in grazing dairy cows. *Journal of Dairy Science* 96 (7): 4333-4337.
- Madoz LV, Giuliadori MJ, Migliorisi AL, Jauregui-berry M, de la Sota RL (2014). Endometrial cytology, biopsy, and bacteriology for the diagnosis of subclinical endometritis in grazing dairy cows. *Journal of Dairy Science* 97: 1-7.
- Manspeaker JE, Haaland MA (1983). Implementation of uterine biopsy in bovine reproduction: a practitioner's diagnostic tool. *Veterinary Medicine/Small Animal Clinician* 5: 1-15.
- Mariño B, Barrio L, Mociños JE, Guillin JL, Barrio M, Becerra JJ, Herradón PG, Prieto A, Fernández G, Peña AI, Quintela LA (2015). Relación entre la citología y bacteriología del útero en vacas de producción láctea. *Proceedings XX Congreso internacional ANEMBE de medicina bovina*, 7-8 de mayo, Burgos, España, pp. 220-221.
- Mattmiller SA, Carlson BA, Sordillo LM (2013). Regulation of inflammation by selenium and selenoproteins: impact on eicosanoid biosynthesis. *Journal of Nutritional Science* 2(28): 1-13.
- McDougall S, Hussein H, Aberdein D, Buckle K, Roche J, Burke C, Mitchell M, Meier S (2011). Relationships between cytology, bacteriology and vaginal discharge scores and reproductive performance in dairy cattle. *Theriogenology* 76: 229-240.
- Meira Jr EBS, Henriques LCS, Sá LRM, Gregory L (2012). Comparison of ultrasonography and histopathology for the diagnosis of endometritis in Holstein-Friesian cows. *Journal of Dairy Science* 95: 6969-6973.
- Miller JK, Brzezinska-Slebodzinska E, Madsen FC (1993). Oxidative stress, antioxidants, and animal function. *Journal of Dairy Science* 76: 2812-2823.
- Nielsen JM (2005). Endometritis in the mare: a diagnostic study comparing cultures from swab and biopsy. *Theriogenology* 64: 510-518.
- Ohtani S, Okuda K, Nishimura K, Mohri S (1993). Histological changes in bovine endometrium during the estrous cycle. *Theriogenology* 39: 1033-1042.
- Pascottini OB (2016). Subclinical endometritis in dairy cattle: a practical approach. Tesis Doctoral. Department of Reproduction, Obstetrics and Herd Health, Faculty of Veterinary Medicine Ghent University.
- Perez-Marin CC, Calero GV, Moreno LM (2012). Clinical approach to the repeat breeder cow syndrome. En: *A bird's-eye view of veterinary medicine* (Ed. Perez-Marin CC), pp. 337-362. In *Tech*. DOI: 10.5772/31374.
- Plöntzke J, Madoz LV, De la Sota RL, Drillich M, Heuwieser W (2010). Subclinical endometritis and its impact on reproductive performance in grazing dairy cattle in Argentina. *Animal Reproduction Science* 122: 52-57.
- Pothmann H, Prunner I, Wagener K, Jauregui-berry M, de la Sota RL, Erber R, Aurich C, Ehling-Schulz M, Drillich M (2015). The prevalence of subclinical endometritis and intrauterine infections in repeat breeder cows. *Theriogenology* 83: 1249-1253.

- Priest N (2013). The effect of a non-steroidal anti-inflammatory drug on subclinical endometritis in dairy cows and the identification of at-risk cows. Tesis Doctoral. Lincoln University. New Zealand.
- Prieto M, Barrio M, Quintela LA, Perez-Marin CC, Becerra JJ, Vigo M, Diaz C, Cainzos J, Prieto A, Fernandez FI, Martinez D, Herradon PG 2012. Validation of a simple method for the interpretation of uterine cytology in cows. *Veterinari Medicina* 57(7): 360-363.
- Prunner I, Wagener K, Pothmann H, Ehling-Schulz M, Drillich M. (2014). Risk factors for uterine diseases on small- and medium-sized dairy farms determined by clinical, bacteriological, and cytological examinations. *Theriogenology* 82: 857-65.
- Quintela LA, Barrio M, Pena AI, Becerra JJ, Cainzos J, Herradon PG, Diaz C (2012). Use of ultrasound in the reproductive management of dairy cattle. *Reproduction in Domestic Animals* 47: 34-44.
- Quintela LA, Becerra JJ, Herradón PG (2016). Essential guides on cattle farming: Uterine diseases. Ed. Servet. Zaragoza, España. 69 pp.
- Rivest S, Lee S, Attardi B, Rivier C (1993). The chronic intracerebroventricular infusion of interleukin-1 beta alters the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis of cycling rats. I. Effect on LHRH and gonadotropin biosynthesis and secretion. *Endocrinology*, 133(6): 2424-2430.
- Sakumoto R, Shibaya M, Okuda K (2003). Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibits progesterone and estradiol 17- $\beta$  production from cultured granulosa cells: Presence of TNF- $\alpha$  receptors in bovine granulosa and theca cells. *Journal Reproduction and Development* 49 (6): 441-449.
- Sakumoto R, Okuda K (2004). Possible actions of tumor necrosis factor- $\alpha$  in ovarian function. *Journal Reproduction and Development* 50 (1): 39-46.
- Salasel B, Mokhtari A, Taktaz T (2010). Prevalence, risk factors for and impact of subclinical endometritis in repeat breeder dairy cows. *Theriogenology* 74: 1271-1278.
- Salehi R, Colazo MG, Gobikrushanth M, Basu U, Ambrose DJ (2016). Effects of prepartum oilseed supplements on subclinical endometritis, pro- and anti-inflammatory cytokine transcripts in endometrial cells and postpartum ovarian function in dairy cows. *Reproduction, Fertility and Development*: <http://dx.doi.org/10.1071/RD15334>.
- Santos NR, Roman HB, Gilbert RO (2006). The use of leukocyte esterase reagent strips for diagnosis of subclinical endometritis in dairy cows. *Theriogenology* 66: 666-667.
- Sheldon IM (2004). The postpartum uterus. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 20: 569-591.
- Sheldon IM, Lewis GS, LeBlanc S, Gilbert RO (2006). Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology* 65: 1516-1530.
- Sheldon IM, Williams EJ, Miller ANA, Nash DM, Herath S (2008). Uterine diseases in cattle after parturition. *Veterinary Journal* 176: 115-121.
- Sheldon IM, Price SB, Cronin J, Gilbert RO, Gadsby JE (2009). Mechanisms of infertility associated with clinical and subclinical endometritis in high producing dairy cattle. *Reproduction in Domestic Animals* 44 (3): 1-9.
- Sheldon IM, Rycroft AN, Dogan B, Craven M, Bromfield JJ, Chandler A, Roberts MH, Price SB, Gilbert RO, Simpson KW (2010). Specific strains of *Escherichia coli* are pathogenic for the endometrium of cattle and cause pelvic inflammatory disease in cattle and mice. *PLOS ONE* 5: e9192.
- Shimizu T, Miyauchi K, Shirasuna K, Bollwein H, Magata F, Murayama C, Miyamoto A (2012). Effects of lipopolysaccharide (LPS) and peptidoglycan (PGN) on estradiol production in bovine granulosa cells from small and large follicles. *Toxicology in Vitro* 26: 1134-1142.
- Silvestre FT, Carvalho TS, Crawford PC, Santos JE, Staples CR, Jenkins T, Thatcher WW (2011). Effects of differential supplementation of fatty acids during the peripartum and breeding periods of Holstein cows: II. Neutrophil fatty acids and function, and acute-phase proteins. *Journal of Dairy Science* 94: 2285-2301.
- Sordillo LM, Weaver JA, Cao Y-Z, Corl C, Sylte MJ, Mullarky IK (2005). Enhanced 15-HPETE production during oxidant stress induces apoptosis of endothelial cells. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators* 76: 19-34.

- Sordillo LM, O'Boyle N, Gandy JC, Corl CM, Hamilton E (2007). Shifts in thioredoxin reductase activity and oxidant status in mononuclear cells obtained from transition dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 90: 1186-1192.
- Sordillo LM, Streicher KL, Mullarky IK, Gandy JC, Trigona W, Corl CM (2008). Selenium inhibits 15-hydroperoxyoctadecadienoic acid-induced intracellular adhesion molecule expression in aortic endothelial cells. *Free Radical Biology and Medicine* 44: 34-43.
- Sordillo LM, Aitken SL (2009). Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 128: 104-109.
- Sordillo LM (2014). Inmunidad de la glándula mamaria y susceptibilidad de mastitis. *Proceedings XIX Congreso Internacional de Medicina Bovina*, 25-27 de mayo, Oviedo, España, pp. 104-113.
- Soto P, Natzke RP, Hansen PJ (2003). Identification of Possible Mediators of Embryonic Mortality Caused by Mastitis: Actions of Lipopolysaccharide, Prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$ , and the Nitric Oxide Generator, Sodium Nitroprusside Dihydrate, on Oocyte Maturation and Embryonic Development in Cattle. *American Journal of Reproductive Immunology* 50: 263-272.
- Strowitzki T, Germeyer A, Popovici R, von Wolff M (2006). The human endometrium as a fertility-determining factor. *Human Reproduction Update* 12: 617-630.
- Weaver JA, Maddox JF, Cao YZ, Mullarky IK, Sordillo LM (2001). Increased 15-HPETE production decreases prostacyclin synthase activity during oxidant stress in aortic endothelial cells. *Free Radical Biology and Medicine* 30: 299-308.
- Williams EJ, Fischer DP, Noakes DE, England GCW, Rycroft A, Dobson H, Sheldon IM (2007). The relationship between uterine pathogen growth density and ovarian function in the postpartum dairy cow. *Theriogenology* 68: 549-559.
- Zaayer D, van der Horst CJ (1986). Non-fertility in cows: treatment with PGF and investigation of uterine biopsies. *Cytobios* 45: 55-70.

(Aceptado para publicación el 14 de marzo de 2017)