

Fisiopatología y terapéutica del puerperio bovino: criterios en la elección del tratamiento de endometritis

Monika Ptaszynska, DVM, PhD

Equipo técnico de rumiantes (línea de productos endócrinos/reproducción),
Intervet Internacional, Holanda.

e-mail:

Introducción

El período posparto es considerado un momento extremadamente importante en la vida reproductiva de la vaca debido a su gran influencia sobre la eficiencia reproductiva futura de la hembra. El objetivo último de todo establecimiento, tanto productor de leche como de carne, es obtener un ternero por vaca por año para asegurar la rentabilidad de la producción. Las enfermedades uterinas posparto, principalmente infecciones uterinas inespecíficas, son la causa más común de infertilidad en vacas y contribuyen en forma significativa a las pérdidas económicas de la industria bovina. Las infecciones uterinas retrasan la involución posparto del útero, prolongan el tiempo necesario para el reinicio de la actividad ovárica cíclica, aumentan el número de servicios por concepción y consecuentemente prolongan el intervalo entre partos. Además de reducir la eficiencia reproductiva, las infecciones uterinas, especialmente las agudas, frecuentemente aumentan los costos del manejo sanitario del rodeo, reducen el consumo de alimento y causan una importante disminución en la producción de leche (22). Las infecciones uterinas no tratadas obligan al productor a descartar vacas que de otra manera podrían ser fuente de producción de leche y vaquillonas de reposición.

Definiciones

Existe una gran confusión acerca de las definiciones y términos utilizados para clasificar y describir las infecciones uterinas. Muchas veces la misma condición recibe diferentes nombres y los criterios para el examen y clasificación no son uniformes. No obstante, las infecciones uterinas son generalmente clasificadas de acuerdo a los signos clínicos y severidad de la lesión.

El término *endometritis* indica que el proceso inflamatorio involucra el endometrio, mientras que el término *metritis* indica que todas las capas de la pared uterina están afectadas. La piómetra es una forma particular de endometritis caracterizada por el acúmulo de grandes cantidades de exudado purulento en la luz de un útero agrandado.

Basado en los signos clínicos y el momento de ocurrencia en relación al parto, pueden ser clasificadas las siguientes tres clases principales de endometritis:

1) *Endometritis/metritis aguda hasta el día 14 posparto o (endo)metritis puerperal*

a) (Endo)metritis aguda con grandes cantidades de exudado y adelgazamiento de la pared uterina.

Cursa con gran cantidad de descargas vaginales malolientes, marrón-rojizas, de consistencia acuosa. A la palpación rectal, la pared uterina está adelgazada y todo el útero marcadamente agrandado. El apetito y la producción láctea están disminuidos en intensidad variable y frecuentemente el animal presenta una moderada depresión. La temperatura rectal puede estar normal o ligeramente aumentada. Si hay presentes signos sistémicos de enfermedad son utilizados los términos metritis tóxica o septicémica.

b) (Endo)metritis aguda con pequeñas cantidades de exudado y engrosamiento de la pared uterina.

Presenta descargas vaginales malolientes, algunas veces con manchas de sangre y material necrótico. A la palpación rectal, el útero está moderadamente agrandado y la pared uterina engrosada. Los signos clínicos incluyen inapetencia, disminución de la producción, depresión y aumento de la temperatura corporal. Este tipo de endometritis usualmente es descrito como (endo)metritis aguda pospartal (puerperal).

La metritis puerperal puede ser un problema severo y las infecciones uterinas que constituyen una amenaza para la vida (metritis séptica/tóxica) están asociadas exclusivamente a esta condición.

2) Endometritis subaguda/crónica desde el día 14 posparto en adelante

El estado clínico general de la vaca frecuentemente no está afectado, manteniendo normales el consumo de alimento, la producción de leche y la temperatura rectal.

Puede estar presente una descarga vaginal anormal mucopurulenta (moco claro con flóculos de pus, moco turbio, descarga mucopurulenta). En muchas ocasiones puede no haber descarga vaginal y el proceso sólo ser advertido cuando son detectados pequeños flóculos de pus en el mucus vaginal o en la punta de la pistola de inseminación. Por ello no es inusual que aparezca en el moco vaginal 2 o 3 horas después de la IA debido a que la manipulación del útero y cervix permite que pequeñas cantidades de exudado salgan de la luz uterina.

En caso de una endometritis subaguda el útero y cervix pueden no estar completamente involucrados, mientras que en una endometritis crónica el útero generalmente está normal a la palpación rectal.

3) Piómetra

Esta patología es considerada una forma específica de endometritis crónica, caracterizada por la presencia de un cuerpo lúteo persistente y grandes cantidades de acúmulo de exudado purulento en la luz uterina. Cuando vacas con endometritis crónica ovulan generalmente se desarrolla una piómetra en pocos días. Durante la fase con dominio de la progesterona, el útero tiene una reducida resistencia a la infección (7). El pH es bajo, lo que crea mejores condiciones para los patógenos uterinos comunes y la actividad leucocitaria está demorada y reducida.

A la palpación rectal, el útero está agrandado y lleno con gran cantidad de un exudado mucopurulento. La piómetra es detectada casi exclusivamente en vacas con cuerpo lúteo activo y algunas vacas desarrollan esta enfermedad luego de que la involución uterina es completa.

Factores predisponentes

La metritis o (endo)metritis puerperal aguda está generalmente asociada con desórdenes de la preñez, distocia, inadecuada asistencia y pobre higiene al parto y retención de placenta.

Retención de placenta

Ha sido demostrado que vacas que tienen retención de membranas fetales son más frecuentemente infectadas con bacterias del tipo *E. Coli*, *Clostridium spp.* y anaerobios Gram-negativos que vacas sin desórdenes peripartales (9).

Wischnal y col. (26) relacionaron la retención placentaria con deficiencias de estrógenos y $\text{PGF}_2 \alpha$, que pueden ser consecuencia de un estrés metabólico que lleve a la síntesis de PGE_2 y cortisol materno previo al parto (7).

El avance tecnológico reciente ha permitido aumentar el conocimiento acerca de la función del sistema inmune local del endometrio. Kimura y col. (16) encontraron que los neutrófilos en las vacas con retención placentaria tienen una actividad quimiotáctica y capacidad fagocítica significativamente menores antes del parto, lo que deteriora su función hasta 1 o 2 semanas después del parto. Indudablemente cualquier impedimento en la eficacia de los mecanismos de defensa del endometrio y/o un aumento en la presión de infección puede predisponer a la vaca al desarrollo de infecciones uterinas y llevar a manifestaciones clínicas de endometritis.

Los factores predisponentes y causales más frecuentes para las endometritis subagudas y crónicas son:

- Inadecuadas medidas higiénicas a la inseminación
- Infusiones intrauterinas con soluciones irritantes
- Traumas y subsecuentes deformaciones del cervix que lleven a una inadecuado cierre del canal cervical en períodos alejados del estro
- Malformaciones de la vulva y periné que resulten en una introducción de aire y contaminación del vestíbulo vaginal
- Fístulas recto-vaginales
- Manejo inapropiado (higiene e instalaciones).

Es ampliamente reconocido que la capacidad funcional de los neutrófilos en el período posparto es menor a la del período previo al parto (5,21,28), especialmente en vacas con retención de membranas fetales. También ha sido estudiado por muchos autores una posible contribución de los desórdenes en la función hepática, trastornos metabólicos y desbalances hormonales (6,15,27).

Desde hace muchos años se postuló que los desórdenes metabólicos, especialmente cetosis y síndrome de "hígado graso" tenían un efecto negativo sobre los mecanismos de defensa del útero. Zerbe y col. (27) hicieron un intento de analizar *in vivo* la relación entre el aumento de los niveles de triacilglicerol hepático y la capacidad citotóxica de los granulocitos. Sus resultados demostraron claramente que el aumento de los triacilgliceroles hepáticos estaba asociado con una reducida actividad citotóxica en los neutrófilos obtenidos tanto de circulación general como de la pared uterina. Estos datos pueden ayudar a entender la mayor susceptibilidad de vacas con desórdenes metabólicos a las infecciones bacterianas, incluyendo endometritis.

La incidencia de los desórdenes nutricionales y metabólicos que alteran la capacidad de los mecanismos de defensa del endometrio es mayor y las condiciones al parto son a veces menos higiénicas en rodeos lecheros grandes, donde las vacas son mantenidas en confinamiento y paren en establos-maternidad continuamente utilizados (14).

Perfil bacteriológico de las endometritis y sus consecuencias en la elección del tratamiento

Las **(endo)metritis agudas** se caracterizan por la presencia de coliformes, anaerobios Gram-negativos, *Arcanobacterium pyogenes* y otras bacterias (*peptostreptococci*, entre otras), cada una con similar frecuencia (1,14).

Las bacterias coliformes están presentes en abundancia en los loquios de vacas que experimentaron distocia y retención de membranas fetales, con niveles de endotoxinas proporcionales al número de bacterias (3,9,22). Numerosos trabajos demostraron que las endotoxinas y lipopolisacáridos (LPS) están entre los factores de virulencia más importantes de las bacterias coliformes que pueden causar complicaciones en casos de distocia y retención placentaria. Además, las endotoxinas tienen un efecto citotóxico directo, que parece favorecer el establecimiento de infecciones con *A. pyogenes* (8,13,18a,b). Zerbe y col. (28)

demonstraron que un contacto prolongado entre fragmentos bacterianos de *E. Coli* y *A. pyogenes* con neutrófilos bovinos resultó en una depresión funcional de las células. Un efecto similar fue obtenido con la exposición de neutrófilos a secreciones uterinas de vacas infectadas con *A. pyogenes* y *E. coli* (29). La depresión funcional más pronunciada de neutrófilos por productos de *E. coli* sostiene la hipótesis de que la primera aparición de *E. coli* en el útero puede sostener una posterior co-infección con *A. pyogenes*. Dohmen y col. (10) encontraron una relación positiva entre la presencia de *E. coli* al día 1 posparto y la presencia de *A. pyogenes* y anaerobios Gram-negativos al días 14 posparto.

En **endometritis subagudas/crónicas**, las bacterias coliformes son aisladas con menor frecuencia, mientras que *A. pyogenes* y anaerobios Gram-negativos están casi siempre presentes. Dohmen y col. (8) y Louis y col. (19) encontraron a *A. pyogenes* en el 65% de las vacas examinadas con endometritis subaguda/crónica, *Bacteroides spp.* en el 77% y *F. Necrophorum* en el 61% a partir de hisopados uterinos colectados al días 21 posparto. En este estudio, el 80% de las vacas examinadas estuvieron infectadas con anaerobios Gram-negativos; *E. coli* fue aislado a partir del 36% de los animales; Streptococci, *peptostreptococci* y otras bacterias (*Staphylococci*, *Lactobacillus spp.*, *Proteus spp.*, *Clostridium spp.*) fueron aisladas del 18%, 21% y 9% de los hisopados, respectivamente. Las bacterias anaeróbicas Gram-negativas aisladas del útero fueron principalmente *Bacteroides spp.* y *Fusobacterium necrophorum* (14,19). Dohmen y col. (10) encontraron que la presencia de una descarga cervical anormal en los días 1, 14 y 28 posparto estuvo positivamente relacionada con la presencia de *A. pyogenes*.

En vacas con endometritis subaguda/crónica, se encontró una significativa correlación positiva entre el aislamiento de *A. pyogenes* y *Bacteroides spp.* así como entre *A. pyogenes* y *F. necrophorum*. Parece haber una acción sinérgica entre *Arcanobacterium pyogenes* y anaerobios Gram-negativos. *Bacteroides melanogenicus* y *B. Fragilis* producen y liberan ciertas sustancias que pueden impedir la fagocitosis de las bacterias por células inmunes. *F. necrophorum* ha demostrado producir leucotoxinas que ejercen su efecto citotóxico sobre las células inmunes fagocíticas. *A. pyogenes* es capaz de liberar factores de crecimiento similares a sustancias que estimulan la multiplicación de *F. necrophorum*.

Aunque *A. pyogenes* y los anaerobios Gram-negativos son patógenos comunes, no tienen capacidad de invadir un epitelio intacto y requieren un factor predisponente, tal como un daño epitelial, para establecer la infección. Como se mencionó más arriba, la infección con *E. coli* en el posparto temprano, especialmente asociado a retención de placenta, causa daños al endometrio. En combinación con un impedimento de los mecanismos inmunes de defensa, ambos factores predisponen a la colonización del endometrio con *A. pyogenes* y anaerobios Gram-negativos y a la endometritis.

Aproximación terapéutica para la (endo)metritis aguda posparto

El tratamiento de la (endo)metritis aguda posparto requiere la eliminación de la infección bacteriana y el mejoramiento de la contractilidad de útero, lo que ayuda a la evacuación de los exudados patológicos.

Antibióticos

Como las (endo)metritis agudas frecuentemente causan síntomas generales, habitualmente se realizan tratamientos antibióticos locales y sistémicos simultáneos (12,25). La elección de la preparación antibiótica a utilizar localmente debe basarse en la actividad del componente antimicrobiano contra *E. coli* y anaerobios Gram-negativos.

Generalmente, el tratamiento recomendado es la administración sistémica combinada con la aplicación intrauterina de oxitetraciclina (25).

El producto debería también ser activo en un ambiente con detritus celulares y descargas purulentas. Adicionalmente es necesario que el producto no cause irritación que exacerbe el daño ya existente en el endometrio por el proceso inflamatorio mismo.

Prostaglandinas

Como terapia de soporte en las (endo)metritis posparto, la administración de análogos de la $\text{PGF}_{2\alpha}$ u oxitocina es frecuentemente empleado con el objetivo de mejorar la contractilidad del útero y evacuar los exudados. Sin embargo, existen numerosos trabajos con resultados contradictorios sobre los posibles beneficios de la terapia con prostaglandina en el posparto temprano. En vista a los mecanismos de acción de la $\text{PGF}_{2\alpha}$, parece que los resultados óptimos únicamente serían logrados en vacas con un cuerpo lúteo funcional (24). Como el tejido luteal es muy poco probable que esté presente en las primeras dos semanas posparto, el tratamiento con prostaglandinas difícilmente encuentre justificación en este período. En un período posparto más avanzado la administración concomitante de $\text{PGF}_{2\alpha}$ y antibióticos puede tener efectos beneficiosos si los animales tratados tienen un cuerpo lúteo funcional. Los tratamientos adicionales con prostaglandinas inducen luteólisis, acelerando la fase folicular y removiendo el efecto supresivo de la progesterona en los mecanismos de defensa uterinos, mejorando la contractilidad y circulación del útero. Toda recomendación para el tratamiento de endometritis en vacas con ausencia de un cuerpo lúteo funcional está basada únicamente en evidencias clínicas y no tiene confirmación en ensayos controlados (7).

Estrógenos

Han sido usados en terapias de infecciones uterinas inespecíficas en bovinos durante décadas. Ellos aumentan la actividad leucocitaria uterina, estimulan la contractilidad miometrial e incrementan la sensibilidad miometrial a otros agentes uterotónicos como la oxitocina. No obstante, debe recordarse que ellos no tienen un efecto antibacteriano directo sobre los patógenos uterinos y por lo tanto no deben ser utilizados como una alternativa a la antibioticoterapia.

Aproximación terapéutica para la endometritis subaguda/crónica

El tratamiento de las endometritis subagudas/crónicas debería ser dirigido no solamente a la eliminación de la infección bacteriana sino también al mejoramiento de la fertilidad.

Los tratamientos intrauterinos con antibióticos generalmente resultan en altas concentraciones del compuesto activo en la luz del útero y el endometrio con una reducida absorción hacia la circulación general, lo que permite un tiempo de retiro en leche relativamente corto. Por lo tanto, en casos de endometritis subagudas/crónicas no complicadas, se prefiere la vía intrauterina. La especificidad del perfil bacteriano involucrado en el desorden uterino en el bovino así como la compleja etiopatología de esta condición, muy frecuentemente con daño epitelial e impedimento de los mecanismos de defensa, implica ser muy cuidadoso en la selección de las preparaciones utilizadas en el tratamiento.

Actividad contra los principales patógenos involucrados en endometritis del bovino y mantenimiento de la actividad en el ambiente uterino

- ***El espectro de actividad antibacteriana debe incluir a *A. pyogenes* y anaerobios Gram-negativos tales como *F. necrophorum* y *Bacteroides* spp.***

- **Actividad mantenida en ambientes anaeróbicos con pus y detritus celulares.**
- **Resistencia a penicilinasas.**

Varios estudios indicaron que la presencia de *A. pyogenes* y bacterias anaeróbicas en el útero contribuyen a la reducción de la fertilidad en vacas con endometritis (19). Por lo tanto, idealmente, las medidas terapéuticas deberían eliminar estos patógenos del útero con el menor impacto posible en la actividad de los sistemas de defensa uterinos y el menor tiempo de retiro en leche.

Por años han sido usados varios agentes antimicrobianos para el tratamiento de endometritis. Las **preparaciones antisépticas** han sido ampliamente utilizadas, sin embargo su eficacia es muy variable debido a que la actividad de la mayoría de ellas es marcadamente reducida en un ambiente con abundante detritus celulares y exudados purulentos (4). Adicionalmente, la mayoría de estas preparaciones ejerce un fuerte efecto irritatorio en el endometrio que puede afectar negativamente la fertilidad posterior de la vaca.

Las **penicilinas** (penicilina, ampicilina, amoxicilina) son susceptibles a la acción de las penicilinasas producidas por muchas bacterias. *A. Pyogenes* muestra sensibilidad a las penicilinas frecuentemente usadas, pero *Bacteroides spp.* son generalmente resistentes.

No se ha encontrado inhibición a la actividad de las **tetraciclinas** en presencia de pus y disponibilidad reducida de oxígeno (20). No obstante, en los últimos años ha aumentado marcadamente la resistencia a las tetraciclinas. Los **aminoglucósidos** (gentamicina, neomicina, estreptomycin) se caracterizan por tener un relativamente amplio espectro de actividad antibacteriana, sin embargo en ambientes anaeróbicos su eficacia es marcadamente reducida (20). Además, *A. pyogenes* y los anaerobios Gram-negativos son la mayoría resistentes a los aminoglucósidos.

Los **macrólidos** (eritromicina, espiramicina, tilosina) y **lincosamidas** (lincomicina, clindamicina) son principalmente efectivos contra bacterias Gram-positivas y por lo tanto no son adecuados para el tratamiento de endometritis con alta prevalencia de patógenos Gram-negativos. Las **cefalosporinas** son activas contra bacterias Gram-positivas (incluyendo las que producen penicilinasas) y son extremadamente eficientes contra *A. pyogenes* y otros anaerobios Gram-negativos. También conservan alta actividad en presencia de pus y detritus orgánicos.

Los antibióticos deben estar presentes en suficiente concentración en el sitio de infección. En la luz uterina, pero también en el (sub)endometrio.

Las propiedades farmacocinéticas de las preparaciones antibióticas deben asegurar la rápida distribución del antibiótico a través de la luz uterina y una buena penetración en el endometrio. La composición del vehículo, la dosis y forma farmacéutica determinan la concentración del antibiótico en plasma, leche y endometrio.

La preparación no deben inhibir ni dañar los mecanismos normales de defensa uterina.

Muchas preparaciones antisépticas usadas en el tratamiento de las endometritis en vacas mostraron inhibir la actividad fagocítica de los leucocitos uterinos durante varios días luego de su administración.

La preparación deber ser bien tolerada y no inducir irritación en el endometrio.

Algunos antibióticos y casi todos los antisépticos son irritantes para el endometrio y causan hiperemia, que podría aumentar la absorción de endotoxinas. Lo que es también muy importante es el hecho que el uso de formulaciones altamente irritantes

puede causar cambios irreversibles en el endometrio, afectando la subsecuente fertilidad de la vaca.

Metricure, un producto intrauterino que contiene 500 mg de cefapirina, fue desarrollado con especial énfasis para el tratamiento de las endometritis subagudas/crónicas. La cefapirina reúne todas las características favorables de las cefalosporinas, con alta actividad confirmada contra *A. pyogenes* y *F. Necrophorum* y demostrada eficacia en ambientes anaeróbicos. Luego de la administración intrauterina de 500 mg de cefapirina se han obtenido niveles de hasta 66 µg/gramo de endometrio, lo que excede la CMI para los patógenos uterinos comunes (19). En biopsias de endometrio, se han encontrado niveles de cefapirina por encima de los valores de CMI 90 para la mayoría de los patógenos uterinos hasta 24 horas después del tratamiento.

La eficacia de Metricure fue medida en ensayos ciegos al azar incluyendo vacas con endometritis subaguda/crónica. Catorce días después de una única administración intrauterina se obtuvo una completa cura clínica en el 87% de las vacas, expresada por la ausencia de descargas patológicas al examen vaginoscópico (19). La tasa de curación clínica estuvo significativamente relacionada con la eliminación de la infección con *A. pyogenes* y *F. Necrophorum*.

Debe tenerse en cuenta que la confirmación final de la conveniencia del uso de un producto particular para el tratamiento de desórdenes uterinos en los bovinos está dada por la cura clínica de los animales pero con el mejoramiento de los resultados reproductivos postratamiento. La eliminación de *A. pyogenes* con el tratamiento con Metricure dentro de los 14 días posteriores a la administración resultó en un 51% de los animales tratados preñados dentro de los 90 días postratamiento y 88% de las vacas preñadas dentro de los 200 días postratamiento. Además, el 68% de las vacas que quedaron preñadas dentro de los 90 días postratamiento concibieron con una inseminación y el 32% con dos. Entre las vacas preñadas dentro de los 200 días postratamiento, el 56% concibió con una inseminación y el 29% con dos servicios. La eliminación de *A. pyogenes* a los 14 días postratamiento con Metricure, resultó en lograr tres veces más posibilidades de preñez dentro de los 200 días posparto, en comparación con los animales no tratados.

Dosogne y col. (11) investigaron el efecto *in vitro* de la cefapirina sobre la fagocitosis de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN) aislados de sangre bovina. Los resultados de este ensayo indicaron que la cefapirina en concentraciones terapéuticas no tiene efecto negativo sobre la actividad antibacteriana de PMN aislados de sangre bovina. Aunque estos experimentos evaluaron el posible efecto de la cefapirina sobre los PMN *in vitro*, da una buena indicación que el tratamiento con este antibiótico no debería tener efectos inhibitorios sobre la función de los mecanismos de defensa naturales del endometrio.

Los residuos de antibióticos en leche y su posible impacto sobre la salud del consumidor, así como las propiedades tecnológicas de la leche son de enorme importancia para el uso de preparaciones antibióticas intrauterinas. En estudios de residuos en leche, los análisis de muestras diarias de leche de vacas tratadas con Metricure mostraron que los niveles de cefapirina en leche están por debajo del límite de determinación en todas las vacas en todos los ordeños. Por lo tanto la preparación puede ser utilizada con mucha confianza sin necesidad de un período de retiro de leche.

Conclusiones

- Hay numerosos factores predisponentes para las endometritis bovinas incluyendo distocia, retención placentaria y desórdenes metabólicos, pero también medidas higiénicas inadecuadas y manejo deficiente.

- Tratar infecciones uterinas posparto para evitar el retraso de la involución uterina y el daño del endometrio, que abre el camino para infecciones futuras con *A. pyogenes*.
- Corregir errores de alimentación para evitar el desarrollo de enfermedades metabólicas que afectan la eficacia de los mecanismos de defensa endometrial.
- Para el tratamiento de las (endo)metritis agudas posparto elegir antibióticos con alta actividad contra *E. Coli* y *A. pyogenes* y evitar preparaciones que causen irritación del endometrio.
- Para el tratamiento de endometritis subaguda/crónica elegir antibióticos con alta actividad contra *A. pyogenes* y anaerobios Gram-negativos y activos en ambientes anaeróbicos. Evitar las preparaciones que pueden ser irritantes o afectar los mecanismos de defensa uterinos.
- Es conveniente tratar vacas con endometritis subaguda/crónicas tan pronto como sea posible después del parto.

Bibliografía

1. Ahlers D., Grunert E. Zur Problematik der Behandlung des infizierten Uterus beim Rind in Puerperium. Prakt Tierarzt Sonderh Coll Vet XXIV,1993:57-62
2. Dohmen AJW., Joop K., Sturk A., Bols PEJ., Lohuis JACM. Relationship between intra-uterine bacterial contamination, endotoxin levels and the development of endometritis in post partum cows with dystocia or retained placenta. Theriogenology 2000; 54:1019-1032.
3. Bekana M., Jonsson P., Ekman T., Kindahl H. Intrauterine bacterial findings in post partum cows with retained fetal membranes. J Vet Med A 1994; 41: 663-670
4. Brooks E. Comparison of two intrauterine treatments for bovine endometritis. Vet Rec 2000;146:25
5. Cai TQ., Weston PG., Lund LA., Brodie B., McKenna DJ., Wagner WC. Association between neutrophil functions and periparturient disorders in cows. Am J Vet Res 1994;55:934-943
6. Chacin M., Hansen PJ., Drost M. Effects of stage of estrous cycle and steroid treatment on uterine immunoglobulin content and polymorphonuclear leukocytes in cattle. Theriogenology 1990;34:1169-1184
7. Dhaliwal GS., Murray RD., Woldehiwet Z. Some aspects of immunology of the bovine uterus related to treatments for endometritis. Anim Reprod Sci 2001;67:135-152
8. Dohmen MJW., Lohuis JACM., Huszenicza Gy., Nagy P., Gacs M. The relationship between bacteriological and clinical findings in cows with subacute/chronic endometritis. Theriogenology 1995; 43: 1379-1388.
9. Dohmen MJW., Huszenicza Gy., Fodor M., Kulcsar M., Vamos M., Porkolab L., Szilagyi N., Lohuis JACM. Bacteriology and fertility in healthy post partum cows and cows with acute endometritis. Proc XIX World Buiatrics Congress 1996:238-241.
10. Dohmen MJW., Joop K., Sturk A., Bols PEJ., Lohuis JACM. Relationship between intra-uterine bacterial contamination, endotoxin levels and the development of endometritis in postpartum cows with dystocia or retained placenta. Theriogenology 2000;54:1019-1032
11. Dosogne H., Hoeben D., Burvenich C., Lohuis JA. Effect of cephapirin and mecillinam on the phagocytic and respiratory burst activity of neutrophil leukocytes isolated from bovine blood. J Vet Pharmacol Ther 1998;21:421-427
12. Drillich M., Beetz O., Pftzner A., Sabin M., Sabin HJ., Kutzer P., Natterman H., Heuwieser W. Evaluation of a Systemic antibiotic treatment of toxic puerperal metritis in dairy cows. J Dairy Sci 2001;84:2010-2017
13. Farin PW., Ball L., Olson JD., Mortimer RG., Jones RL., Adney WS., McChesney AE. Effect of *Actinomyces pyogenes* and gram negative anaerobic bacteria on the development of bovine pyometra. Theriogenology 1989; 31: 979-989.
14. Huszenicza G., Fodor M., Gacs M., Kulcsar M., Dohmen MJW., Vamos M., Porkolab L., Kegl T., Bartyik J. Uterine bacteriology, resumption of cyclic ovarian activity and

- fertility in post partum cows kept in large-scale dairy herds. *Reprod Dom Anim* 1999;43:237-245
15. Kannene JB., Miller RA., Herdt TH., Gardiner JC. The association of serum nonestrified fatty acids and cholesterol, management and feeding practices with peripartum disease in dairy cows. *Prev Vet Med* 1997;31:59-72
 16. Kimura K., Goff JP., Kehrl ME., Reinhardt TA. Decreased neutrophil function as a cause of retained placenta in dairy cattle. *J Dairy Sci* 2002; 3: 544-550
 17. Lewis GS. Symposium: Health problems of the postpartum cow. Uterine health and disorders. *J Dairy Sci* 1997; 80: 984-994.
 - 18.a Lohuis JACM., Verheijden JHM., Burvenich C., van Miert ASJPAM. Pathophysiological effects of endotoxins in ruminants. 1. Changes in body temperature and reticulo-rumen motility and the effect of repeated administration. *Vet Quart* 1988; 10: 109-116
 - 18.b. Lohuis JACM., Verheijden JHM., Burvenich C., van Miert ASJPAM. Pathophysiological effects of endotoxins in ruminants. 2. Metabolic aspects. *Vet Quart* 1988; 10: 117-125.
 19. Lohuis JACM., Dohmen MJW., Nagy P., Huszenicza G., Aguer D. Bacteriological and clinical findings in cows with subacute/chronic endometritis. *Proc VI EAVPT Congress, Edinburgh 1994*;p.97
 20. Lowder MQ. Diagnosis and treating bovine post partum endometritis. *Vet Med* 1993: 474-479
 21. Mateus I., Da Costa L., Carvalho H., Serra H., Robalo Silva J. Blood and intrauterine leukocyte profile and function in dairy cows that spontaneously recovered from postpartum endometritis. *Reprod Domest Anim* 2002;37:176-180
 22. Peter AT., Bosu WTK., Gilbert RO. Absorption of *Escherichia coli* endotoxin (lipopolisaccharide) from uteri of post partum dairy cows. *Theriogenology* 1990; 33:1011-1014.
 23. Rajala PJ and Grohn YT. Effect of dystocia, retained placenta and metritis on milk yield in dairy cows. *J Dairy Sci* 1998;81: 3172-3181
 24. Sheldon IM., Noakes DE. Comparison of three treatments for bovine endometritis. *Vet Rec* 1998; 142: 575-579
 25. Smith BI., Donovan AG., Risco C., Little R., Young C., Stanker LH., Elliott J. Comparison of Various Antibiotic treatments for cows diagnosed with toxic puerperal metritis. *J Dairy Sci* 1998;81:1555-1562
 26. Wischral A., Verreschi IT., Lima SB., Hayashi LF., Barnabe RC. Pre-parturition profile of steroids and prostaglandin in cows with or without foetal membrane retention. *Anim Reprod Sci* 2001; 67: 181-188.
 27. Zerbe H., Schneider N., Leipold W., Wensing T., Kruij TAM., Schuberth HJ. Altered functional and immunophenotypical properties of neutrophil granulocytes in post partum cow associated with fatty liver. *Theriogenology* 2000;54:771-786
 28. Zerbe H., Ossadnik C., Leibold W., Schuberth HJ. Influence of *Escherichia coli* and *Arcanobacterium pyogenes* isolated from bovine puerperal uteri on phenotypic and functional properties of neutrophils. *Vet Microb* 2001;79:351-365
 29. Zerbe H., Ossadnik C., Leibold W., Schuberth HJ. Lochial secretions of *Escherichia coli* or *Arcanobacterium pyogenes* infected bovine uteri modulate the phenotype and the functional capacity of neutrophilic granulocytes. *Theriogenology* 2002;57:1161-1177.