



## METRITIS POSTPARTO Y ENDOMETRITIS CLÍNICA EN VACAS LECHERAS

**Robert O. Gilbert**

Profesor de Medicina Reproductiva

Facultad de Medicina Veterinaria

Universidad de Cornell - Ithaca, Nueva York, EEUU

### INTRODUCCION

Este trabajo tocará las enfermedades inflamatorias más importantes del útero en el postparto, con consideraciones sobre su patogénesis, epidemiología, y tratamiento o prevención. Específicamente, las enfermedades consideradas serán metritis puerperal aguda, piómetra y endometritis clínica. La endometritis subclínica será considerada por separado. Nótese que estas condiciones son causadas generalmente por bacterias no específicas, y más comúnmente por *Arcanobacterium pyogenes* frecuentemente combinado con organismos anaeróbicos gram negativos, como *Fusobacterium necrophorum* o *Prevotella* (*Bacteroides*) *melaninogenicus*. Aquí no se considerarán infecciones específicas que puedan ser asociadas con inflamación uterina, como brucelosis, campilobacteriosis, trichomoniasis, leptospirosis, o infección con herpesvirus bovino tipo 4.

### INFECCIÓN BACTERIANA POSTPARTO

La contaminación o la infección del útero bovino al postparto es muy común. Probablemente, el establecimiento de una infección lo suficientemente severa como para causar una enfermedad uterina manifiesta, depende más de un detrimento de los mecanismos inmunes intrínsecos que de la higiene del ambiente del parto (Noakes y col, 1991). Los mecanismos inmunes son sensibles, a su turno, al ambiente endocrino y al estrés nutricional, particularmente a un balance energético negativo.

### METRITIS PUERPERAL AGUDA

Generalmente, la metritis puerperal aguda aparece en la primera semana postparto. Está asociada con la retención de membranas fetales (RMF), complicaciones obstétricas y parto de mellizos. Esto es más común en vacas que están en mal estado corporal o que están pasadas de peso. Se ha implicado a la alimentación con urea en vacas secas como una causa de infección uterina postparto (Barnouin & Chacornac, 1992). Esta afección parece ser más prevalente en vacas lecheras que en ganado de carne. Está caracterizada por un comienzo agudo: signos de toxemia o septicemia, incluyendo fiebre, depresión y anorexia, con una severa pérdida en la producción de leche; y usualmente una descarga uterina fétida y acuosa (Roberts, 1986; Gilbert & Schwark, 1992). La tasa de incidencia de metritis en la lactación es de alrededor del 10%. No es raro encontrar rodeos que tratan un 10 a un 20% de vacas por metritis (Kelton y col,

1998). Los costos de la metritis aguda están asociados con los costos de tratamiento, aumento del refugo, y disminución de la fertilidad. Las vacas con metritis presentan un mayor riesgo de aparición de otras complicaciones postparto como el desplazamiento de abomaso.

Generalmente el diagnóstico no es complicado. Se impone por la historia de un parto reciente, con signos de toxemia, y una descarga uterina fétida. Debido a que durante el período postparto ocurren muchas otras complicaciones sanitarias, las vacas afectadas deberían ser examinadas minuciosamente para excluir mastitis peraguda, desplazamiento abomasal, neumonía, peritonitis u otra enfermedad sistémica. El caso de la fiebre es interesante. Tradicionalmente, la fiebre ha sido considerada como un componente esencial de la metritis puerperal aguda. Sin embargo, actualmente está claro que las vacas con infección uterina severa, determinada bacteriológicamente, no siempre responden con fiebre sistémica. De manera similar, las vacas pueden tener evidencias de enfermedad sistémica, como depresión y anorexia, junto con un útero flácido y descarga uterina fétida, pero no presentar fiebre (Sheldon, 2004). Las vacas con metritis pero sin fiebre, tienen la misma alteración en la reproducción siguiente que aquellas con fiebre (M. Overton, 2005, comunicación personal). Overton ha encontrado que las vacas con una respuesta febril tienen más probabilidades de sufrir infecciones por anaerobios gramnegativos. D. Hammon (comunicación personal, 2005) ha encontrado que las vacas con fiebre durante los primeros 10 días postparto tienen una peor performance en la reproducción siguiente (más días abiertos). Las vacas que paren en climas calurosos tiene más probabilidades de desarrollar metritis.

La metritis puerperal aguda generalmente responde de manera favorable a la administración sistémica de drogas antimicrobianas. Están indicadas las drogas antiinflamatorias no esteroideas y si fuese necesario, se debería instituir una terapia de apoyo más agresiva, incluyendo fluidoterapia. A pesar de que puede ser tentador el intentar drenar el contenido uterino fétido, el útero en esta etapa está friable y puede ser atravesado fácilmente por el tubo de un sifón. La manipulación del útero puede dar como resultado una bacteriemia, y cualquier intento de drenarlo debe ser aplazado hasta que se comience el tratamiento antimicrobiano (Gilbert & Schwark, 1992). Yo prefiero evitar la manipulación o instrumentación del útero.

Se ha descubierto que muchas drogas antimicrobianas pueden ser útiles en el tratamiento de vacas con metritis puerperal aguda. Muchos estudios han encontrado que la administración sistémica de ceftiofur es efectiva para avanzar en la resolución de los signos clínicos (Drillich y col, 2001 & 2003; Zhou y col, 2001). Muchos estableci-



mientos adoptan la práctica regular de examinar todas las vacas, dos veces al día durante los 10 primeros días postparto. Cada vaca es observada, se le toma la temperatura, se le miden los cuerpos cetónicos en orina, se examina la leche en busca de signos de mastitis, se confirma la motilidad ruminal y se chequean las heces. Todas las vacas con fiebre o con temperaturas mayores de 39,5 °C (103 °F) deberían ser tratadas parenteralmente con un antibiótico. La concentración elevada de cuerpos cetónicos también es un factor de riesgo para el futuro desarrollo de una metritis tóxica (Reist y col, 2003), y este hallazgo debería llevar a un cuidadoso examen físico. La elección precisa del antibiótico parece no ser tan importante (Smith y col, 1998), pero el ceftiofur a la dosis de 1.0 a 2.2 mg/kg por día durante tres días ha dado repetidas muestras de su efectividad (Zhou y col, 2001; Drillich y col, 2001) y no está asociado con un requerimiento de tiempo de espera en leche. La terapia de apoyo debería incluir drogas antiinflamatorias no esteroideas como la flunixin meglumina. Estos agentes no sólo mejoran la conducta de las vacas afectadas, sino que también pueden ayudar a la siguiente performance reproductiva (Amiridis y col, 2001). En casos severos puede ser necesaria la fluidoterapia. No existe evidencia de que la infusión intrauterina de antibióticos o antisépticos tenga algún valor (particularmente cuando se toma como resultado la performance reproductiva siguiente), y puede ser dañina. Los antibióticos sistémicos tienen la ventaja adicional de proteger contra las secuelas de bacteriemia, la cual coexiste comúnmente con la metritis puerperal aguda, y que puede dar como resultado una artritis, una endocarditis o una enfermedad renal. El tratamiento con antibióticos debe continuarse por tres días; si en este momento la vaca continúa con fiebre, se debe continuar con el tratamiento. Generalmente, los animales de primera lactación requieren menos tratamientos que las vacas más viejas.

Algunos veterinarios han utilizado el cipionato de estradiol para prevenir o tratar la metritis puerperal tóxica. Actualmente está claro que este uso no es beneficioso y que puede ser dañino (Risco & Hernandez, 2003). También existen pequeñas evidencias de que la administración oral de geles de calcio al postparto mejora la condición clínica o la respuesta reproductiva en vacas con metritis (Hernandez & Risco).

Con un tratamiento a tiempo, la mayoría de las vacas se recuperan rápidamente de una metritis puerperal tóxica. Muchos desórdenes del parto están interconectados, y al igual que la metritis puerperal aguda sigue generalmente a la retención de membranas fetales, ella es por sí misma un factor de riesgo para la llegada de un huésped o posteriores complicaciones como formas crónicas de endometritis, mastitis, desplazamiento abomasal, enfermedad ovárica quística e incluso aborto en la preñez siguiente. Mientras que no se ha establecido firmemente la relación patogénica entre estas afecciones, esta se puede deber a un deterioro en la función leucocítica en el período del parto, particularmente en vacas que

retienen las membranas fetales (Gilbert et al, 1993a, 1993b). En algunos casos raros, una falla hepática fatal (Sweeney y col, 1988) o una amiloidosis (Johnson & Jamison, 1984) pueden ser una complicación de una metritis puerperal. La metritis puerperal aguda incrementa el riesgo de una infertilidad subsiguiente (Knut y col, 2000; Moss, y col, 2002).

## PIÓMETRA

La piómetra se presenta como una afección específica del postparto en vacas lecheras en cada lactancia. Está caracterizada por la acumulación de exudados purulentos o mucopurulentos en el útero con la presencia de un cuerpo lúteo activo en vacas acíclicas. Afecta alrededor del 4% de las vacas lecheras por cada lactación (Akord y col, 1986), pero su incidencia puede verse incrementada por el uso rutinario de GnRH en el período del postparto temprano (Etherington y col, 1984). En la comunidad veterinaria existe el consenso de que la PGF2 $\alpha$  o sus análogos constituyen el tratamiento de elección para la piómetra bovina (DeKruif y col, 1977; Fazeli y col, 1980; Ott & Gustafsson, 1980; Paisley y col, 1986). Esto es cierto, aunque los fluidos piométricos contengan altas concentraciones de prostaglandina F2  $\alpha$  y PGE2 (Heap, 1975; Manns y col, 1985). La prostaglandina F2 $\alpha$  o sus análogos son utilizados a dosis luteolíticas normales (las cuales varían según los análogos) y dan como resultado luteólisis, comportamiento estral, expulsión del exudado acumulado y clearance bacteriológico del útero en alrededor del 90% de los casos tratados. La recurrencia de la piómetra luego de un único tratamiento se observa en el 9 al 13% de los casos (De Kruif y col, 1977; Fazeli y col, 1980). Luego del tratamiento, se puede obtener aproximadamente un 30% de concepciones al primer servicio, pero se podría esperar que el 80% de los animales conciban luego de 3 o 4 inseminaciones (De Kruif et al, 1997; Ott & Gustafsson, 1981).

En el tratamiento de la piómetra también se han utilizado los estrógenos, en la forma de cipionato de estradiol o de dietilestilbestrol. Debe recordarse que los estrógenos son luteolíticos en las vacas. La respuesta clínica a la terapia con estrógenos es más pobre que la esperada luego del tratamiento con PGF2 $\alpha$  (Fazeli y col, 1980) y los resultados de concepción post tratamiento son peores, aunque las diferencias reportadas no han sido estadísticamente significativas (De Kruif y col, 1977; Fazeli y col 1980). Luego del tratamiento con estrógenos se han reportado incidencias altas (De Kruif y col, 1977) y bajas (Fazeli y col 1980) de enfermedad ovárica quística, en relación con las prostaglandinas

En un estudio (Fazeli y col, 1980), se combinó la infusión intrauterina de nitrofurazona tanto con el tratamiento de estradiol como con el de prostaglandina. En ambos casos, el uso de nitrofurazona disminuyó significativamente las tasas de concepción post tratamiento. Estos datos proveen evidencia adicional en contra de la infusión



intrauterina como una modalidad de tratamiento en los desórdenes uterinos de los bovinos.

### ENDOMETRITIS CLÍNICA

Mucha de la literatura profesional veterinaria sobre endometritis bovina sufre de la falta de una definición universalmente aceptada sobre la enfermedad y de uniformidad en los criterios diagnósticos (Gilbert, 1992). La incidencia de la endometritis en la lactación ha sido estimada en un 7.5 a 8.9% basándose en una descarga vaginal mucopurulenta visible (Francos, 1979), en un 13.8% (sin un criterio diagnóstico especificado, Erb y col, 1981), en un 7.8% (sin un criterio diagnóstico especificado, incluyendo endometritis, metritis y piómetra; Curtis y col, 1985), en un 18% (por palpación rectal; Bartlett y col, 1986), en un 3.4% («diagnóstico veterinario»; Gröhn y col, 1990), aproximadamente un 13% (Sandals y col, 1979) hasta un 40% (De Kruif y col, 1982). En vista de la alta incidencia de respuesta inflamatoria transitoria en el útero bovino al postparto, se hace dificultosa la interpretación de estos resultados. Paisley y col (1986) sugirieron que el desconocimiento de las secreciones uterinas normales al postparto llevó a muchos diagnósticos erróneos de enfermedad uterina del postparto.

Probablemente, el diagnóstico de endometritis mediante palpación rectal (y la observación fortuita de descarga vaginal, si se presenta en cantidades adecuadas) es la base para el tratamiento de la mayoría de las vacas. Generalmente, han pasado desatendidas las repetidas observaciones de que este es un método de diagnóstico insensible y no específico. De 157 vacas sospechosas de tener endometritis, basándose solamente en la palpación rectal, 22% fueron positivas al cultivo; pero en 59 vacas en las cuales el diagnóstico de endometritis se basó en un examen con espéculo vaginal, 59% de los cultivos uterinos fueron positivos (Miller y col, 1980). De Kruif y col (1982) encontraron que la naturaleza de la descarga uterina, determinada por examen vaginoscópico, estaba bien correlacionada con la tasa total de cultivos bacterianos positivos y con la tasa de recuperación de *Arcanobacterium pyogenes*.

Existe un acuerdo general, pero no unánime, de que la endometritis (definida o diagnosticada) tiene un efecto de deterioro en la fertilidad subsiguiente de las vacas afectadas. Erb y col (1981a; 1981b) encontraron que la metritis prolonga el intervalo interparto de manera directa, y como una variable interviniente en la relación entre la retención de placenta y la enfermedad ovárica quística. Curtis y col (1985) notaron, al igual que otros, que los desórdenes reproductivos están interrelacionados. Bartlett y col (1986) estimaron que la metritis, diagnosticada por palpación rectal, tuvo un costo de U\$S 106 por cada lactación afectada, debido a un alargamiento del intervalo interparto, a un aumento de la tasa de refugio involuntario y a los costos de medicación y leche no remitida. Sin embargo, Francos (1979) encontró, dentro de los rodeos,

una relación inversa entre la incidencia de metritis diagnosticadas y vacas repetidoras. Miller (1980) no reportó ningún efecto significativo de las metritis leves. En vista de la disparidad de definiciones de la enfermedad y de sus métodos de diagnóstico, es llamativa la unanimidad casi total de que la endometritis ejerce un efecto significativo y perjudicial sobre la performance reproductiva. ¿Pueden todos los autores afirmar que están evaluando la misma enfermedad? ¿Qué magnitud tiene su conclusión nublada de diagnósticos falsos positivos y falsos negativos?

A pesar de que la biopsia endometrial y la histopatología pueden constituir el método ideal para el diagnóstico de la endometritis, el procedimiento es invasivo, caro, y lleva tiempo. Además, se puede asociar el procedimiento en sí mismo con una demora en la concepción (Bonnet, 1993).

Una publicación reciente de LeBlanc y col (2002a) ha sido de mucha ayuda para despejar la confusión y proveer una base racional para el diagnóstico de endometritis clínica en vacas de tambo. Ellos utilizaron análisis de reconocimiento para llegar a una definición particular de endometritis, basándose en factores asociados con un incremento del tiempo a la preñez. (A pesar de que esta propuesta ignora el hecho de que la «endometritis» es un término con una definición patológica - a saber, inflamación del endometrio - brinda una serie de criterios que son valorables clínicamente.) LeBlanc y col examinaron 1865 vacas en 27 rodeos entre de los 20 a los 33 días luego del parto. Este grupo concluyó que la consecuencia reproductiva de los signos clínicos depende del tiempo de duración de su observación. La presencia de una descarga uterina o de un diámetro cervical mayor de 7.5 cm luego de 20 días postparto o de una descarga mucopurulenta luego de 26 días postparto define, en su estudio, una endometritis clínicamente relevante. Utilizando esta definición, la prevalencia fue de 17%. La vaginoscopia fue un importante componente del examen; el no poder realizar la vaginoscopia hubiera dado como resultado una falla en la identificación del 44% de los casos de endometritis clínicamente relevante. Sin embargo, si no fuera posible llevar a cabo una vaginoscopia, se puede utilizar como una alternativa aceptable la consideración de un diámetro uterino mayor de 8 cm. Las vacas con endometritis tuvieron 27% menos de probabilidades de concebir en un período dado, y 1.7 veces más probabilidad de ser refugadas que vacas sin endometritis. Utilizando una preñez de 120 a 150 días como una medida resultante promedio, este criterio diagnóstico se aproximó al 90% de especificidad y tuvo una sensibilidad de alrededor del 20% (eliminando una multitud de diferentes causas de falla reproductiva).

La endometritis clínicamente relevante fue más prevalente en vacas maduras. Las vacas que estaban en la lactación número tres o más tuvieron una prevalencia de 21%, en comparación con un 13% de animales en la segunda



lactación y un 12% de vacas de primera lactación. Las vacas con endometritis presentaron una mayor probabilidad de no tener estructuras ováricas palpables al momento del examen. El riesgo de endometritis clínicamente relevante se incrementó por la retención de membranas fetales, nacimiento de mellizos, o metritis puerperal tóxica. La época del parto no tuvo influencia sobre esta afección (LeBlanc y col, 2002a)

En total, el tiempo medio hasta la preñez para vacas con endometritis fue 32 días más largo que en las vacas normales. Existió un leve (3 días) retraso en los días hasta la primera inseminación, y una reducción pronunciada (30%) del riesgo de la preñez del primer servicio (LeBlanc y col, 2002a).

La evaluación de las opciones de tratamientos se ha visto limitada por la falta de una definición ampliamente aceptada de endometritis clínica, y por la falla en concentrarse en los resultados reproductivos. Así, la infusión intrauterina fue, durante décadas, el soporte principal del tratamiento de la endometritis bovina. A pesar de esto, no existía ninguna evidencia convincente que este tipo de terapia tuviera algún efecto benéfico sobre la futura performance reproductiva de las vacas afectadas. En vista de la creciente preocupación pública en cuanto a los fármacos en productos animales comestibles, es difícil justificar cualquier tratamiento antimicrobiano de dudosa eficacia. Es interesante notar que las primeras palabras de escepticismo sobre las infusiones intrauterinas fueron planteadas en 1956 por Roberts. La alternativa primaria para la terapia intrauterina ha sido la administración sistémica de prostaglandina F2a. Desafortunadamente, la evidencia para este tipo de proposición tampoco es enteramente convincente.

Sin embargo, recientemente ha emergido un nuevo producto que ha acumulado alguna evidencia positiva. En 2001 McDougall reportó que la administración intrauterina de cefapirina, una cefalosporina de primera generación, formulado específicamente para la administración intrauterina, fue efectivo para mejorar la performance reproductiva de vacas lecheras con factores de riesgo de enfermedad uterina. McDougall seleccionó vacas con historia de distocia, mortinatos, retención de membranas fetales, mellizos u otras afecciones postparto que predispusieran a endometritis. Estas vacas fueron tratadas mediante la administración intrauterina de 0.5 g de cefapirina durante 3 a 6 semanas antes del comienzo del servicio. En la estructura estacional de la industria de Nueva Zelanda, las vacas tratadas tuvieron una tasa de remisión de 28 días más, y fueron servidas 2 días antes que los controles. No hubieron diferencias en la tasa total de preñez para toda la época de servicios, pero la tasa de preñez a los 28 y a los 56 días en vacas con retención de membranas fetales, con un ternero muerto o con descarga vulvar, fue mayor para las vacas tratadas que para las vacas control. (Téngase en cuenta que la cefapirina no se encuentra disponible en USA o en

muchos otros países)

Junto con el estudio en el cual desarrollaron una definición de endometritis clínicamente significativa, LeBlanc y col (2002b) examinaron el tratamiento con cefapirina o con prostaglandina y encontraron que, en términos de performance reproductiva, ambos son superiores a un no tratamiento. LeBlanc y col no encontraron ningún beneficio en realizar el tratamiento antes de las 4 semanas postparto. Las vacas tratadas con cefapirina tuvieron un tiempo de espera hasta la preñez significativamente más corto que los animales control. En un hecho interesante, encontraron un efecto perjudicial de la PG administrada a vacas sin un cuerpo lúteo palpable.

Heuweiser y col (2000) compararon dos productos intrauterinos (solución de formaldehído ácido policondensado m-cresosulfúrico al 2%, «Lotagen»; y solución de eucalyptus compuesto al 20%, «Eucacomp») con un análogo de la prostaglandina (Tiaprost). Las vacas del grupo PGF2a tuvieron una mayor tasa de remisión, menos días al primer servicio, y un intervalo parto concepción más corto.

Kruti y col (2000) examinaron un gran número de animales (3276 vacas durante 6598 lactaciones). Se diagnosticó la endometritis 21 días postparto y se la trató con infusión intrauterina, o con análogos de la prostaglandina, o no se realizó tratamiento. Las vacas fueron ubicadas en el grupo de tratamiento según la discreción del veterinario o del propietario (p.ej.: no al azar). La prevalencia de endometritis fue de 14% y las vacas con endometritis tuvieron más días abiertos que las vacas sin la enfermedad. Los factores de riesgo de endometritis fueron distocia, retención de membranas fetales o metritis puerperal tóxica. Sin embargo la infusión intrauterina fue perjudicial para la performance reproductiva en vacas con endometritis leve. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre las tratadas y las no tratadas.

La falta de datos experimentales convincentes y la disponibilidad variable de productos entre un país y otro, hace imposible promover con seguridad un único abordaje a la terapia de la endometritis clínica. Todas las infusiones intrauterinas, con la excepción de la cefapirina, parecen estar contraindicadas. Debido a la mayor sensibilidad sobre el uso de antimicrobianos en vacas productoras de alimento, se necesitan más investigaciones para poder apoyar la cefapirina en todos los casos. A pesar de que la evidencia a favor de la PGF2a es débil, en la mayoría de los mercados este producto no es caro, y no es dañino. Es útil en los programas de manejo reproductivo y puede ser beneficioso independientemente de la presencia de endometritis.

---

---

## CONCLUSIÓN

---

---

La metritis puerperal aguda (tóxica), la piómetra y la



endometritis clínica son entidades clínicas distintas, que pueden compartir una serie común de vías patológicas, pero presentan diferentes desafíos diagnósticos y de tratamiento.

### AGRADECIMIENTOS

Drs. Sang T. Shin, Chuck Guard, Hollis Erb, Marcel Frajblat, Ron Butler, Sra. Heather Roman y Sra. Heather Gilkes que contribuyeron con esta investigación. Fue financiada en parte por la Facultad de Medicina Veterinaria, Pharmacia Corporation, y el Programa de Salud y Enfermedad Animal USDA.

### REFERENCIAS

- Amiridis GS, Leontides L, Tassos E, Kostoulas P, Fthenakis GC. Flunixin meglumine accelerates uterine involution and shortens the calving-to-first-oestrus interval in cows with puerperal metritis. *J Vet Pharmacol Ther.* 2001; 24: 365-367.
- Barnouin J, Chacornac JP. A nutritional risk factor for early metritis in dairy farms in France. *Prev.Vet.Med.* 1992; 13: 27
- Bartlett PC, Kirk JH, Wilke MA, et al. Metritis complex in Michigan Holstein-Friesian cattle: incidence, descriptive epidemiology and estimated economic impact. *Prev.Vet.Med.* 1986;4:235-248.
- Bonnett BN, Martin SW, Meek AH. Associations of clinical findings, bacteriological and histological results of endometrial biopsy with reproductive performance of postpartum dairy cows. *Prev.Vet.Med.* 1993; 15: 205 - 220.
- Curtis CR, Erb HN, Sniffen CJ, et al. Path analysis of dry period nutrition, postpartum metabolic and reproductive disorders, and mastitis in Holstein cows. *J.Dairy Sci.* 1985;68:2347-2360.
- De Kruif A, Van der Wielen NJGJ, Brand A, et al. Behandeling van runderen lijdende aan een pyometra mit oestrogenen en prostaglandinen. *Tijdschr. Diergeneesk.* 1977; 102: 851.
- De Kruif A, Gunnink JW, De Bois CHW. Onderzoek en behandeling van endometritis post partum bij het rund. *Tijdschr.Diergeneesk.* 1982;107:717-725.
- Drillich M, Beetz O, Pfützner A, Sabin M, Sabin H-J, Kutzer P, Nättermann H, Heuwieser W. Evaluation of a systemic antibiotic treatment of toxic puerperal metritis in dairy cows. *J.Dairy Sci.* 2001; 84: 2010 - 2017.
- Drillich M, Pfützner A, Sabin H-J, Sabin M, Heuwieser W. Comparison of two protocols for the treatment of retained fetal membranes in dairy cattle. *Theriogenology* 2003; 59: 951 - 960.
- Erb HN, Martin SW, Ison N, et al. Interrelationships between production and reproductive diseases in Holstein cows. Conditional relationships between production and disease. *J.Dairy Sci.* 1981;64:272-281.
- Etherington WG, Bosu WT, Martin SW, Cote JF, Doig PA, Leslie KE. Reproductive performance in dairy cows following postpartum treatment with gonadotrophin releasing hormone and/or prostaglandin: a field trial. *Can J Comp Med.* 1984 Jul;48(3):245-50.
- Fazeli M, Ball L, Olson JD. Comparison of treatment of pyometra with estradiol cypionate of cloprostenol followed by infusion or non-infusion with nitrofurazone. *Theriogenology* 1980; 14: 339.
- Francos G. The relationship between the incidence of endometritis and repeat breeders in dairy herds. *Refuah Veterinarith* 1979;36:131-134.
- Gilbert RO. Bovine endometritis: the burden of proof. *Cornell Vet.* 1992a;82:11-14.
- Gilbert RO, Schwark WS. Pharmacologic considerations in the management of peripartum conditions in the cow. *Veterinary Clinics of North America (Food Animal Practice)* 1992b; 8(1): 29 - 56.
- Gilbert RO, Grohn YT, Guard CL, Surman V, Neilsen N, Slauson DO. Impaired post partum neutrophil function in cows which retain fetal membranes. *Res Vet Sci.* 1993a Jul;55(1):15-9.
- Gilbert RO, Grohn YT, Miller PM, Hoffman DJ. Effect of parity on periparturient neutrophil function in dairy cows. *Vet Immunol Immunopathol.* 1993b Feb;36(1):75-82.
- Gröhn YT, Erb HN, McCulloch CE, et al. Epidemiology of reproductive disorders in dairy cattle: Associations among host characteristics, disease and production. *Prev.Vet.Med.* 1990;8:25-39.
- Heap RB. Prostaglandins in pyometrial fluid from the cow, bitch and ferret. *Br J Pharmacol.* 1975; 55: 515-518.
- Heuwieser W, Tenhagen B-A, Tischer M, Lühr J, Blum H. The effect of three programs for the treatment of endometritis on reproductive performance of dairy cows. *Vet.Rec.* 2000; 146: 338 - 341.
- Johnson R, Jamison K. Amyloidosis in six dairy cows. *J Am Vet Med Assoc.* 1984 Dec 15;185(12):1538-43.
- Kelton DF, Lissemore KD, Martin RE. Recommendations for recording and calculating the incidence of selected clinical diseases of dairy cattle. *J.Dairy Sci.* 1998; 81: 2502-2509.
- Knutti B, Küpfer U, Busato A. Reproductive efficiency of cows with endometritis after treatment with intrauterine infusions or prostaglandin injections or no treatment. *J.Vet.Med.A.* 2000; 47: 609-615.
- LeBlanc SJ, Duffield TF, Leslie KE, Bateman KG, Keefe GP, Walton JS, Johnson WH. Defining and diagnosis postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. *J.Dairy Sci.* 2002a; 85: 2223 - 2236.
- LeBlanc SJ, Duffield TF, Leslie KE, Bateman KG, Keefe GP, Walton JS, Johnson WH. The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows. *J.Dairy Sci.* 2002b; 85: 2237 - 2249.
- Manns JG, Nkuuhe JR, Bristol F. Prostaglandin concentrations in uterine fluid of cows with pyometra. *Can J Comp Med.* 1985 Oct;49(4):436-8.
- McDougall S. Effect of intrauterine treatment on reproductive performance of dairy cows following periparturient disease. *N.Z.Vet.J.* 2001; 49: 150 - 158.
- Miller HV, Kimsey PB, Kendrick JW, et al. Endometritis of dairy cattle: diagnosis, treatment, and fertility. *Bovine*



Practitioner 1980;15:13-23.

Moss N, Lean IJ, Reid SW, Hodgson DR. Risk factors for repeat-breeder syndrome in New South Wales dairy cows. *Prev. Vet. Med.* 2002; 54: 91-103.

Noakes DE, Wallace L, Smith GR. Bacterial flora of the uterus of cows after calving on two hygienically contrasting farms. *Vet.Rec.* 1991; 128: 440-442.

Ott RS, Gustafsson BK. Use of prostaglandins for treatment of bovine pyometra and postpartum infections: a review. *Compendium Cont.Ed.Pract.Vet.* 1981; 3: S184.

Paisley LG, Mickelsen WD, Anderson PB. Mechanisms and therapy for retained fetal membranes and uterine infections of cows: A review. *Theriogenology* 1986;25:353-381.

Reist M, Erdin DK, Von Euw D, Tschümperlin KM, Leuenberger H, Hammon HM, Künzi N, Blum JW. Use of threshold serum and milk ketone concentrations to identify risk for ketosis and endometritis in high-yielding dairy cows. *Am.J.Vet.Res.* 2003; 64: 188 - 194.

Risco CA, Hernandez J. Comparison of ceftiofur hydrochloride and estradiol cypionate for metritis prevention and reproductive performance in dairy cows affected with retained fetal membranes. *Theriogenology.* 2003; 60: 47-58.

Roberts SJ. An evaluation of uterine infusions for the

treatment of infertility in cattle. *Cornell Vet.* 1956;46:21-38.

Roberts SJ. *Veterinary Obstetrics and Genital Disease (Theriogenology)*, ed 3. Woodstock, VT. Published by the author, 1986.

Sandals WCD, Curtis RA, Cote JF, et al. The effect of retained placenta and metritis complex on reproductive performance in dairy cattle - a case control study. *Can.Vet.J.* 1979;20:131-135.

Sheldon IM. The postpartum uterus. *Vet.Clin.Food Anim.* 2004; 20: 569-591.

Smith BI, Donovan GA, Risco C, Littell 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.

Sweeney RW, Divers TJ, Whitlock RH, Acland HM, Tulleners EP, Palmer JE. Hepatic failure in dairy cattle following mastitis or metritis. *J Vet Intern Med.* 1988; 2: 80-84.

Zhou C, Boucher JF, Dame KJ, Moreira M, Graham R, Nantel S, Zuidhof S, Arfi L, Flores R, Neubauer G, Olson J. Multilocation trial of ceftiofur for treatment of postpartum cows with fever. *J.Am.Vet.Med.Assoc.* 2001; 219: 805-808.