



**MANEJO DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS (PRP) EN EL
TRATAMIENTO DE ENDOMETRITIS SUBCLINICA EQUINA**

Erika Arce Gaviria
Mayra Alejandra Chavarro Barbosa
Héctor Fabio Ramírez Puentes

**TRABAJO PARA OPTAR AL TÍTULO
DE MEDICINA VETERINARIA**

Director (a):

**Dr. Juan Pablo Andrade Valencia
MV.Esp.**

**UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO
FACULTAD MEDICINA VETERINARIA
TRABAJO DE GRADO
POPAYÁN
2021**

Nota de aceptación

4.1

Firma del presidente del jurado



Firma del jurado

Diego Hurtado

Firma del jurado

ÍNDICE

1. 62. 83. 94. 114.1 114.2. 125. 126. 136.1. 136.2. 137. 148.
168.1. 168.2. 189. 189.1. 189.2. 209.3. 239.4. 339.4.1. 349.4.2. 379.5.
4310. 5211. 5312. 5513. 56

Lista De Tablas

Tabla 1. Categorización de daño tisular en endometrio por medio de biopsia.	37
Tabla 2 Antibióticos utilizados para el tratamiento de la endometritis en el útero en yeguas.	39

Listado De Imágenes

Figura 1.ELSEVIER;	Error! Marcador no definido.	Figura 2.ScienceDirect	
			17
Figura 3.SCIELO;	Error! Marcador no definido.	Figura 4.Google Académico	
;	Error! Marcador no definido.	Figura 5.Citología endometrial	
			36
Figura 6.Biopsia			37

La endometritis es una inflamación interna del útero, en el cual figuran diferentes procesos y enzimas que tiene como finalidad defenderse ante agentes externos que agreden la pared interna de este órgano y que finalmente desencadena los signos y síntomas de la patología, esta tiene una prevalencia del 30% dentro de los procesos infecciosos e inflamatorios que causan infertilidad en la especie equina, el alto índice de aparición se debe en ciertos casos a un tratamiento inadecuado resultando en resistencia bacteriana, pero también a un incorrecto diagnóstico, por lo tanto se debe realizar un eficaz examen clínico, toma de muestras e imágenes diagnósticas para valorar el tipo de endometritis y la condición en la que se encuentra el útero. Teniendo un diagnóstico certero se puede optar por un tratamiento, que en estos casos es el uso de Plasma rico en plaquetas (PRP), que es un volumen de plasma con un recuento de plaquetas las cuales contienen en sí numerosas proteínas, citocinas y varios factores de crecimiento, que ayudan a la reparación del tejido lesionado, siendo una solución óptima en el tratamiento ya que los resultados positivos en la recuperación son casi inmediatos, es de bajo costo y fácil manejo.

Palabras clave: (endometritis, equino, infertilidad, PRP).

2. Abstract

Endometritis is an internal inflammation of the uterus, in which there are different processes and enzymes that are intended to defend against external agents that attack the internal wall of this organ and that finally triggers the signs and symptoms of the pathology, this has a prevalence of 30% within the infectious and inflammatory processes that cause infertility in equine species, the high rate of appearance is due in certain cases to an inadequate treatment resulting in bacterial resistance, but also to an inopportune diagnosis, therefore an effective clinical examination, sampling and diagnostic imaging to assess the type of endometritis and the condition of the uterus. Having an accurate diagnosis, a treatment can be chosen, which in these cases is the use of Platelet Rich Plasma (PRP), which is a volume of plasma with a platelet count, which contain numerous proteins, cytokines and various factors. Of growth, which help to repair the injured tissue, being an optimal solution in the treatment and that the results in the recovery are almost immediate, it is low cost and easy to use.

Key words: (endometritis, equine, infertility, PRP).

3. Introducción

La endometritis es una inflamación interna del útero, propia del endometrio, del cual se presume es colonizado por una gran variedad de especies bacterianas y fúngicas, igualmente responde a la entrada de aire, orina y semen, que son causales de muchas enfermedades de tipo reproductivo afectando en gran medida los parámetros reproductivos en los equinos. Según Gallego (2018) la endometritis, lleva a la yegua a presentar específicamente infertilidad, debido a la incapacidad de eliminar agentes patógenos, por otro lado los desórdenes en la anatomía reproductiva también juegan un papel muy importante en la presentación de esta enfermedad.

Existen diferentes tipos de endometritis las cuales son: endometritis bacteriana, endometritis infecciosa crónica, endometritis post cubrición, endometritis degenerativa crónica denominada endometriosis, teniendo entre cada una de ella diferencias etiológicas las cuales se deben saber diferenciar (Honahlee, 2015). La endometritis adquiere importancia en el manejo reproductivo, debido a las pérdidas económicas que puede representar en la explotación equina, por los costos en su diagnóstico y tratamiento (Gallego, 2015). Para su diagnóstico se implementa la ecografía, cultivo bacteriano, citología, biopsia, ya que parte del tratamiento de la endometritis bacteriana se realiza dependiendo del agente causal por que el endometrio puede ser colonizado por diversos microorganismos, por esta razón los ineficientes tratamientos e incluso un antibiótico mal seleccionado puede generar resistencia bacteriana, empeorando el cuadro clínico y finalmente infertilidad.

En la endometritis se han visto alteradas algunas interleucinas como IL-1, IL6, TNF y proteínas proinflamatorias como SAA (Proteína Amiloide Sérica A), las cuales pueden ser reguladas por tratamientos como el plasma rico en plaquetas (PRP), por lo tanto, es un producto sanguíneo, como su nombre lo indica, compuesto principalmente de plaquetas que se activan al

estar expuestas a tejidos dañados iniciando así la cascada de la coagulación (Sutter, 2007). El efecto se da por medio de la de granulación de las plaquetas que en altas concentraciones libera factores de crecimiento importantes en la proliferación, diferenciación celular, angiogénesis, síntesis y deposición de la matriz extracelular, ayudando a la reparación de los tejidos, debido a la producción de colágeno. Por lo que Alcaraz (2015) afirma que este método se ha realizado exitosamente para enfermedades como la tendinitis, problemas osteomusculares, cicatrización de heridas y endometritis siendo esta la enfermedad en la que se basará el siguiente trabajo, demostrando su efecto terapéutico en la evolución positiva de la inflamación endometrial causada por bacterias y proteínas proinflamatorias del endometrio en las yeguas criollas colombianas.

4. Planteamiento Del Problema

4.1 Descripción del problema

La endometritis produce altas pérdidas económicas en la producción equina, más concretamente al afectar las hembras destinadas para inseminación artificial y transferencias de embriones, pues en estas, se descontrola su ciclo estral, conllevando a infertilidad. Para mitigar el daño reproductivo en las hembras con esta patología es importante un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno por parte del propietario, sin embargo, en Colombia en algunos establecimientos no se producen estos últimos de forma adecuada, por lo tanto se sabe que la principal causa de la patología son bacterias, y que en estos casos no hay buenas prácticas y tampoco se aplica el uso de antibiogramas que nos ayuda a aislar el microorganismo, para iniciar un tratamiento efectivo con antibióticos de elección.(Tibary,2018)

Tratamientos mal elaborados pueden aumentar los costos de producción para el propietario, mientras que al animal posiblemente genere una resistencia antimicrobiana, bien sea por no administrar el fármaco con sensibilidad hacia el agente causal o peor aún si se manejan subdosis o sobredosis del medicamento sin respetar la frecuencia terapéutica. En estos animales, la endometritis quizá avance, con esto el ejemplar demostrará signos clínicos de pérdida de peso, anorexia, fiebre y dolor; en casos graves puede degenerarse este tejido convirtiéndose en una endometriosis y hacer inviable la reproducción, así mismo, dentro del endometrio afectado se crea un ambiente de proteínas proinflamatorias que dificultan la eliminación de la bacteria. Por los motivos anteriormente mencionados, se están implementando nuevos procedimientos que disminuyan la inflamación sin la necesidad de aplicar AINES o corticoides, además de ayudar a que se produzcan los eventos celulares (reconocimiento, englobamiento y degradación) en el interior del útero de forma eficiente.

4.2.Planteamiento de la pregunta de investigación

¿El uso de Plasma Rico en Plaquetas como tratamiento alternativo, representa una terapéutica clínica en la endometritis subclínica en la yegua evaluada?

5. Justificación

Las buenas condiciones uterinas son el principal impulsor de la eficiencia reproductiva de las yeguas por lo tanto si existe una alteración en este sistema podrá ocasionar consecuencias que afectan cada paso del proceso reproductivo y por consiguiente la disminución de las tasas de fertilidad y gestación en esta especie (Tibary, 2018).Un ejemplo de lo anterior es la inflamación del tejido epitelial del útero, denominado, endometrio, la estructura más importante para el reconocimiento materno, fijación y nutrición embrionaria.

Un diagnóstico oportuno de la endometritis favorecerá el inicio de un tratamiento apropiado que proporcione resultados rápidos y permita al ejemplar tener un ciclo estral normal. El tratamiento debe tener rápida acción, ser económico y con pocos o nulos efectos adversos en el paciente. Por lo tanto el plasma rico en plaquetas (PRP) es un tratamiento que permite la disminución de la regulación del proceso de inflamación, reparando y mejorando la función

biológica del tejido dañado. Los estudios han demostrado que el tratamiento con PRP aumenta los factores de crecimiento, como el factor de transformación β , el crecimiento similar a la insulina denominado factor I, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento endotelial vascular, en el área lesionada y aumento local de moléculas de lípidos (lipoxina A4) que permiten una recuperación del tejido tisular del área lesionada. El autor Tibary (2018) informa que la infusión intrauterina de PRP reduce la respuesta inflamatoria al depósito de semen en yeguas con endometritis degenerativa crónica y puede aumentar la tasa de concepción en algunos yeguas.

Este procedimiento es empleado en múltiples enfermedades, la de mayor importancia son del músculo esquelético en equinos, pero aún hay poca información sobre su funcionamiento en el aparato reproductor femenino, por lo que el trabajo se presenta como un estudio innovador en el área reproductiva específicamente para el tratamiento de la endometritis equina (Reguini, 2016).

6. Objetivos

6.1. General

Hacer una revisión de literatura sobre el uso del plasma rico en plaquetas para el tratamiento alternativo de endometritis subclínica en yeguas.

6.2. Específicos

· Aprender sobre las características propias del aparato reproductivo de la yegua

- Revisar sobre las patologías que más afectan a la reproducción de la yegua
- Entender los factores que influyen en la presentación de la endometritis equina.
- Conocer la técnica para conseguir plasma rico en plaquetas

7. Marco Teórico

El plasma rico en plaquetas (PRP) es un concentrado de plaquetas obtenido de una metodología simple y rentable para altas concentraciones de factores de crecimiento con propiedades regenerativas, proliferación y diferenciación celular, angiogénesis, síntesis y deposición de matriz extracelular. Según Vendrusculo, et al, (2012), tradicionalmente la función más conocida del PRP es el proceso de hemostasia primaria, porque son indispensables para la formación del coágulo; sin embargo, también juegan un papel importante en la inflamación, la inmunidad, la progresión tumoral y por supuesto, la trombosis. Las plaquetas son pequeños fragmentos citoplasmáticos discoides anucleados derivados de megacariocitos de médula ósea,

estos fragmentos contienen diversas proteínas, citocinas y factores en el citoplasma que están involucrados en la regulación de los aspectos básicos de la reparación de tejidos, además de la coagulación de la sangre presentan también factores de crecimiento contenidos en las plaquetas que interactúan entre ellas dando como resultado una mayor transcripción y la consiguiente producción de proteínas que desencadenan y facilitan el proceso de reparación de tejidos (Vendrusculo, et al, 2012). El plasma rico en plaquetas se obtiene de la sangre no coagulada la cual se puede obtener por medio de la centrifugación, siendo el método más utilizado y en donde se separan los glóbulos rojos de plaquetas debido a la diferencia de densidad. El uso del plasma rico en plaquetas se da en diferentes campos de la medicina veterinaria como: Reumatología, Traumatología y Medicina deportiva, ha demostrado in vitro que regula las citocinas que intervienen en procesos de neovascularización, fibroblastos, miocitos y condrocitos, así como el reclutamiento de células inflamatorias con efecto inhibitorio de citocinas pro inflamatorias con actividad antiinflamatoria y regenerativa, cicatrización de los tejidos blandos, por lo tanto es útil para el tratamiento de heridas quirúrgicas y endometritis.(Alcaraz, 2015). La endometritis es una inflamación interna del útero, propia del endometrio, del cual se presume es colonizado por una gran variedad de especies bacterianas, siendo las causas más importantes la mala conformación anatómica permitiendo la entrada de estas, ineficiente asepsia de instrumentos y montas naturales. Gallego, et al (2018) plantea que los principales signos clínicos consisten en desordenes reproductivos tales como: repetición de celos, anestro (no presencia de celo), aumento en el número de servicios por concepción, ciclo reproductivo irregular, entre otros. Como ayudas diagnósticas se escribe el examen clínico reproductivo, la palpación transrectal, ecografía, citología y cultivo entre otros. La endometritis bacteriana en la yegua, es considerada como la causa más común de infertilidad y la perdida embrionaria antes de los 35 días de

gestación en yeguas. Los estudios han demostrado que con el uso del PRP existe una disminución de la regulación inflamatoria intrauterina en yeguas con útero inflamado susceptible a endometritis persistente inducida por apareamiento. Además, el endometrio de yeguas susceptibles expresa más citocinas pro inflamatorias y menos citocinas antiinflamatorias para regular la inflamación aguda en comparación con yeguas resistentes.

8. Materiales y métodos

8.1. Materiales

Artículos de Revistas científicas indexadas

Tesis de universidades

Se realizó la búsqueda de los artículos en Google Académico, en la base de datos.

Elsevier, Science Direct, Scielo en el cual se clasificaron y seleccionaron para la revisión. Elsevier es una empresa de análisis de información global que asiste a instituciones y profesionales en el progreso de

*Figura SEQ figura |**



la ciencia, cuidados avanzados en materia de salud, así como mejorar la ejecución de los mismos para el beneficio de la humanidad.

Science Direct es La plataforma líder de Elsevier de estudios académicos revisados por pares. Combina publicaciones científicas, técnicas y de salud acreditadas y completas con una funcionalidad inteligente e intuitiva para que los usuarios puedan mantenerse más informados sobre sus campos y puedan trabajar de una manera más efectiva y eficiente.

Fuente: Wikipedia enciclopedia libre



SciELO Data es un repositorio multidisciplinario para depositar, preservar y difundir datos de investigación de artículos enviados, aprobados para publicación o ya publicados en revistas de la Red SciELO o depositados en SciELO Preprints.



Fuente: Wikipedia enciclopedia libre

SciELO Data ofrece a la comunidad de autores y editores de revistas de la Red SciELO y usuarios de SciELO Preprint un repositorio de datos de investigación que adopta las mejores prácticas y estándares internacionales para la gestión de datos de investigación. Las revistas SciELO operan un repositorio para depositar, preservar y difundir datos relacionados con los artículos que publican.

Figura SEQ figura * ARABIC 4

Google Académico es un buscador de Google enfocado y especializado en la búsqueda de contenido y bibliografía científico-académica. El sitio indexa editoriales, bibliotecas, repositorios, bases de datos bibliográficas, entre otros; y entre sus resultados se pueden encontrar citas, enlaces a libros, artículos de revistas científicas, comunicaciones y congresos, informes científico-técnicos, tesis, tesinas y archivos depositados en repositorios.



Fuente: marketingBRANDING

8.2. Método

- Se efectuó una búsqueda sistemática y objetiva en las bases de datos mencionadas utilizando los siguientes términos: endometritis, yegua, inflamación, plasma rico en plaquetas y PRP.
- En la presente revisión no se incluyeron tesis de grado ni resúmenes o suplementos de congresos.
- Los artículos arrojados fueron seleccionados por el título, para luego hacer un segundo filtro mediante la información suministrada en el abstract que represente un valor informativo significativo

9. Resultados

9.1. Anatomía del aparato reproductor en la yegua

El tracto reproductivo de la yegua se encuentra suspendido por una lámina denominada ligamento ancho, el cual se une a la pared abdominal en la región sublumbar, el cual sostiene los ovarios, oviductos, útero, cérvix y parte anterior de la vagina, además aloja el sistema vascular, el drenaje linfático y los nervios. Los ovarios están contenidos en el mesovario porción del ligamento ancho, en la región sublumbar, se reconocen como estructuras de forma oval irregular de consistencia firme. Dentro de las investigaciones de Rivera (2018) las dimensiones varían entre ellos mismos y en cada animal, dependiendo del tamaño del cuerpo, edad, etapa del ciclo

estral, el ovario izquierdo es más grande que el derecho en prácticamente todas las yeguas, en promedio miden 5 a 8 cm de longitud por 2 a 4 cm de diámetro, por otro lado los oviductos están cubiertos por una capa serosa delgada del ligamento ancho llamada mesosalpinx la cual no solo sostiene los oviductos, sino que sirve de bolsa o bursa que rodea el ovario.

La parte anterior u ovárica del oviducto llamada infundíbulo, tiene forma de embudo, su superficie está cubierta por un gran número de proyecciones aterciopeladas denominadas fimbria, esta incrementa el área del infundíbulo, lo que facilita el englobamiento o cubrimiento de la superficie del ovario al momento de la ovulación, de tal manera que el óvulo liberado durante la misma tiene una alta posibilidad de ser dirigido dentro del oviducto, el infundíbulo conduce directamente a la porción delgada del oviducto llamada ámpula, la cual constituye más de la mitad de la longitud del oviducto y se une con el istmo del oviducto (Rivera, 2018).

El ámpula tiene un diámetro relativamente grande, con su parte interna caracterizada por la presencia de pliegues de la mucosa con abundante epitelio ciliar. En la yegua la unión del ámpula con el istmo sirve de punto de control permitiendo solamente el paso de oocitos fertilizados dentro del istmo y eventualmente dentro del útero. (Rivera, 2018).

El istmo tiene un diámetro menor al del ámpula y su punto de unión con el útero se denomina unión uterotubar. La principal función del oviducto es el transporte de los gametos al sitio de fertilización, la cual tiene lugar en el ámpula. El útero es bicornual y posee un cuerpo relativamente grande y cuernos pequeños, los que se unen al cuerpo casi perpendicularmente, siendo estos aplanados dorsalmente, por otro lado Rivera (2018) expone que el borde anterior de los cuernos y el cuerpo se encuentra a nivel del reborde pélvico, donde forma un arco casi paralelo al formado por las espinas ilíacas y el pubis. Los cuernos son convexos, tienen forma ligeramente cónica, los cuales miden 10 a 16 cm de largo y 2 a 3 cm de ancho en su extremo

ovárico, siendo más anchos en su unión con el cuerpo y su consistencia varía dependiendo de la etapa reproductora y del ciclo estral. El cuerpo mide 15 a 20 cm de longitud y su grosor en el extremo Anterior es de 4 a 6 cm, estrechándose a medida que se acerca al cérvix, siendo su grosor de 2 a 3 cm.

El cérvix mide de 6 a 8cm de largo y tiene la forma de un semicono plano. En su parte anterior de la vagina forma el fórnix vaginal el cual posee varios pliegues longitudinales siendo su pared relativamente delgada con muy poco tejido conectivo, es suave durante el celo permitiendo durante la cópula que el pene del reproductor haga presión sobre el mismo y el semen sea impelido con fuerte presión dentro del útero al momento de la eyaculación. La vagina es el órgano copulatorio además de ser el sitio de la expulsión de orina durante la micción. Tiene una gran actividad secretora dependiendo del estado endocrino de la hembra, la vulva constituye la parte externa del tracto reproductivo, consta de dos labios que se encuentran en la porción media del tracto para formar dos comisuras en el sitio de unión. En condiciones normales los labios forman un cierre que minimízala entrada de material extraño dentro de la vagina, por medio de los músculos constrictores de la vulva En la parte de la comisura ventral se encuentra la fosa del clítoris (Rivera, 2018).

9.2.Problemas reproductivos en la yegua

La endometritis subclínica equina no es la única complicación que se puede presentar en las yeguas, existen más enfermedades que pueden provocar un daño en el aparato reproductor del animal o crear complicaciones a la hora del parto, entre las enfermedades que pueden producir aborto en las yeguas se presenta la brucelosis que causa una afección denominada cruz fistulosa, que provoca inflamación del cuello o el lomo. Las yeguas preñadas pueden abortar, o parir un potrillo débil y vulnerable. La importancia de la brucelosis radica en que reduce sobremanera el

rendimiento reproductivo, debido a casos de aborto, infertilidad, retención placentaria, mortalidad neonatal o debilidad de la progenie. Todo ello se traduce en pérdidas económicas considerables.

El exantema coital, que es Herpesvirus equino 3, un alfaherpesvirus que causa genitales auto limitados, lesiones en caballos, es el agente etiológico del equino exantema coital (ECE). La ECE es aguda, generalmente enfermedad leve de transmisión venérea caracterizada por pápulas, vesículas, pústulas y úlceras en el mucosa vaginal y vulva, pene, prepucio y región perineal. Ocasionalmente, las lesiones pueden involucrar la mucosa respiratoria superior. EHV-3 generalmente se transmite por ruta venérea. Sin embargo, hay evidencia de que la transmisión no sexual puede ocurrir por fómites, semen fresco refrigerado y congelado. El período de incubación puede ser tan corto como dos días. Aunque las lesiones genitales pueden ser extensas, No hay signos clínicos sistémicos, la curación generalmente se completa dentro de los 14 días. Las lesiones curadas se convierten en manchas despigmentadas (blancas), que marcan permanentemente las áreas afectadas e identifican potenciales transportistas. Las yeguas con frecuencia conciben al mismo momento en que adquieren la enfermedad. El manejo de la enfermedad consiste en síntomas tratamiento y eliminación de sementales afectados de servicio hasta que se curen todas las lesiones (Ferreira, 2010).

El autor Rocha (2016) expresa que la Metritis equina contagiosa (CEM) es una enfermedad venérea altamente contagiosa de caballos, el agente causal de CEM se describió por primera vez como *Haemophilus equigenitalis* y luego clasificado en un nuevo género como *Taylorella equigenitalis*. La infección aguda en yeguas puede causar endometritis, cervicitis o vaginitis de gravedad variable (con un flujo vaginal mucopurulento), que generalmente resultan en infertilidad y, raramente, en aborto; la recuperación clínica ocurre en la mayoría de los casos,

pero algunas yeguas pueden convertirse en portadores y los potros infectados se pueden convertir en portadores subclínicos a largo plazo.

Se pueden presentar enfermedades que se concentran en provocar una muerte dolorosa al animal, como lo es la anemia infecciosa equina (AIE) esta es causada por un retrovirus de la familia retroviridae, subfamilia lentivirinae, su estudio ha sido lento y los mecanismos de prevención y transmisión no han sido ajenos a la falta de herramientas para estudiar el virus; sin embargo, durante los últimos veinte años se han intensificado los esfuerzos para hallar una solución a esta enfermedad que comparte muchas características del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El virus causante de la AIE está categorizado como un retrovirus, lo cual indica que su material genético consiste en una hebra de RNA, que se utiliza como templete con el fin de generar una doble hebra de DNA para poder incorporarse a las células hospederas e integrarse en su genoma. La forma de ataque del virus es causar una lenta, progresiva, e incluso fatal enfermedad. Este tipo de mecanismo viral de ataque sirvió para mostrar que el virus de la AIE está estrechamente relacionado con el virus causante del VIH (Sarmiento, 2005).

Procesos neoplásicos como el tumor de células de la granulosa son observados en casi todas las especies, siendo las más comunes los equinos, su importancia clínica se basa en la producción de hormonas esteroides que pueden interferir con la función reproductiva de la hembra ocasionando comportamientos asociados con ninfomanía, virilismo o anestro ya que los altos niveles de testosterona en inhibina ejercen un efecto de retroalimentación negativa sobre la secreción de las gonadotropinas desde la hipófisis ocurriendo inactividad y atrofia del ovario.(Ruiz, 2013).

9.3.Inflamación

Según Bordes (2010) la inflamación es un proceso tisular constituido por una serie de fenómenos moleculares, celulares y vasculares de finalidad defensiva frente a agresiones físicas como traumatismos, cirugías, quemaduras, radiaciones, dentro de las químicas como cáusticos en aerosol, desinfectantes, insecticidas, aromatizantes, medicamentos o biológicas ya sean bacterias, virus, hongos y parásito.

De forma esquemática podemos dividir la inflamación en cinco etapas:

- Liberación de mediadores: son moléculas, la mayor parte de ellas, de estructura elemental que son liberadas o sintetizadas por el mastocito bajo la actuación de determinados estímulos.
- Efecto de los mediadores: una vez liberadas, estas moléculas producen alteraciones vasculares y efectos quimiotácticos que favorecen la llegada de moléculas y células inmunes al foco inflamatorio.
- Llegada de moléculas y células inmunes al foco inflamatorio: proceden en su mayor parte de la sangre, pero también de las zonas circundantes al foco.
- Regulación del proceso inflamatorio: como la mayor parte de las respuestas inmunes, el fenómeno inflamatorio también integra una serie de mecanismos inhibidores tendentes a finalizar o equilibrar el proceso.
- Reparación: fase constituida por fenómenos que van a determinar la reparación total o parcial de los tejidos dañados por el agente agresor o por la propia respuesta inflamatoria (Bordes, 2010).

La inflamación inicia cuando el organismo siente que está siendo atacado. Esto implica el reconocimiento de cualquier de las dos señales generadas bien por la invasión de microorganismos o bien por células lesionadas o muertas, hay dos grandes grupos de señales.

Uno consiste en moléculas liberadas tras la lesión o la muerte celular, que se denominan alarminas. El otro grupo consiste en moléculas de patrones moleculares asociados con microorganismo invasores colectivamente denominadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), los cuales son reconocidos por los receptores tipo toll en la superficie celular, ambas las alarminas generadas internamente y los PAMP generados externamente, forman una familia de patrones moleculares asociados a una lesión que pueden ser reconocidos por células cuya función es la defensa del organismo y existe una tercer señal que es el dolor debido a la lesión tisular que provoca en los nervios sensoriales la liberación de péptidos bioactivos, esta compleja mezcla de moléculas atrae de forma colectiva a leucocitos y a la vez actúa sobre los vasos sanguíneos, lo que aumenta el flujo sanguíneo y causa eritema y edema.(Tizard, 2018).

Tizard (2018) explica que la presencia de microbios invasores es detectada por las células centinela, tales como macrófagos, células dendríticas y mastocitos, estas células presentan receptores que pueden unirse a los PAMP expresados por bacterias, hongos y virus. Los microbios no solo se multiplican rápidamente, también son muy diversos y pueden mutar y cambiar sus estructuras moleculares de forma más rápida de lo que puede responder un animal infectado. Por esta razón, los receptores de las células centinelas no están destinadas a reconocer todas las posibles moléculas microbianas, pero estas células utilizan sus receptores en la detección de moléculas altamente conservadas que se encuentran en muchos grupos diferentes de microorganismos, inhibiendo el crecimiento microbiano e iniciando los primeros pasos para la inmunidad adaptativa.

La unión de los PAMP a estos receptores activa señales para rutas metabólicas intracelulares y provocan la secreción de moléculas por parte de las células centinela que inducen la inflamación y otras respuestas inmunes. Los receptores tipo Toll son los más importantes

receptores de reconocimiento de patrones ya que tienen como función reconocer invasores extracelulares. La unión de los PAMP y el receptor tipo Toll produce una señal que incrementa el factor de transcripción denominado factor nuclear Kappa-B, por lo cual este activa genes que codifican para las citoquinas, interleuquinas y factor de necrosis tumoral. Existen otros receptores denominados Tipo NOD los cuales son receptores de reconocimiento de patrones que se encuentran en el interior de las células (citoplasma) y por último están los receptores tipo RIG los cuales van a reconocer ARN vírico.

Las células del sistema inmunitario pueden sintetizar y secretar cientos de proteínas diferentes que controlan las respuestas inmunitarias, estas se denominan citoquinas, las principales son tres: el factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina 1 (IL-1) y la interleuquina 6(IL-6), las células centinela activadas también secretan una mezcla de pequeñas proteínas quimiotácticas denominadas Quimiocinas, que atraen células defensivas a los sitios de invasión microbiana. Al mismo tiempo las células centinela estimuladas sintetizan enzimas como óxido nítrico sintetasa (NOS2) que a su vez produce óxido nítrico (NO), un oxidante potente y letal, ciclooxigenasa 2 (COX2) que produce los lípidos inflamatorios como prostaglandinas y leucotrienos. Cuando estas moléculas llegan a cerebro y al hígado producen fiebre y comportamiento de enfermedad, si estas células detectan ADN o ARN dañado o extraño como los de los virus, también secretarán interferones tipo 1 antivirales IFN-alfa e IFN- beta (Tizard, 2018).

El factor de necrosis tumoral alfa puede producirse en células endoteliales, linfocitos T, B y fibroblastos provocando la liberación de quimioquinas y citoquinas promoviendo la adherencia, migración, atracción, activación de los leucocitos y por último la adaptación de la inmunidad innata a la adaptativa. Es un mediador esencial de la inflamación porque en

combinación con la IL-1 estimula cambios en vasos sanguíneos de pequeño calibre, causando los signos de la inflamación que incluye calor, tumor (edema), dolor y rubor (Tizard, 2018).

La Interleuquina 1 va a actuar sobre células que contactan directamente con los macrófagos, esta actúa sobre las células cercanas para iniciar y amplificar la inflamación, de tal forma que actúa sobre el cerebro causando fiebre, letargia y malestar, de igual forma en las células musculares movilizandolos aminoácidos, causando dolor, fatiga y sobre los hepatocitos donde induce la producción de proteínas nuevas denominadas proteínas de fase aguda. Por otro lado, la Interleuquina 6 que es producida por los macrófagos, linfocitos T y mastocitos y que su producción es estimulada por endotoxinas bacterianas estimula algunos aspectos de la inflamación, sobre todo en respuesta a la lesión tisular e infecciones graves por lo tanto es el mediador principal de la reacción de fase aguda y shock séptico, pero también es producida por los músculos cuando se realiza ejercicio (Tizard, 2018).

La coordinación de la migración de los leucocitos se da por medio de la Quimiocinas, por lo que determina el curso de muchas respuestas inflamatorias e inmunitarias. Una de las más importantes es la CXCL8 denominada interleuquina 8 está atrae y activa los neutrófilos liberando el contenido de sus gránulos y estimulando su estallido respiratorio. Se la conoce especialmente por ser capaz de promover la adhesión de los monocitos y neutrófilos que se encuentran en la circulación sanguínea, a las células endoteliales que forman los vasos sanguíneos, ayudándoles así a pasar de la sangre al tejido inflamado, para que puedan ejercer su acción (Tizard, 2018).

Mediadores de la inflamación: la inflamación presenta cinco signos principales, lo informa Tizard (2018), estos se deben a los cambios que se producen en los vasos sanguíneos

pequeños por moléculas vasoactivas y también cambios en las células endoteliales permitiendo la adhesión de neutrófilos y monocitos.

- Tumefacción: aumento del líquido intersticial y formación de Edema.
- Rubor: enrojecimiento, debido principalmente a los fenómenos de aumento de presión por vasodilatación.
- Calor: aumento de la temperatura de la zona inflamada. Se debe a la vasodilatación y al incremento del consumo local de oxígeno.
- Dolor: es un síntoma de carácter subjetivo.
- Pérdida o disminución de la función: Llamado 5to signo de Virchow

Dentro de los mediadores de la inflamación se encuentran las aminas vaso activas, donde la principal es la histamina la cual causa filtración vascular ocasionando el escape de líquido y edema tisular por otro lado está la serotonina que causa vasoconstricción que da lugar a un aumento de la presión arterial. Los péptidos vasoactivos que se producen por proteólisis de precursores inactivos. Quininas como la bradiquinina incrementan la permeabilidad vascular, estimulan a los neutrófilos, los receptores de dolor y presentan actividad antimicrobiana (Tizard, 2018).

Los lípidos vasoactivos como el inflammasoma activa la fosfolipasa que actúan sobre los fosfolípidos de las paredes celulares para producir ácido araquidónico que por la enzima 5-lipooxigenasa se convierte en leucotrieno y la ciclooxigenasa la convierte en prostaglandinas, actuando como hormonas inflamatorias locales. Los neutrófilos activados, mastocitos plaquetas y eosinófilos también producen un fosfolípido denominado factor activador de plaquetas (PAF) aumentando la adhesividad de las células endoteliales permitiendo el incremento de adhesión y migración de neutrófilos (Tizard, 2018).

Por consiguiente, se activa el sistema de coagulación y la agregación plaquetaria generando trombina que va a actuar sobre el fibrinógeno en el líquido tisular y plasma y se deposita en los tejidos inflamados formando una barrera contra la diseminación de la infección (Tizard, 2018).

Por otro lado Vega (2008), explica que, la quimiotaxis se trata de la locomoción orientada según un gradiente químico hacia la zona de lesión, por la acción de quimioattractantes como IL-8, C5a, histamina, leucotrieno (LT) B4, lipopolisacáridos, restos de fibrina o de colágena, las áreas lesionadas reclutan, además de células de la circulación, aquellas que se encuentran en reposo adheridas a las paredes endoteliales. Inicialmente se captan neutrófilos y posteriormente, participan monocitos, fagocitos y linfocitos.

El aumento del diámetro vascular es inducido principalmente por las sustancias inflamatorias como histamina, bradicinina, triptasas, que son secretadas desde los primeros segundos por los mastocitos locales, los basófilos y las células endoteliales activadas, aumentando el flujo de sangre hacia el área inflamada, lo que genera elevación de la temperatura y enrojecimiento local (Vega, 2008).

Se produce una dilatación capilar dando lugar al aumento de la permeabilidad vascular permitiendo el paso de líquido y proteínas sanguíneas (entre las que se encuentran complemento e inmunoglobulinas), éstos al acumularse producen edema (tumor) (Vega, 2008).

La marginación y adherencia a las células endoteliales se produce cuando el flujo de las vénulas es normal, los leucocitos se desplazan a las paredes del vaso gracias a que disminuyen las fuerzas de cizallamiento, después se adhieren al endotelio transitoriamente (rodamiento) hasta que llegan a un punto en el que se adhiere firmemente. Con el tiempo el endotelio puede quedar revestido de leucocitos (pavimentación). Dentro de las células de adherencia se encuentran las

selectinas, Inmunoglobulinas e Integrinas. Los mediadores inflamatorios activan a las selectinas, que se encuentran almacenados en gránulos de Weibel-Palade de las células endoteliales y se redistribuye rápidamente hacia la superficie celular. La adhesión firme de los leucocitos al endotelio se produce gracias al cambio conformacional de las integrinas (Vega, 2008).

En la fase de emigración, los leucocitos fijados emiten unos pseudópodos a modo de palanca entre las células endoteliales posteriormente se introducen y quedan entre éstas y la membrana basal. Finalmente, liberan colagenasas para romperla y consiguen atravesarla (Vega, 2008).

Dentro de la conglomeración el tejido inflamado contiene un cúmulo de neutrófilos, que posteriormente da paso a la Fagocitosis en donde existe un reconocimiento y fijación del agente inflamatorio cubiertos de opsoninas que se unen directamente a receptores de leucocito, posteriormente se produce el englobamiento de la partícula por medio de pseudópodos hasta que se forma un fagosoma y por último hay una destrucción o degradación del material fagocitado por medio de mecanismos oxidativos, que se producen en el lisosoma o por medio de enzimas proteolíticos del fagolisosoma. Si las enzimas lisosómicas no son capaces de destruir el agente, éste se multiplica e induce lesión tisular y necrosis (Vega, 2008).

La regulación de la respuesta inflamatoria se produce por medio de algunos mediadores que producen activación, al variar su concentración o actuar sobre distintos receptores, van a producir inhibición, consiguiendo, de esta forma, un equilibrio o modulación de la respuesta inflamatoria. La histamina que actúa sobre receptores H₂ de igual forma induce en el mastocito y basófilo produciendo la inhibición de la liberación de mediadores, inhibe la actividad del neutrófilo, inhibe la quimiotaxis y activa las células T supresoras. Otros son la Prostaglandina E., Agonistas autonómicos, la heparina que inhibe la coagulación y la activación de los factores del

complemento, eosinófilo, la histaminasa que actúa sobre la histamina y por último la arilsulfatasa sobre los leucotrienos y la fosfolipasa (Vega, 2008).

Si las causas de la agresión han desaparecido o han sido eliminadas por la propia respuesta inflamatoria, se inician los procesos de reparación. Estos procesos integran la llegada a la zona de fibroblastos que van a proliferar y sintetizar colágeno y también hay proliferación de células epiteliales y proliferación de vasos dentro de la herida. No se conocen bien los mediadores responsables de estos fenómenos, pero parece ser que la IL-1 es la responsable de la activación de los fibroblastos (Vega, 2008).

El útero de la yegua se mantiene libre de contaminantes por medio de mecanismos físicos, inmunológicos y de drenaje. Las barreras físicas que impiden el acceso de microorganismos al útero son la vulva, el anillo vestibulo vaginal y el cuello uterino. Luego del ingreso de agentes bacterianos, se desencadena una rápida liberación de mediadores quimiotácticos dentro de los que se encuentran leucotrienos, productos del complemento y prostaglandinas (PGE y PGF 2α) que inducen la rápida migración de neutrófilos hacia el lumen (Mitchell, 1982).

El endometrio de las yeguas es considerado por Liu (1986) como parte del sistema inmune porque su mucosa es capaz de producir y secretar inmunoglobulinas. La difusión pasiva de inmunoglobulinas desde la circulación periférica al interior del lumen uterino también puede ocurrir. Las inmunoglobulinas están presentes en el epitelio glandular y luminal y también en las secreciones. Aunque se describen tres tipos de inmunoglobulinas en el tracto reproductivo de la yegua: IgG, IgM e IgA, esta última es la que predomina. La presencia de estas Ig está regulada por la producción a nivel de las células plasmáticas y células epiteliales en estos tejidos, además

del paso desde la sangre que representa un aporte importante en casos de reacciones inflamatorias.

La concentración de estos anticuerpos en el útero está regulada por los niveles de hormonas esteroideas, originando un aumento de la concentración de IgA durante la fase estral del ciclo. Normalmente los niveles de IgA en útero son mayores a los niveles séricos, la explicación de ello es que la IgA sería producida básicamente a nivel local, constituyéndose en un factor protector importante en la superficie mucosa al prevenir la adherencia de bacterias a la superficie epitelial y considerando, además, que su producción es estimulada en forma más eficiente por la infección local que por la administración parenteral de antígenos o por infección sistémica (Liu, 1986).

La presencia de gérmenes patógenos dentro del útero genera una respuesta inflamatoria caracterizada por la vascularización sanguínea y linfática con infiltración leucocitaria. Los principales leucocitos implicados en la respuesta inmune celular del útero son los polimorfonucleares (PMN). El número de estas células inflamatorias en la luz del útero se eleva drásticamente tras la entrada de los microorganismos y se mantiene durante varios días. Estas células constituyen una barrera fundamental en la defensa uterina a la infección siendo su acción principal la fagocitosis. La migración de PMN al útero se inicia mediante la liberación de factores quimiotácticos en el lugar de la inflamación; el complemento, las prostaglandinas, los leucotrienos, la histamina y algunas enzimas pueden actuar como quimioatrayentes (Lögters, 2009).

El proceso de opsonización también desempeña un papel importante en el mecanismo de defensa uterino mediante el aumento de la fagocitosis por parte de los PMN. Las opsoninas se unen a la superficie de los microorganismos proporcionando sitios de unión para que los PMN

ataquen al microorganismo; el complemento y la IgG son las principales opsoninas en el fluido uterino. Se ha demostrado en condiciones *in vitro* que los PMN obtenidos de yeguas susceptibles a la endometritis no son tan eficientes como aquellos recolectados de yeguas resistentes a la endometritis. Tras estudios realizados se ha llegado a la conclusión de que en las yeguas susceptibles hay un mayor número de PMNs en el útero, son positivas a MCH – II (sistema del complemento) y una mayor expresión de interleuquinas 8 (IL-8) durante el estro, lo cual lleva a la inflamación constante del endometrio (Lögters, 2009).

Actualmente, se sabe que los PMN además de fagocitar bacterias, tienen la habilidad de producir trampas extracelulares de neutrófilos (NETs). Esto es posible gracias a que los PMN liberan su ADN y complejos moleculares asociados al ADN que a su vez llevan elementos nucleicos y proteínas citoplasmáticas que se encargan de atrapar y matar a las bacterias en el lugar que están produciendo la infección. Este es un proceso activo, que se conoce como NETosis, se diferencia de la necrosis y la apoptosis e implica una respuesta antiinflamatoria y antimicrobiana. Aunque los NETs pueden funcionar como una primera línea de defensa, evitando la propagación de infecciones bacterianas, también liberan moléculas que contribuyen al daño dentro de los tejidos inflamados. Entre estas moléculas se encuentran mieloperoxidasa, elastasa y catepsina G, que son proteínas con propiedades antimicrobianas. Por tanto, los NETs a pesar de funcionar como primera línea defensiva, presentan como principal inconveniente la fibrosis endometrial. (Abel, 1980).

Nielsen (2010) reporta que las contracciones uterinas son necesarias para la eliminación del fluido, de los restos inflamatorios, de las bacterias y promover el drenaje linfático. La contractibilidad del endometrio está regulada por las diferentes hormonas que participan en la

reproducción como son la oxitocina, estrógenos, progesterona y PGF2 α y también por interacciones neuronales.

9.4.Endometritis

La endometritis es una inflamación interna del útero, propia del endometrio, del cual se presume es colonizado por una gran variedad de especies bacterianas, fúngicas, las cuales son causales de un sin número de enfermedades de tipo reproductivo afectando en gran medida los parámetros reproductivos en los equinos. Los principales signos clínicos consisten en desordenes reproductivos tales como: repetición de celos, anestro (no presencia de celo), aumento en el número de servicios por concepción, ciclo reproductivo irregular, entre otros. Los tipos de endometritis son: Enfermedad de transmisión sexual, endometritis infecciosa crónica, endometritis inducida por apareamiento persistente, endometritis degenerativa crónica (endometriosis) (Honahlee, 2015).

La endometritis bacteriana es considerada como una de las causas más comunes de infertilidad en la yegua, por lo cual adquiere importancia en el manejo reproductivo, debido a las pérdidas económicas que puede representar en la explotación equina. Un ejemplo de esto es que los procesos infecciosos, inflamatorios ocupan del 25% al 60% de las causas de infertilidad; de los cuales la endometritis tiene una prevalencia del 30% en las enfermedades reproductivas de la yegua (Gallego, 2018) , esta posee tres barreras naturales en contra de la introducción de material extraño dentro del útero, los cuales son: el sello formado por los labios vulvares, los pliegues vestibulo vaginales y el cérvix, cuando una o más de estas barreras cesan en su función, el riesgo de introducción de material extraño como heces, aire y bacterias incrementa y por consiguiente produce una infección . Se definen cuatro condiciones que serían básicamente las de mayor interés como elementos que favorecen el ingreso de gérmenes patógenos al útero, como la

conformación anatómica del área perineal, falta de higiene en relación al parto y puerperio, caso de abortos, distocias, retención de membranas fetales y por último la falta de esterilización del material empleado para vaginoscopía (Sánchez, 2015).

Por otro lado este posee un mecanismo de defensa contra patógenos, el cual permite la eliminación de bacterias por medio de la acción de macrófagos y activación del sistema de complemento, lo que incrementa la actividad fagocítica opsonización los cuerpos bacterianos, es decir que la susceptibilidad a endometritis bacteriana va a depender de la respuestas inmunológica (Gallego, 2018).

9.4.1. Diagnóstico de endometritis

Como ayudas diagnósticas se escribe el examen clínico reproductivo, hemograma, palpación transrectal, ecografía, citología, cultivo bacteriano y antibiograma. Bellanda (s.f) dice que el hemograma es un examen muy utilizado en la clínica equina, pues es un indicador de alteraciones que no son siempre percibidas en la realización del examen clínico, los datos que aporta de manera importante es la presencia de anemia o eritrocitos, así como la evidencia de enfermedades inflamatorias y ocasionalmente alérgicas junto a este se pueden valorar las proteínas de inflamación como las interleucinas, TNF y las proteínas de inflamación aguda como fibrinógeno y SAA, estas son consideradas proteínas de fase aguda positivas, producidas por los hepatocitos, son responsables del aumento del flujo sanguíneo, permeabilidad vascular, migración de los leucocitos al tejido afectado y la activación de los mismos en casos de daño tisular, infecciones, etcétera. Debido a que la respuesta leucocitaria en equinos es muy poco sensible, la cuantificación de la concentración sérica o plasmática de estas proteínas de fase aguda en los equinos proporciona información muy importante sobre el estado inmunológico del animal para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, así como el monitoreo de la

efectividad del tratamiento. El fibrinógeno es una proteína de fase aguda que suele utilizarse junto con el leucograma para valorar la inflamación, su concentración plasmática empieza a aumentar a las 48 horas de inicio de la inflamación y alcanza un pico máximo entre los cinco y los siete días de cursado la inflamación.(Bellanda, s.f).

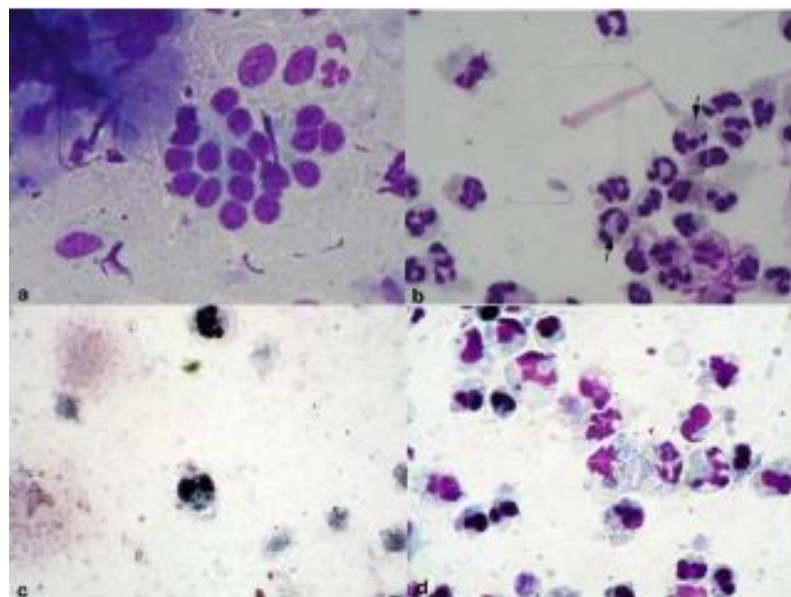
La citología endometrial (figura 1) está indicada para la evaluación del estado endometrial en yeguas vacías y está contraindicada en yeguas preñadas, yeguas sin diagnóstico de gestación y en yeguas después del servicio o la inseminación artificial, en la citología existen cuatro tipos de muestras que son: la impronta, raspado, frotis y punción, aspiración con aguja fina, se analizan células epiteliales, leucocitos (PMNNs neutrófilos y monocitos principalmente), eritrocitos, bacterias, levaduras, hifas, entre otros; proporcionando una mejor aproximación al diagnóstico de inflamación en el útero en relación a la información aportada por el examen bacteriológico (Segabinazzi, 2017)

La Ecografía transrectal es empleada habitualmente para proporcionar una evaluación más objetiva del útero con respecto al tamaño, el contenido y el tono o edema, teniendo en cuenta de que se clasifica de 0 a 3 (0 = sin edema, 3 = edema máximo) (Tibary, 2018). La mayoría de las infecciones uterinas son causadas por bacterias aeróbicas y solo del 0,1% al 5% de los casos se deben a levaduras o moho por lo tanto para el examen microbiológico, las muestras se obtienen preferiblemente durante el estro con un hisopo doblemente protegido o mediante lavado uterino, la sensibilidad del cultivo de los hisopos endometriales es solo del 34% (es decir, riesgo de un diagnóstico falso negativo del 66%); en el cual el uso de agar cromogénico permite una rápida identificación de bacterias.

La biopsia endometrial (figura 2) es el estándar de oro para el diagnóstico de la patología y el pronóstico de la capacidad de la yegua para llevar un embarazo a término, presenta alta

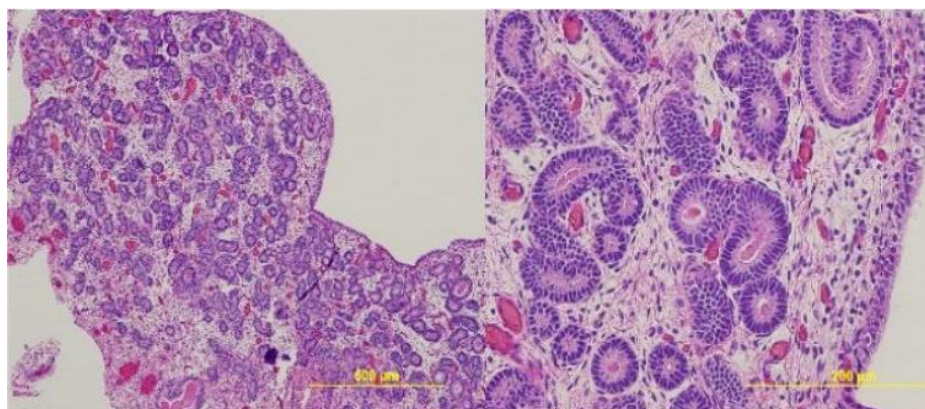
sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de endometritis, La clasificación de la biopsia se basa en una observación detallada de la presencia y distribución de la inflamación, el grado de fibrosis y los cambios vasculares patológicos (Tibary, 2018).

Figura 5. Citología endometrial



Fuente: Tibery (2018).

Figura 6. Biopsia



Fuente: Tibery (2018)

Tabla 1. Categorización de daño tisular en endometrio por medio de biopsia.

Categoría	Las lesiones	Tasa de parto
I	Endometrio normal, inflamación levemente dispersa o fibrosis	80-90%
Ila	Inflamación difusa leve a moderada, fibrosis levemente, algunos quistes glandulares, lagunas linfáticas y posible atrofia glandular al final de la temporada	50-80%
Ilb	Inflamación moderada generalizada, fibrosis significativa (2 a 4 nidos por campo). Cambios degenerativos glandulares generalizados y dilatación quística. Atrofia glandular o estéril durante 2 años o más	10-50%
III	Cambios inflamatorios y degenerativos irreversibles severos. Fibrosis periglandular generalizada (> 5 nidos por campo), infiltración linfocítica y plasmocítica significativa), grandes lagunas linfáticas e historia de 2 o más años de infertilidad.	<10%

Fuente: Tibery (2018)

9.4.2. *Tratamiento para endometritis*

El mecanismo patogénico de las bacterias se da por medio de la adherencia de estas a tejidos epiteliales donde van generando toxinas que causan irritación en el endometrio dando lugar a la formación de biofilms lo que genera resistencia a medicamentos y la complicación al momento de instaurar un tratamiento. Se cree que el mecanismo para mejorar la resistencia a los antimicrobianos implica alteraciones en la expresión génica ya que confieren diferentes

características de crecimiento como la absorción de nutrientes y medicamentos, por lo cual la determinación en la selección de un antibiótico particular se debe hacer en base con análisis de cultivos bacterianos para la identificación de las bacterias y su posterior antibiograma. Lo que reflejaría más estrechamente el pronóstico de la terapia antimicrobiana para una infección bacteriana particular (Olson, 2002). El tratamiento se debe enfocar en corregir los defectos de defensa uterina, neutralizando las bacterias o agentes patógenos invasores y controlando la inflamación resultante de la injuria en el útero, se afirma que el mejor protocolo a implementar en el inicio del tratamiento en yeguas con endometritis radica en lavados uterinos, seguidos de la administración de oxitocina (10–25 UI, vía, I.V. o I.M.) o cloprostenol (250 ug vía I.M.) 4 – 8 horas posterior a la detección de cualquier factor que pueda alterar la estabilidad normal del útero, pero según Gallego (2018) los lavados intrauterinos de bajo volumen por medio de la infusión de solución salina fisiológica (200ml) ayudará con la eliminación de microorganismos, neutrófilos no funcionales y otras sustancias que interfieran en la función de neutrófilos activos y antibióticos, permitiendo la estimulación de la contractibilidad uterina para ayudar a la eliminación mecánica del contenido del útero, además recluta neutrófilos nuevos y opsoninas, probablemente debido a la irritación mecánica del endometrio, para combatir los agentes infecciosos (Blanchard, 2003). Posteriormente realizando infusiones intrauterinas de antibióticos o de manejo de antimicrobianos a nivel sistémico, esto dependiendo del examen clínico reproductivo del paciente y los resultados a la prueba de sensibilidad (antibiograma) (Gallego, 2018). A continuación, en la tabla 1 se describen los antibióticos más utilizados para el tratamiento de endometritis bacteriana en yeguas. Existen también anti fúngicos intrauterinos indicados en el caso de endometritis micóticas. Se pueden emplear distintos tipos de antifúngicos, antibióticos poliiónicos, como anfotericina B o nistatina, que alteran la permeabilidad de la membrana citoplasmática del hongo. Otros anti

fúngicos ampliamente utilizados mediante infusión intrauterina son los derivados del imidazol (ketoconazol, fluconazol o clotrimazol) (Dascanio, et al, 2001).

Tabla 2 Antibióticos utilizados para el tratamiento de la endometritis en el útero en yeguas.

FÁRMACO	DOSIS	COMENTARIOS
Infecciones bacterianas Gram positivas		
Penicilina sódica	5 millones de unidades (U)	Muy efectivo para estreptococos.
Ampicilina	1-3 g	Puede ser muy irritante; uso a altas diluciones; La sal de sodio precipita en el endometrio que permanece en el útero durante un período prolongado.
Carbenicilina	2-5 g	Reservado para Pseudomonas persistentes (eficacia sinérgica con aminoglucósidos); generalmente se administra en días alternos con aminoglucósidos; ligeramente irritante
INFECCIONES BACTERIANAS GRAMNEGATIVOS		
Sulfato de gentamicina	500-2000 mg	Muy efectivo; generalmente no irritante cuando se mezcla con un volumen igual de NaHCO ₃ y se diluye en solución salina.
Sulfato de amikacina	2 g	Útil efecto en Pseudomonas, Klebsiella e infecciones persistentes gramnegativas.
Sulfato de kanamicina	1 g	Tóxico para los espermatozoides; No lo use cerca de la cría.
Sulfato de neomicina	2-4 g	Uso para E. coli sensible; puede ser irritante; no usar cerca del tiempo de reproducción. Infecciones bacterianas Gram positivas y gramnegativas (amplio espectro)
Ticarclina	1-6 g	Uso para Pseudomonas; No lo use para Klebsiella. Volumen mínimo 200 ml
Ceftiofur sódico	1 - 2 g	

Cloranfenicol

2 – 3 g

Puede ser irritante

Fuente: modificado de TIBERY, 2018.

Las células madre mesenquimales (CMM) derivadas de la médula ósea, el tejido adiposo, la sangre del cordón umbilical y el tejido del cordón umbilical se utilizan cada vez más para tratar lesiones inflamatorias y degenerativas equinas (Carrade, 2012). Estas células son precursoras de los tejidos estromales que sustentan la hematopoyesis, modulando las respuestas inmunológicas ya que tienen una capacidad secretora de diferentes moléculas bioactivas que tienen la función de regenerar ambientes donde exista una lesión mediante la supresión de células T, por lo que están involucradas activamente en la homeostasis de la médula ósea como primera línea de defensa inmunológica (Yagi, et al, 2010). Este efecto se ha atribuido a las propiedades antiinflamatorias e inmunorreguladoras de las CMM lo que sugiere que el mecanismo terapéutico puede deberse a una inmunorregulación ejercida por células promovidas por el entorno. Este fenómeno parece ser un proceso multifactorial que requiere tanto el contacto directo de célula a célula como la señalización paracrina independiente del contacto gobernada a través de diferentes moléculas como la interleucina 6 (IL-6), el óxido nítrico inducible sintetasa (iNOS), prostaglandina E2 (PGE2), interleucina 10 (IL-10) o proteína gen 6 inducible por factor de necrosis tumoral (TSG-6), entre otras. Estas moléculas están involucradas en la proliferación, diferenciación, migración o apoptosis en diferentes células inmunes (Barrachina, et al, 2016). En el endometrio ha surgido una fuente alternativa prometedora de CMM terapéuticas, estas tienen una capacidad distinta para experimentar la diferenciación del músculo liso y mostrar propiedades inmunomoduladoras y migratorias demostrando que las CMM infundidas en el útero 24 horas antes de la inseminación pueden modular la respuesta inflamatoria uterina provocada por los espermatozoides en yeguas

sanas. Las CMM endometriales se pueden infundir de forma autóloga y segura en el útero durante el diestro temprano, donde muestran propiedades inmunomoduladoras. Por lo tanto la infusión de CMM en el útero es una de las nuevas alternativas de fuente de células terapéuticas para las condiciones inflamatorias y degenerativas del útero y potencialmente en otros tejidos (Rink, et al 2018).

Otra alternativa es la proteína lactoferrina que tiene un efecto inmunomodulador, se encuentra en el cuerpo en una variedad de sustancias y secreciones, incluida la mama, leche, epidídimo, endometrio, además en el plasma seminal en el macho, se cree que es bactericida y antiinflamatorio debido a su capacidad para quelar el hierro que se requiere para el metabolismo de bacterias gramnegativas, por lo tanto la lactoferrina también interrumpe la formación de biopelículas bacterianas. En la especie equina se ha demostrado estar involucrado en la eliminación del semen que queda depositado en el cérvix de la yegua, aumentando la unión de espermatozoides con los polimorfonucleares in vitro. Además, la lactoferrina exógena en el momento de la reproducción suprime la expresión de ARNm del factor de necrosis tumoral (TNF) α en el endometrio a las seis horas después de la inseminación en comparación con la adición de solución de Ringer lactato modulando la respuesta inmune innata en la yegua susceptible (Fedorka, et al, 2018).

El dimetilsulfóxido (DMSO) se utiliza actualmente como tratamiento alternativo para diversas afecciones inflamatorias ya que suprime significativamente la expresión de muchas citocinas proinflamatorias y prostaglandina E₂, por poseer azufre en su molécula también ayuda a reducir los radicales libres, también utilizado como crioprotector durante los procesos de congelación de células, falta literatura demostrando su uso y eficacia en endometritis equina (Elisia, et al, 2016).

Los nanogeles pertenecen al grupo de nanomateriales poliméricos, formados por redes poliméricas que en combinación con un agente entrecruzante forman estructuras tridimensionales esféricas. Se caracterizan por su gran flexibilidad, alta capacidad de carga de agua, variable solubilidad que puede depender de un estímulo externo, biocompatibilidad, y posibilidad de ser utilizados para distintos propósitos. De acuerdo con esto cada nanogel tiene en si un API (por sus siglas en inglés Active Pharmaceutical Ingredient), que contiene un fármaco o varios en concentraciones nanométricas capaces de atravesar con facilidad capilares y membranas, como la piel, barrera hematoencefálica, sistema nervioso central etc. (Funes, et al, 2016). Son sintetizados con el objetivo de responder a cambios de temperatura y pH, la aplicación biomédica de los nanogeles es la administración a través de las mucosas porque esta vía permite desarrollar tratamientos locales, evitando los posibles efectos adversos asociados a la ruta sistémica, en órganos tales como el sistema gastrointestinal, urinario, ocular, auditivo, respiratorio y reproductivo. La utilización de nanogeles en la endometritis puede ofrecer una interesante aproximación terapéutica ante esta condición patológica, de las siguientes maneras:

- ✓ Brindando mecanismos de mucoadhesión o mucopenetración, para lograr mayores tiempos de permanencia y mejores niveles de distribución endometrial de los API.
- ✓ Protegiendo los API, por encapsulación, en el ambiente inflamatorio propiciado por la endometritis, evitando su posible degradación en el lumen uterino.
- ✓ Liberando los API a nivel del epitelio o glándulas endometriales gracias a los mecanismos de liberación controlada mencionados (Funes, et al, 2016).

Es un área muy interesante por descubrir ya que no existen estudios específicos en el uso de nanogeles, ni nanomedicina en el área reproductiva equina, siendo esta una alternativa óptima

ya que por sus bases científicas muestra beneficios y resoluciones eficaces para procesos inflamatorios.

9.5. Plasma rico en plaquetas

El plasma rico en plaquetas (PRP) se describe como un volumen de plasma que tiene un recuento de plaquetas por encima del valor basal, de acuerdo con Mikich, Oliveira y Frantz (2018) las plaquetas son pequeños fragmentos de células anucleadas las cuales son liberadas de los megacariocitos que se encuentran en la médula ósea, estas contienen numerosas proteínas, citocinas y varios factores de crecimiento (FG) almacenadas en gránulos citoplasmáticos. Según Alcaraz y compañeros (2015) los principales factores de crecimiento son: Factor de crecimiento de origen plaquetario (PDGF) que su principal función es promover indirectamente la angiogénesis a través de los macrófagos, el factor de crecimiento de transformación-beta (TGF-beta), su misión fundamental es la de quimiotaxis por otro lado está el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) activa la proliferación y diferenciación de osteoclastos, fibroblastos e inducción de fibronectina, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) activa la quimiotaxis y diferenciación de células endoteliales y por último está el factor de crecimiento ectodérmico (EGF) que tiene gran capacidad proapoptótica, quimiotaxis y diferenciación de células epiteliales⁶¹, todos estos contribuyen a la reparación del tejido dañado.

Dentro de los usos en medicina veterinaria se encuentra la terapia para lesiones de tendones y ligamentos en equinos de atletismo, por lo cual Sutter (2007) describe que la matriz provisional proporcionada por el PRP y sus aparentes efectos biológicos, que incluyen el aumento de la producción de colágeno tipo I, proliferación de tenocitos y neovascularización permite una mayor fuerza temprana, organización y la alineación del patrón de fibra que puede ser ideal para el tendón y las lesiones ocasionadas en los ligamentos. Por otro lado Mondino y

compañeros (2016) realizaron un estudio acerca de lesiones musculoesqueléticas observadas en equinos de deporte los cuales mostraban claudicación y disminución del rendimiento por lo tanto instauraron la terapia con PRP en una yegua que presentaba una fractura completa en el hueso metacarpiano, se le infiltra el PRP intra articular obteniendo como resultado una eficacia en la evolución clínica y radiológica por lo tanto una resolución completa de la línea de fractura, esto quiere decir que los condrocitos y las células madre mesenquimales tuvieron un aumento significativo en la proliferación celular y síntesis de proteoglicanos así como colágeno tipo II63 llevando a cabo la recuperación del paciente.

El uso de PRP como armazón para la administración intracerebral de células madre de médula ósea dio como resultado una mejora neurológica significativa en animales experimentales que presentan hemorragia intracerebral inducida. Además, el análisis histológico post mortem mostró que los animales que recibieron la administración de PRP tenían las células madre integradas en los tejidos lesionados y presentaban neurogénesis endógena (Mikich, et al, 2018).

Vendruscolo (2012) afirma que las lesiones cutáneas traumáticas son desafiantes y a menudo requieren seguimiento, ya que la cicatrización de heridas por segunda intención está sujeta a numerosas complicaciones que pueden comprometer a el caballo, por lo cual el uso de PRP puede aumentar la concentración de TGF- β que posiblemente acelera la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos, reduciendo la síntesis y la cantidad de este, por lo tanto la principal ventaja terapéutica de PRP sobre los factores de crecimiento y para el cuidado de heridas es que este representa una mezcla natural de mediadores estimulantes e inhibidores diseñados para tener efectos biológicos sinérgicos en el medio ambiente de la herida (Vendruscolo, 2015) permitiendo la disminución de la inflamación y posterior cicatrización.

De acuerdo con Moreira y compañeros (2017), hay informes del su uso del plasma rico en plaquetas en la terapia de laminitis equina pero existiendo pocos estudios en patologías reproductivas del equino femenino.

El plasma rico en plaquetas (PRP) es un concentrado de plaquetas obtenido de una metodología simple y rentable con altas concentraciones de factores de crecimiento. Posee propiedades regenerativas, de proliferación y diferenciación celular, permitiendo también la angiogénesis, síntesis y deposición de matriz extracelular. Tradicionalmente, las plaquetas tienen como función más conocida es en el proceso de hemostasia primaria, porque son indispensables para la formación del coágulo; sin embargo, también juegan un papel importante en la inflamación, la inmunidad, la progresión tumoral y por supuesto, la trombosis (Alcaraz, 2015). Adicionalmente, son pequeños fragmentos citoplasmáticos discoides anucleados derivados de megacariocitos de médula ósea, con diversas proteínas, citocinas y factores en el citoplasma que están involucrados en la regulación de los aspectos básicos de la reparación de tejidos (Vendruscolo, 2015); por otra parte, éstas necesita de factores de coagulación como el calcio para la agregación y la formación de la fibrina (Sanchez, 2010).

La activación de las plaquetas se debe a daños en tejido e iniciación de la cascada de coagulación. El activado de las plaquetas se incorporan dentro del coágulo de sangre o hematoma donde se evidencia sus gránulos con diferentes factores de crecimiento como: factor de crecimiento transformante β , factor de crecimiento similar a la insulina 1, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento vascular, factor de crecimiento endotelial, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento epidérmico derivado de plaquetas. (Vendruscolo, 2015). Se produce con el fin de amplificar la respuesta inflamatoria a la lesión existente, de tal forma que se promueva una

recuperación más rápida y eficaz. Sin embargo, la activación excesiva con formación incontrolable de agregados plaquetarios es responsable de varios eventos tromboembólicos, especialmente dentro de las arterias (Zandi, 2012).

La activación de plaquetas se puede ejecutar con solución de cloruro de calcio a 0.068 mEq de calcio por cada ml de PRP, para la liberación de gránulos inmediatamente se realice la infusión. (Arguelles, s.f).

Tanto el PRP puro como el PRP activado con CaCl al 10% han mostrado en posteriores estudios un patrón similar, aunque el no activado ha mostrado una mayor cantidad de plaquetas en reposo. Este tipo morfológico plaquetario es inerte, que no ejerce función secretora, ya que no libera factores de crecimiento, pero puede hacerlo cuando es activado por colágeno y otras sustancias presentes en el tejido lesionado, como adrenalina y serotonina, fibrina y plaquetas tisulares ya activadas después de la lesión del endotelio. Por lo tanto, el PRP puro tiene un alto potencial de activación y, en consecuencia, desgranulación (Souza, 2012).

El PRP debe activarse para que las plaquetas liberen el contenido de sus gránulos y formen coágulos, ya que proporciona un vehículo para contener las proteínas secretadas y mantener su presencia en el sitio de la herida, existe controversia sobre la necesidad o no de esta activación antes de su aplicación, particularmente con trombina. A pesar de la importancia del uso de los agentes activantes, se sabe que el estrés mecánico provocado por la centrifugación durante la preparación del plasma rico en plaquetas puede activar algunas plaquetas, lo que explica la presencia de este tipo morfológico en PRP puro. En este sentido, varios experimentos ya han utilizado el PRP puro, es decir, sin la previa adición de agentes activadores farmacológicos (Oliveira ,2012).

Según Sutter (2007) una vez que se activa el PRP, hay una explosión inicial o liberación de factores de crecimiento pre sintéticos comenzando dentro de los 10 minutos de la coagulación. La terapéutica básica de la teoría del PRP es la siguiente: una herida se trata con un coágulo o matriz provisional con una mayor concentración de proteínas responsable de la curación de lo que se proporcionaría naturalmente por la activación de sangre entera, esto puede ser una clave estrategia para el tratamiento de heridas de curación crónica o lenta en el que los mecanismos naturales de curación del cuerpo son deteriorados o insuficientes.

El procedimiento para la obtención del plasma rico en plaquetas es por medio de la sangre no coagulada la cual se puede conseguir básicamente por tres técnicas: tubo (manual), centrifugación (semiautomática) y aféresis (automática) (Vendruscolo, 2015). El método más utilizado es la centrifugación, esta separa los glóbulos rojos de plaquetas debido a la diferencia de densidad, las muestras de sangre se homogenizan y centrifugan a 120Xg durante 10 minutos. De cada tubo centrifugado, se descarta el 50% superior del plasma aspirando con una jeringa estéril y se transfiere a dos tubos de plástico sin anticoagulante. Posteriormente se procede a realizar una segunda centrifugación a 240Xg durante 10 minutos y se descarta el sobrenadante y la fracción restante se utilizará como PRP (Carmona, 2007) y por ultimo quedara plasma pobre en plaquetas (PPP) (Vendruscolo, 2015).

El uso del plasma rico en plaquetas se da en diferentes campos de la medicina veterinaria como: Reumatología, Traumatología y Medicina deportiva; en estas áreas se ha demostrado in vitro que regula las citocinas que intervienen en procesos de neovascularización, proliferación de tenacitos, fibroblastos, miocitos y condrocitos, así como el reclutamiento de células inflamatorias con efecto inhibitorio de citocinas proinflamatorias con actividad antiinflamatoria y regenerativa.

Igualmente, el tratamiento con PRP se ha implementado en la odontología, cardiología, cirugía plástica y general, oftalmología, dermatología, neurología y ginecología (Alcaraz, 2015).

Existe una amplia metodología para la preparación y colección de muestra, el cual se utiliza en diversas condiciones clínicas con el fin de realizar esta solución autóloga, donde se describen los siguientes métodos.

Método 1

Se realiza la extracción de sangre de cada animal a través de una punción de la vena yugular utilizando una aguja de 18G, en una bolsa de transfusión de sangre de 150 ml, que contiene 21 ml de solución de citrato-fosfato-dextrosa con adenina como anticoagulante. Según las técnicas descritas anteriormente. Cien mililitros de WB se dividen en dos tubos de 50 mL y se centrifugan a $400 \times g$ durante 15 min. El plasma se transfiere a tubos cónicos de 15 mL y se centrifugan a $1000 \times g$ durante 10 min. Ambas centrifugaciones a temperatura ambiente, con la fuerza de desaceleración desactivada. Después de la segunda centrifugación, se conserva 2,5 ml de plasma en el fondo de cada tubo y se considera como PRP, mientras que el sobrenadante por encima de los 2,5 mL se consideró como PPP (,2019).

Método 2

Se obtiene tanto el PRP como el PPP después de una centrifugación única, donde se recogen 32,4 ml (12 tubos) de WB de cada animal a través de una punción de la vena yugular en tubos de extracción de sangre de 2,7 ml que contienen 3,2% de citrato de sodio. Los tubos de sangre se centrifugan inmediatamente a $120 \times g$ durante 10 min a temperatura ambiente. Después de la centrifugación, la tercera capa superior de plasma se consideró como PPA, mientras que la porción restante se considera como PPR (,2019).

Método 3

La sangre se extrae a través de una punción de la vena yugular con una aguja de 18G en una jeringa de 60 ml precargada con 7 ml de CPD-A como anticoagulante. Justo después de colección, cada jeringa se envuelve en papel de aluminio y se coloca en posición vertical durante 4 horas. Posteriormente, se conecta un catéter de mariposa 21G a la jeringa, y PPP y PRP se recuperaron aplicando presión constante al émbolo de la jeringa en posición vertical. Los 10 ml superiores de plasma se consideraron PPP, y el plasma restante hasta que las células sanguíneas sedimentadas se considera PRP. La capa leucocitaria no es visible en este método (,2019).

Con el recuento manual, se determina la presencia y la cantidad de aglutinamiento de plaquetas, calificado como puntuación 0, ausencia de grumos de plaquetas; puntuación 1, pequeños grupos de plaquetas identificados en la cámara del hemocitómetro, pero no dentro de los cuadrados utilizados para obtener el recuento de plaquetas; puntuación 2, pequeños grumos de plaquetas (~ 2-5 plaquetas / grumos) que se producen en cantidades reducidas en toda la cámara y dentro de los cuadrados utilizados para el recuento; puntuación 3, presencia de un número bajo de grumos de plaquetas más grandes (~ 5-20 plaquetas / grumos) o un número elevado de grumos de plaquetas pequeñas; puntuación 4, presencia de muchos grupos grandes de plaquetas, lo que invalidaría una estimación manual de plaquetas. Además, se realizan recuentos manuales de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas en todas las muestras de PRP y PPP (Segabinazzi, 2019).

En un estudio realizado para evaluar y comprar las concentraciones resultantes de los diferentes métodos de colecta y producción de PRP Y PPP, resalta que el método 1 arroja concentraciones de plaquetas de 2,2 y 3,0 veces más altas que los métodos 2 y 3. Este hallazgo podría deberse al hecho de que se utilizó un volumen mayor de plaquetas (WB) (3 a 4 veces

mayor) en comparación con otros métodos, ya que se realizan 2 centrifugaciones en el método 1. La segunda centrifugación en el método 1 aplica una fuerza g mucho mayor que los otros métodos, sin embargo, la viabilidad plaquetaria no fue afectada en PRP o PPP. Estos hallazgos sugieren que la centrifugación en 2 pasos puede ayudar a estandarizar la recuperación de plaquetas en comparación con el método 2 que solo usa la centrifugación en 1 paso y el método 3 no emplearon ninguna fuerza impuesta que no fuera la fuerza gravitacional (Alvarenga, 2019).

El útero de la yegua tiene una gran luz uterina, por lo que presumiblemente requiere un mayor volumen de PRP. Además, las yeguas susceptibles a endometritis es la población que más se beneficia de la terapia con PRP, son a menudo mayores, multíparas y tienen un útero grande y péndulo. Generalmente, se cree que la infusión intrauterina debe tener un volumen de 10 a 60 ml para permitir que la sustancia que se infunde interactúe con toda la luz uterina, los tres métodos cumplen con este supuesto rango de volumen ideal (Canisso, 2019).

Los anticoagulantes reportados para infusiones intrauterinas en yeguas incluyen solución de citrato de sodio, CPD-A y citrato ácido dextrosa. No hay datos que sugieran que alguno de los anticoagulantes sea superior a otro para la infusión intrauterina en yeguas; sin embargo, ambos son superiores a la dextrosa de citrato ácido (Igor, 2019).

Si bien no parece haber una clara ventaja de ninguno de los métodos sobre otro, curiosamente, el plasma después de la primera centrifugación a $400 \times g$ en el método 1 produce plaquetas 1,6 veces mayor concentración, este hallazgo sugiere que el PRP puede prepararse para infusión intrauterina en yeguas mediante centrifugación a $400 \times g$ durante 10 min en tubos cónicos de 50 ml. Este método minimizaría las pérdidas asociadas con la segunda centrifugación, pero aumentaría el volumen de líquido infundido en el útero, lo que puede ser un problema con

yeguas solteras con úteros pequeños, mientras que esto ciertamente no sería un problema con yeguas multíparas (Marco A.,2019).

Comparando el tiempo de procesamiento de los métodos que son de aproximadamente de 120 minutos para el método 1 y 30 minutos para el método 2 y aproximadamente 240 minutos para el método 3. Aunque el tercer método tarde más tiempo, este se puede realizar en condiciones ambulatorias, donde el médico puede no tenga una centrífuga disponible. Se sugirieren que 4 horas era el tiempo mínimo necesario para la sedimentación de RBC y para minimizar la contaminación de RBC y WBC, y también porque cuatro horas es el tiempo mínimo que una yegua puede ser lavada después de la reproducción sin haber comprometido las tasas de preñez y tener el útero infundido con PRP. Por lo tanto, el método 3 puede ser un protocolo alternativo para preparar PRP en condiciones de campo (Segabinazzi,2019).

Las plaquetas tienen una vida útil corta y, en la medicina humana, a menudo se almacenan a temperatura ambiente, lo que aumenta la posibilidad de contaminación bacteriana. Por lo tanto, el almacenamiento en frío de PRP tiene el potencial de ser una alternativa para mantener la viabilidad plaquetaria y reducir el crecimiento bacteriano en PRP. Aunque en un estudio equino, no hubo plaquetas contaminadas o pérdidas en el recuento de plaquetas en PRP almacenado hasta siete días con temperatura (22 ° C) los autores informaron de una reducción de la función plaquetaria con el tiempo. La presencia de un aumento de leucocitos en el PRP puede afectar la actividad metabólica de las plaquetas, aumentar la producción de lactato y el consumo de glucosa, que pueden sufrir un desperdicio en la calidad del PRP (Lorenzo G, 2019).

10. Discusión

Por falta de conocimiento en diferentes exámenes diagnósticos e instaurando terapias farmacéuticas de forma irresponsable, se determina el alto índice de resistencia bacteriana y así mismo la proliferación bacteriana, dando paso a infertilidad en el equino o peor aún, una

translocación bacteriana que puede en su caso generar SIRS, empeorando el cuadro clínico del paciente y finalmente teniendo un pronóstico reservado a desfavorable.

La ecografía representa el método diagnóstico inicial, para hacer una valoración rápida del proceso patológico el cual se precisa con la realización de citología y cultivo; el problema presente con la ecografía es que no permite diagnosticar yeguas subclínicas, por ende es de importancia llevar una historia clínica reproductiva y decidir realizar citología en los primeros reportes de infertilidad.

Las técnicas de tratamiento han evolucionado a lo largo de los años, donde se ha esclarecido que la terapia más acertada para la resolución de la endometritis es la realización de lavados uterinos junto con la administración de ecbólicos, con ayuda antiinflamatoria que ejerce el plasma rico en plaquetas del cual no produce efectos secundarios sistémicos en el organismo del paciente.

Las malas prácticas de manejo reproductivo por parte del personal, aumenta la prevalencia de la endometritis por lo tanto si no hay una corrección temprana puede reincidir la patología y agravar la condición aumentando la tasa de infertilidad del paciente.

11. Conclusiones

Por medio de la revisión bibliografía se puede diferir que existen diferentes agentes causales de problemas reproductivos en la especie equina, dentro de estos se encuentran los aspectos víricos, bacterianos, neoplásico y venéreos que ocasionan abortos, infertilidad y hasta la muerte de la yegua si no es tratada a tiempo y con los antibióticos específicos. Sin embargo

también establece que la incapacidad del útero de eliminar agentes patógenos provoca la incidencia de casos de endometritis en yeguas, ocasionando, periodos de infertilidad, por otro lado las alteraciones anatómicas del aparato reproductivo juegan un papel importante en la presentación de esta permitiendo la entrada de bacterias al tracto reproductivo y produciendo un daño tisular en la membrana uterina, desencadenando un proceso en el cual intervienen diferentes células y enzimas que logran producir los signos importantes y característicos de la inflamación permitiendo observar la agresión presente de los diferentes sitios anatómicos del sistema reproductivo de la hembra y así determinar un tratamiento oportuno. La investigación permite categorizar el tipo de endometritis que padecen los individuos, por lo cual se pudo definir el grado de inflamación que presenta el endometrio y/o las alteraciones anatómicas que pueda presentar por medio del examen clínico completo, exámenes diagnósticos específicos como lo es la citología, ecografía, recuento de interleuquinas pro inflamatorias, factor de necrosis tumoral, fibrinógeno y el amiloide sérico A, siendo estos últimos característicos y de mayor valor diagnóstico en procesos inflamatorios en la especie equina. Lo anterior permite analizar que el uso de plasma rico en plaquetas (PRP) por sus propiedades regenerativas, de proliferación y diferenciación celular, utilizado en procesos inflamatorios, de activación de la inmunidad y la progresión tumoral, incorporándolo en el sitio anatómico afectado, a pesar de que las lesiones cutáneas traumáticas son desafiantes y a menudo requieren seguimiento, ya que la cicatrización de heridas por segunda intención está sujeta a numerosas complicaciones que pueden comprometer a el caballo, permite un proceso regenerativo para el control y restauración de la endometritis, permitiendo una recuperación efectiva sin ser invasivo, doloroso y en poco tiempo, ya que se empiezan a notar cambios positivos dentro de 10 a 15 minutos posteriormente administrado el PRP como es el caso de las laminitis en esta misma especie, por lo tanto la

técnica resulta fácil de ejecutar, muestra beneficios y resultados en poco tiempo y finalmente es económico, sin embargo, la activación excesiva con formación incontrolable de agregados plaquetarios es responsable de varios eventos tromboembólicos. Con respecto a otras alternativas en el tratamiento y manejo de la endometritis se dice que el uso de células madre mesenquimales es uno de los procedimientos en auge que también se usa de forma autóloga, se dice que existe una respuesta a la inflamación dentro de las 24 horas posteriores a su administración, en comparación con el PRP, este es mucho más rápido mostrando su eficacia en el control del proceso inflamatorio, por otro lado el procedimiento para obtener las células madre mesenquimales es mucho más riguroso y se necesita de más implementos para su obtención con respecto al PRP. De igual forma existen diferentes tipos de tratamientos desde el uso de antibióticos, AINES, corticoides, proteínas como la lactoferrina, DMSO, y por último y lo que se encuentra en auge son los nanogeles siendo una alternativa con muchos beneficios con respecto al proceso inflamatorio no solo de la endometritis sino también en diferentes órganos por su facilidad en la penetración de mucosas el único inconveniente es que hay información literaria de cómo funcionan mas no de campo por lo cual aún falta investigación. En la actualidad Colombia se encuentra desactualizado con respecto a terapias autologas y el uso de alternativas menos invasivas, eficaces y que no generan resistencia bacteriana, permitiendo la resolución de la respuesta inflamatoria y mejorando la calidad reproductiva de la yegua.

12. Recomendaciones

No existen estudios específicos del manejo de plasma rico en plaquetas para el tratamiento de endometritis subclínica u otra categoría en la especie equina, por lo tanto se

recomienda utilizar estas bases investigativas para realizar un trabajo de campo y observar su eficacia con respecto al tiempo en el que se eliminan los síntomas, sostenimiento de la preñez, momento del parto y viabilidad del útero después del parto, en comparación con los tratamientos con antibióticos utilizados en la actualidad.

De acuerdo con la información suministrada se recomienda realizar capacitaciones respecto a las prácticas de manejo reproductivo de las yeguas enfatizando en la realización de un examen clínico apropiado para generar un historial clínico para detectar a tiempo posibles endometritis subclínicas.

13. Bibliografía

- Abel. M. H., & Baird, D. T. (1980.) The effect of 17 β -estradiol and progesterone on prostaglandin production by human endometrium maintained in organ culture. *Endocrinology*, 106(5), 1599-1606.

- Alcaraz. J. (2015). Plasma rico en factores de crecimiento plaquetario. Una nueva puerta a la Medicina regenerativa, <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2015/re152e.pdf>.
- Arguelles. D. (s.f). Evaluation of single and double centrifugation tube method of concentrating equine platelets. <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-6148-9-146>.
- Barrachina L, et al, (2016). Effect of inflammatory environment on equine bone marrow derived mesenchymal stem cells immunogenicity and immunomodulatory properties,
- Bellanda. o. (s.f). EL ULTRASONIDO o ECOGRAFIA APLICADOS EN LA REPRODUCCIÓN ANIMAL, http://www.ecografiavet.com/pdf/Ecografia_en_Vacas_y_Yeguas.pdf.
- Blanchard TL, (2003). Endometritis. In: Manual of Equine Reproduction (Second Edition). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3113865/>.
- Bordés González, R, (2015) EL PROCESO INFLAMATORIO. <http://www.uclm.es/ab/enfermeria/revista/numero%204/pinflamatorio4.htm>.
- Carmona JU. (2007). Autologous Platelet Concentrates as a Treatment of Horses with Osteoarthritis: A Preliminary Pilot Clinical Study, http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000049&pid=S0102-0935201200040000900003&lng=en
- Carrade, DD, Lame, MW, Kent, MS, Clark, KC, Walker, Nueva Jersey y Borjesson, DL (2012). Análisis comparativo de las propiedades inmunomoduladoras de células madre mesenquimales derivadas de adultos equinos (). *Medicina celular* , 4 (1), 1-11. <https://doi.org/10.3727/215517912X647217>
- Dascanio, J.J., Schweize, C. y Ley, W.B. (2001) Equine fungal endometritis. *Equine Veterinary Educacion*, 13, 324-329.
- De la concha-bermejillo, A.; Kennedy, P.C. 1982. Prognostic value of endometrial biopsy in the mare: a retrospective analysis. *J Am Vet Med Ass* 181: 680- 681.
- Elisia, I., Nakamura, H., Lam, V., Hofs, E., Cederberg, R., Cait, J., Hughes, MR, Lee, L., Jia, W., Adomat, HH, Guns, ES, McNagny, KM, Samudio, I. y Krystal, G. (2016). DMSO reprime la producción de citocinas inflamatorias a partir de células sanguíneas humanas y reduce la artritis autoinmune. *PloS uno* , 11 (3), e0152538. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152538>.
- Fedorka, CE, et al, (2018), , El efecto antiinflamatorio de la lactoferrina exógena en la endometritis inducida por reproducción en yeguas susceptibles cuando se administra después de la reproducción en susceptibles yeguas, *Teriogenología*, doi: 10.1016

- Ferreira, c, et al, (2010). Equine coital exanthema in a stallion, <http://www.scielo.br/pdf/abmvz/v62n6/v62n6a35.pdf>
- Funes, J, et al (2020), Nanogeles, uso potencial en endometritis crónicas y endometriosis en yeguas, Revista de Divulgación Técnica Agropecuaria, Agroindustrial y Ambiental. Facultad de Ciencias Agrarias. UNLZ. Vol. 7 (4) : 192-202.
- Gallego. R. (2018). Comparación de la reacción leucocitaria entre dos técnicas citológicas en yeguas con endometritis aguda... <https://www.uniamazonia.edu.co/revistas/index.php/ciencias-agropecuarias/article/view/1547>.
- Gallego. R. et al. (2018)Descripción diagnóstica de la endometritis aguda en yeguas, *Revista Sinergia Edición 2, p. 25 - 37*. <http://sinergia.colmayor.edu.co/ojs/index.php/Revistasinergia/article/download/33/18/>.
- Gallejo, R. (2018).Protocolo antibiótico intrauterino en yeguas con endometritis aguda - Intrauterine antibiotic protocol in mares with acute endometritis.http://www.produccion-animal.com.ar/produccion_equinos/Enfermedades/105-endometitis.pdf.
- Honahle. A. et al. (2015).Persistent Mating-Induced Endometritis, <https://pdfs.semanticscholar.org/e620/f1b53609bd146add67c9e1fd503b4a17cce7.pdf>.
- Kenney, R.M.; DOIG, P.A. (1986). Equine endometrial biopsy. In: Morrow, D.A. *Current Therapy in Theriogenology*. 2ª ed. WB Saunders. Philadelphia, USA. pp. 723- 729.
- Liu, I. K. M., et al. (1986). The functional competence of uterine-derived polymorphonuclear neutrophils (PMN) from mares resistant and susceptible to chronic uterine infection: a sequential migration analysis. *Biology of reproduction*, 35(5), pág. 1168-1174.
- Lögters, T., et al. (2009).The clinical value of neutrophil extracellular traps. *Medical microbiology and immunology*, pág. 198(4), 211.
- Maldonado. (2018). Manual de citología endometrial en yeguas. https://www.researchgate.net/profile/Juan_MaldonadoEstrada/publication/316681870_Manual_de_citologia_endometrial_en_yeguas/links/5c01374792851c63cab0ede7/Manual-de-citologia-endometrial-en-yeguas.pdf
- Mapa, OPS/OMS, (2010). Manual Veterinario de Toma y Envío de Muestras, Brasil, recuperado de: www.agricultura.gov.br.
- Mitchell, et al. (1982).Preferential production and secretion of immunoglobulins by the equine endometrium. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement*, pág. 32,161 – 168.

- Nielsen, J. M., et al. (2010). Diagnosis of endometritis in the mare based on bacteriological and cytological examinations of the endometrium: comparison of results obtained by swabs and biopsies. *Journal of Equine Veterinary Science*, 30 (1), 27-30.
- Olson, M., et al. (2002). Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC226988/>.
- Peña, F. (2016-2017). Causas de infertilidad en la yegua: Complejo Endometritis, , <https://dialnet.unirioja.es/servlet/revista?codigo=25193>
- Reguini, M F, et al. (2016). Inflammatory response in chronic degenerative endometritis mares treated with platelet-rich plasma, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0093691X16000558>.
- Ricketts, S.W. (1975). Endometrial biopsy as guide to diagnosis of endometrial pathology in mare. *J Reprod Fertil Suppl* (23): 341-345.
- Rink, BE, Beyer, T., French, HM, Watson, E., Aurich, C. y Donadeu, FX (2018). El destino de las células estromales mesenquimales endometriales autólogas después de su aplicación en el útero equino sano. *Células madre y desarrollo* , 27 (15), 1046-1052. <https://doi.org/10.1089/scd.2018.0056>
- Rivera, MG, (2018). FISIOLÓGIA REPRODUCTIVA DE LA YEGUA. <http://referenciasparaconsultoriosmv.com/wp-content/uploads/2018/06/REFERENCIAS-36-15-21.pdf>.
- Rocha, T, (2016). Contagious equine metritis in Portugal: A retrospective report of the first outbreak in the country and recent contagious equine metritis test results. <https://www.ajol.info/index.php/ovj/article/view/150070>.
- Ruiz, A. (2013). TUMOR DE CELULAS DE LA GRANULOSA: DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO HORMONAL E INTERVENCION QUIRURGICA EN YEGUA CRIOLLA COLOMBIANA. *Rev. Colombiana cienc, anim.*
- Sánchez. M. (2010). El plasma rico en plaquetas: ¿una moda o una realidad?, http://archivosdemedicinadeldeporte.com/articulos/upload/Editorial_138.pdf.
- Sarmiento, et al. (2005). PREVALENCIA DEL VIRUS DE LA ANEMIA INFECCIOSA EQUINA (AIE) EN DOS POBLACIONES DE CABALLOS DE TRABAJO DE LOS DEPARTAMENTOS DEL CHOCÓ Y LA GUAJIRA, <https://www.redalyc.org/pdf/499/49910206.pdf>-
- Segabinazzi. L. et al. (2007). Uterine clinical findings, fertility rate, leucocyte migration, and COX-2 protein levels in the endometrial tissue of susceptibles mares treated with

platelet-rich plasma before and after AI,
<https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/179104/2-s2.0-85027502459.pdf?sequence=1>.

- Sutter. W. (2007). Autologous Cell-Based Therapy for Tendon and Ligament Injuries. Clinical Techniques in Equine Practice. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1534751607000352>.
- Tibary and A. Ruiz. (2018). UTERINE DISORDERS IN THE MARE: DIAGNOSTIC APPROACH, TREATMENT AND PREVENTIO. http://spermova.pe/site2/files/Revistas/Rev.%201%20Vol.8%202018/01-Tibary_2018b.pdf.
- Tizard. I. R. (2018). inmunología veterinaria, décima edición, *ELSEVIER*, inc., 2018 *capítulo 3, pág. 33*.
- Tizard. I.R. (s.f). Introducción a la inmunología veterinaria, octava edición, capítulo 2.
- Vega. G.B. (Septiembre-Octubre, 2008). inflamación, *Rev. Fac Med UNAM Vol. 51 No. 5*
- Vendruscolo. C. et al. (2012). Plasma rico em plaquetas: uma nova perspectiva terapêutica para medicina equina, *Vet. e Zootec.* <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/140428/ISSN0102-5716-2012-19-01-33-43.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
Veterinary Immunology and Immunopathology, ELSEVIER, Volumen 171, Pages 57-65.
- Witkowska. O. D, et al. (2019). Serum amyloid a in equine health and disease, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30565319>.
- Yagi, H., Soto-Gutierrez, A., Parekkadan, B., Kitagawa, Y., Tompkins, RG, Kobayashi, N. y Yarmush, ML (2010). Células madre mesenquimales: mecanismos de inmunomodulación y homing. *Trasplante de células*, 19 (6), 667-679. <https://doi.org/10.3727/096368910X508762>
- Zandimdos, B., Souza, M., Magalhães, P., Benjamin, L., Maia, L., Oliveira, A., (2012). Activación plaquetaria: ultraestructura y morfometría en plasma rico en plaquetas de caballos. Platelet activation: ultrastructure and morphometry in platelet-rich plasma from horses.
- Segabinazzia, L., Canissoa, I., Marco A. Alavarengaa, M., (2019). Intrauterine blood plasma platelet-therapy mitigates persistent breeding-induced endometritis, reduces uterine infections, and improves embryo recovery in mares.

repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/204607/segabinazzi_lgtm_dr_bot.pdf?sequence=3&isAllowed=y