

TENDENCIAS ACTUALES EN LA TERAPIA DE LAS INFECCIONES UTERINAS

Borje K. Gustafsson¹

RESUMEN

El tratamiento de las infecciones genitales fue dominado durante años por la infusión intrauterina de agentes con propiedades infectantes. La entrada en la era de los antibióticos no cambió mucho respecto de la vía de administración desde que fue establecida la vía local.

Los factores que afectan la disposición de las drogas en el tracto femenino sólo recientemente han sido objeto de estudios sistemáticos. Las comparaciones se han realizado entre la administración local y sistémica de acuerdo a las concentraciones del antibiótico en los líquidos corporales, tejidos genitales, músculos y otros tejidos. El presente artículo resume estas investigaciones. Como conclusión general se puede decir que la administración sistémica parece alcanzar concentraciones bastante adecuadas en varias partes del tracto genital. Sin embargo, hay muchos factores relacionados tanto a la droga como al animal, por ej. hormonales mecánicos, anatómo patológicos, físico-químicos, a considerar antes de que se realice la elección del tratamiento a aplicar.

La demanda aumentada de la eficiencia productiva, junto con un cambio en el medio ambiente (por ej. sistemas de estabulación y manejo), y en muchos casos la erradicación exitosa de infecciones específicas (por ej. Brucelosis, Tuberculosis, Vibriosis), ha enfatizado el interés sobre las estrategias terapéuticas en varias especies animales. Especialmente para las especies productoras de carne, y en alguna medida para los caballos, la necesidad en la corrección de los factores de manejo y ambientales yacentes tras la enfermedad o la eficiencia productiva subóptima puede ser una parte de la terapéutica. Una combinación de los a-

¹ Decano de la Facultad de Veterinaria. Washington State University.

gentes farmacológicos y corrección en el manejo/medio ambiente es generalmente la terapia de elección. Los tratamientos y las medidas preventivas tomando como base el rodeo en general se han vuelto muy importantes. Otras tendencias terapéuticas en animales de carne se asocian con las crecientes advertencias sobre los posibles riesgos del tratamiento antimicrobiano para la salud humana debido a residuos tisulares y en la leche. Por lo tanto, merecen atención las alternativas terapéuticas no antibióticas.

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Los agentes antimicrobianos, generalmente antibióticos, se usan en el tratamiento de las infecciones en el tracto reproductivo y la glándula mamaria en todas las especies. La selección de la droga debería basarse sobre el diagnóstico microbiológico y los tests de sensibilidad. La dosis, vía de administración e intervalo de la dosificación, varía entre las especies animales, estado microbiológico, distribución en la sangre y tejidos, etc. La mayoría de los antibióticos penetran en el tejido mejor con una administración sistémica que con una local, especialmente en casos con severa endometritis, metritis, o mastitis. Otra tendencia, basada en estudios recientes, es usar dosis más altas y un intervalo más frecuente de dosificación, para ajustar el intervalo interdosis, para conocer los niveles sanguíneos, distribución tisular, y concentración inhibitoria mínima para el microorganismo en cuestión. En general, esto implica que deben ser usadas dosis más altas de las generalmente recomendadas. El tratamiento de sostén con agentes anti-inflamatorios está recibiendo un creciente interés.

ALTERNATIVA NO ANTIBIOTICA

La preocupación creciente sobre el riesgo de la resistencia bacteriana y de los residuos tisulares ha demostrado claramente, que al menos para los animales de carne, hay una necesidad urgente de enfatizar las alternativas no antibióticas, especialmente para el tratamiento de las infecciones del tracto reproductor.

En general, hay dos efectos de las drogas no antibióticas sobre el tracto reproductor que son deseables: el efecto contráctil que provoca la evacuación del contenido patológico del tracto tubular, y el efecto positivo sobre las defensas celular y humoral locales.

Las drogas de interés primario para la evacuación uterina son: la oxitocina, prostaglandina $F_{2\alpha}$ o sus análogos, estrógenos, y ergonovina. De estas drogas, los estrógenos y la prostaglandina, pueden tener un efecto benéfico doble, estimulando las contracciones del útero (por ej. en casos de retención de loquios, retención de placenta y metritis post-parto) y estimulando la defensa celular local. Además de su efecto contráctil sobre el miometrio, la $PGF_{2\alpha}$ causa regresión del cuerpo lúteo en varias especies. Esto hace que los animales en estro refuerce su efecto sobre el miometrio y produce estrógenos endógenos. En ciertos casos de piómetra estos efectos actúan sinérgicamente. Las drogas con efecto contráctil sobre el tracto tubular o con efecto estimulante sobre las defensas locales se usa en combinación con antibióticos o como tratamiento único en casos de retención de placenta, metritis, involución uterina retardada, retención de loquios, metrorragia, prolapso uterino, etc.

La oxitocina se usa generalmente para estimular la evacuación de la leche en casos de mastitis en algunas especies (bovinos, equinos, perros y cerdos). El uso de desinfectantes (por ej. solución lugol, clorhexidina, algunas soluciones yodadas, etc.) fué en el pasado muy común, empleados para lavajes del tracto reproductivo para ciertas infecciones.

Se siguen usando para tal propósito especialmente en grandes animales. Sin embargo, hay algunas indicaciones de que el uso de desinfectantes puede perjudicar la defensa inmune local (por ej. la capacidad fagocitaria de los leucocitos). Ya que sus efectos benéficos no han sido convincentemente confirmados, éste tipo de tratamiento es menos frecuentemente recomendado que antes. Para determina-

dos propósitos, por ej. para inducir el estro prematuro en bovinos durante una cierta etapa del ciclo, puede tener todavía un lugar entre los tratamientos posibles. El efecto benéfico en tales casos, no obstante, está asociado más con la inducción de la producción de estrógeno endógeno, que con el efecto antimicrobiano de la droga.

DIAGNOSTICO

Muchas fallas del tratamiento se deben a una mala interpretación de los síntomas o de los eventos fisiológicos. Una descarga vaginal purulenta no indica necesariamente una infección uterina, pero puede ser parte de una defensa de reacción normal o reflejar una infección de la parte posterior del tracto.

En la vaca una cantidad moderada de descarga purulenta en relación con el estro, es más comúnmente una parte del proceso normal de autolimpieza que ocurre bajo la influencia del estrógeno endógeno, y generalmente no indica una infección uterina persistente debida a bacterias. Estratégicamente, también es importante diferenciar entre normal y anormal en el período postparto. Existen grandes similitudes en la composición de la flora bacteriana uterina entre animales sanos y en enfermos, pero, diferencias cuantitativas tanto como en las cepas actuantes, en cuanto a patogenicidad. Para la elección de un tratamiento correcto, es importante establecer un diagnóstico etiológico que incluya pruebas de sensibilidad y de terminación de la concentración inhibitoria del antimicrobiano (valores de la C.I.M.).

Esto practicamente no se realiza en cada caso individual. Sin embargo, puede ser procedente testar cierto número de casos en un rodeo para obtener el "perfil microbiano" del mismo. Esto es importante particularmente, ya que existe una amplia variación del patrón microbiológico, y amplia variación de los valores de la C.I.M. que cita la literatura, basados generalmente en casos esporádicos y/o en investigaciones sobre animales que han estado sometidos a veces, a una fuerte presión antibiótica durante un largo período. También debe enfatizarse que los cambios en el patrón microbiológico (bacterias, sensibilidad, etc) ocurren debido a los tratamientos y a factores ambientales varios.

Es importante por lo tanto repetir el muestreo de un número representativo de casos a intervalos adecuados (tal vez a intervalos de 2-3 años). Otra estrategia de importancia sería la de mantener registros adecuados de casos y tratamientos a fin de permitir una evaluación periódica de los resultados.

DISTRIBUCION DE LOS ANTIBIOTICOS EN LA SANGRE Y LOS TEJIDOS

Para que un tratamiento antimicrobiano sea efectivo, es esencial que un nivel efectivo de la droga se alcance y mantenga en el ciclo de la infección durante un adecuado lapso. Se usan dos rutas de administración principales para el tratamiento del útero: local (intrauterina i/u) y sistémica (i/m o i/v). Varios antimicrobianos se absorben en el útero: sulfonamida, gentamicina, cloranfenicol. La absorción en el período postparto inmediato es considerablemente menor que luego de completarse la involución uterina. La patología uterina (endometritis) resulta en un ulterior descenso de la absorción. Una mala absorción da lugar a una alta concentración de la droga en la cavidad uterina y sobre el endometrio. Por otro lado, no se logran frecuentemente concentraciones adecuadas en los tejidos subendometriales, en vagina y cérvix o en ovarios y oviductos. En la vaca la absorción parece ser mayor bajo la influencia del estrógeno. La estructura molecular del antibiótico puede influir sobre su absorción a partir del útero. Por ej. la penicilina sódica se absorbe fácilmente en el útero de la yegua, mientras que las penicilinas semisintéticas se absorben difícilmente.

El vehículo puede tener una influencia decisiva sobre la absorción de la droga. La gentamicina en solución salina tiene una absorción mucho más baja en el útero de la vaca que la misma cantidad en un vehículo acuoso. Por lo tanto, para lograr una penetración más profunda del tejido uterino con gentamicina debería ser emplea

do un vehículo acuoso.

La administración sistémica resulta generalmente en concentraciones similares a los niveles plasmáticos en el tejido uterino y en la luz del órgano. Los niveles son iguales tanto en el útero normal como en el patológico. La administración sistémica provee una mejor distribución en el tracto genital tubular y en los ovarios. Más aún, las membranas fetales y los exudados anormales no influyen mecánicamente sobre esa distribución. También, la administración sistémica elimina el riesgo de dañar el endometrio. El tratamiento repetido puede ser llevado a cabo con relativa facilidad y sin la introducción de nuevas infecciones.

Ya que hay razones para asumir que una infección uterina moderada o severa, raramente está localizada sólo en la capa superficial del endometrio, las estrategias terapéuticas deberían considerar un tratamiento sistémico. Puede ser considerado el tratamiento intrauterino como complemento, pero un sólo tratamiento intrauterino se justificaría únicamente en casos muy leves de endometritis. Sin embargo, en éstos casos no es probable que sea necesario un tratamiento antimicrobiano específico. Existen pocos datos de estudios controlados sobre la eficacia de los tratamientos. Aparece no obstante, que los tratamientos intrauterinos durante el período de postparto temprano, ayudan sólo ocasionalmente a mejorar la fertilidad. Más aún, un solo tratamiento parece ser tan efectivo como varios. Algunos autores todavía recomiendan el tratamiento diario intrauterino con tetraciclinas, pero los resultados se basan generalmente sobre estudios no controlados, evidencia empírica con ninguna referencia.

ECOLOGIA UTERINA

También existe mucha confusión y/o concepciones erradas sobre el significado de ciertos factores uterinos (PH de la cavidad, flora bacteriana normal, tensión O₂, etc.).

El conocimiento de la ecología del útero inmediatamente después del parto puede tener una importante consideración terapéutica. Un estudio reciente de nuestro equipo investigó el PH uterino y la tensión de O₂ (potencial redox) luego del parto en vacas control, en vacas que retubieron las membranas fetales (R.M.F.), y vacas con metritis provocaron un potencial redox más bajo que las vacas control, los días 2, 3 o 4 postparto. Esto sugiere que los antibióticos que son efectivos en condiciones anaeróbicas (tetraciclinas) deberían ser considerados para la terapéutica intrauterina durante este período. Por el otro lado los aminoglicósidos (por ej. gentamicina, estreptomina, neomicina) son menos efectivos en un ambiente anaeróbico. El valor del PH de la cavidad uterina permaneció incambiado (7.4 - 7.8) durante el período de estudio (1 - 5 días postparto). Una circunstancia basada sobre las experiencias presentes que pueden tener significación para la eficacia de la terapéutica antibiótica intrauterina, es el reciente hallazgo de ZIV (comunicación personal 1984) que varios antibióticos (gentamicina, neomicina, dihidroestreptomina) muestran una actividad reducida en las secreciones uterinas, especialmente en condiciones anaeróbicas. El efecto antibacteriano puede ser debido a una interacción no específica de la droga con el material purulento o a una absorción reducida por las bacterias sensibles. Estos hallazgos pueden explicar la pobre eficacia de la terapéutica antibiótica uterina.

DOSIS E INTERVALO DE DOSAJE

La dosis de un antibiótico no es constante pero tiene que ser ajustada al patrón microbiológico y a otros factores que influyen sobre la disponibilidad de las drogas. La dosis recomendada por el fabricante está basada a menudo sobre una sensibilidad bacteriana relativamente alta. Por otro lado los valores de la C.I.M. que circulan en la literatura, por ej. 20 µg/ml de oxitetraciclina contra *C. pyogenes* y 75 µg/ml contra *E. Coli* pueden no ser válidas ya que se basan en un estudio en roedores con una potente terapia antibiótica. Más aún la variación en los valores de la C.I.M. son grandes. Están basados también sobre pruebas *in vitro* y condiciones bastante diferentes de las que se den *in vivo* donde la defensa natu-

ral trabaja sinérgicamente con el agente antibacteriano. La dosis sistémica recomendada de oxitetraciclina es de 10 mg/kg. Hallazgos recientes demuestran que dos inyecciones diarias de 11 mg/kg son necesarias para mantener valores de 5 µg/g en los tejidos genitales, que está por encima de los valores de la C.I.M. para varios patógenos uterinos, durante el curso del tratamiento. Durante el período postparto temprano, esta dosis tuvo que ser aumentada a 15 mg/kg dos veces al día ya que el promedio de plasma sanguíneo que fluye hacia el tejido uterino es un 30% mayor durante este período. En vista de que *C. pyógenes* y *E. Coli* pueden ser relativamente resistentes y requieren valores de la C.I.M. mayores de 10 µg/ml, es aconsejable examinar un par de casos para hallar si la oxitetraciclina es el antibiótico más conveniente. Para el tratamiento intrauterino con oxitetraciclina se han empleado dosis totales de 0.5 a 5 gr. La dosis más baja (0.5 a 2 gr.) no llega a concentraciones adecuadas en la gran cavidad uterina postparto. Por otro lado la dosis más alta, resultaría en la mayoría de los casos, en concentraciones de niveles deseables tanto en la luz como en el endometrio. Uno de los problemas es el riesgo de distribución irregular. El tratamiento local también necesita ser repetido a ciertos intervalos (diariamente o día por medio). La posible influencia adversa sobre los mecanismos de defensa uterinos de las altas concentraciones de la droga lograda localmente, también deberían ser considerados, así como las repetidas manipulaciones mecánicas.

La administración sistémica de penicilinas brinda concentraciones similares en el plasma, en el tracto genital, en el lúmen en la yegua y en la vaca. Una dosis de 20 - 25.000 U.I. de penicilina G sódica, es por lo tanto suficiente para combatir la mayoría de los patógenos que son sensibles a la penicilina. Desafortunadamente la duración de las concentraciones deseables es relativamente corta (4-8 horas), lo que hace necesario repetir el tratamiento 2 veces al día. La misma dosis de penicilina procaínica, logra una concentración tisular más baja pero una duración más larga, necesitando solo una inyección diaria. La dosis sistémica de las penicilinas semisintéticas o sintéticas varía de 15-50 mg/kg 2-3 veces por día en grandes animales (por ej. ampicilina 10 mg/kg i/m, ticarcilina o carbonilina 25-50 mg/kg i/m). Estas dosis de ampicilina y ticarcilina, logran concentraciones satisfactorias en el tejido uterino. La infusión I.U. de penicilina natural (10.000.000 U.I. de penicilina sódica en un útero a mitad de ciclo), brinda una concentración satisfactoria en la luz y endometrio por hasta 24 horas. Dosis más bajas (1.000.000 U.I.) no logran concentraciones apropiadas en el gran útero postparto. Si se usan las penicilinas I.U. para reducir la flora uterina, las penicilinas semisintéticas serían las de elección ya que no se absorben tan bien como las penicilinas naturales.

La gentamicina tiene un buen efecto *in vitro* contra los patógenos uterinos con valores de la C.I.M. de 2-5 µg/ml. Las investigaciones de nuestro equipo han mostrado que la administración i/m de 10 mg/kg, a veces brinda concentraciones adecuadas en sangre y útero por lo menos de 6 horas, mientras que 2 mg/kg es demasiado bajo. La infusión I.U. de una dosis total de 250 mg (0.5 mg/kg) en solución salina mantiene adecuadas concentraciones en la luz uterina por lo menos durante 6 horas. En vehículo acuoso, por otro lado, más del 50% de la gentamicina infundida desaparece de la luz uterina en la primera hora y casi toda desaparición al cabo de las próximas 5 horas. Por lo tanto la gentamicina debe ser administrada en solución salina si se desea una desinfección del útero, como en una endometritis leve, mientras que se debe tener en cuenta el vehículo acuoso en casos más severos.

La gentamicina no afecta las bacterias anaeróbicas y debe ser considerada como de baja actividad bactericida en un medio ácido o anaeróbico (ver antes Ecología uterina). El uso del cloranfenicol debería restringirse a los animales no productores de carne.

Hay muy pocos datos farmacocinéticos concernientes a las sulfonamidas para el tratamiento uterino. La mayoría de los patógenos uterinos son sensitivos a las sulfonamidas. Esto parece que se absorben mejor en el útero postparto que los otros antibióticos. Una desventaja para el uso I.U. puede ser que los detritus y el pus pueden antagonizar la acción de estas. No se sabe si la combinación sulfonamida/trime topirim, que generalmente es bactericida *in vitro* constituiría una mejor indicación para el tratamiento de infecciones uterinas. Es, sin embargo, muy probable que esta combinación ofrecería una alternativa especial para las infecciones por *E. Coli* ya que muchos aislamientos de *E. Coli* son sensibles a esta combinación.

AGENTES ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Como resultado del descubrimiento de que los metabolitos del ácido araquidónico están implicados en la fisiopatología de la inflamación, se ha iniciado el uso de nuevos agentes antiinflamatorios. Generalmente se usan: aspirina, salicilato de sodio, indometacina, flumexin de meglumine, fenilbutazona, flurbiproseno, sufen y ácido mecloferránico. No ha sido establecido aún si los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AAINE) son beneficiosos como tratamiento de sostén para las infecciones uterinas. No obstante, vacas con infecciones uterinas postparto tienen una mejor duración de niveles elevados de prostaglandina. Es probable que la administración de AAINE sería beneficiosa suprimiendo la producción de PGF_2 (Gustafsson, no publicado).

ALTERNATIVAS A LOS ANTIBIOTICOS *

La preocupación aumentada sobre los riesgos para resistencia bacteriana y para residuos en tejidos necesitando períodos de carencia para carne y leche ha tornado claro la necesidad de alternativas no antibióticas.

Drogas no antibióticas de interés son aquellas capaces de estimular la contractilidad uterina (por ej. oxitocina, prostaglandina, ergonovina, estrógenos) y/o los mecanismos de defensa uterina (estrógenos y GRNH).

OXITOCINA

Hay resultados contradictorios de los efectos de la oxitocina para la prevención de la retención de placenta e infecciones postparto. La oxitocina en una dosis de 20 U.I. i/m, inmediatamente al parto y preferentemente repetido 2 o 4 horas más tarde, redujo la incidencia de retención de placenta en vacas, en un estudio especialmente luego de dificultades al parto.

* Las prostaglandinas son descritas en un artículo separado.

La atonía uterina debido al bloqueo de la liberación de oxitocina, podría así ser de gran importancia como causa de retención de placenta como previamente se vió.

El bloqueo de la liberación de oxitocina puede ser provocada por una síntesis aumentada de endorfinas debido a estrés o dolor.

El efecto de uterotónico de un antagonista de las endorfinas (inyección i.m de 10 mg de naltrexone, un análogo de naloxone) a vacas con atonía uterina postparto, da algún soporte a esta teoría.

El efecto de la oxitocina sobre una metritis postparto manifiesta, no está bien establecida, pero hay evidencia que la oxitocina es uterotónica en el postparto de la vaca. La mejor vía para administrar oxitocina es por infusión i/v (60-100 U.I. de oxitocina en 6 a 10 horas). Dado que esto no es frecuentemente posible, como segunda alternativa podría administrarse pequeñas dosis (20 U.I. a la vaca y yegua, y 5 a 10 U.I. a pequeños rumiantes y cerdos) vía intramuscular 3 a 4 veces por día por un período de 2 a 3 meses. En casos moderados de metritis aguda postparto, esto podría ser usado como segundo tratamiento, especialmente si los estrógenos han sido utilizados para sensibilizar el útero. Es importante no administrar altas dosis de oxitocina por el riesgo de espasmo uterino.

ERGONOVINA

Su uso en grandes animales está basado más sobre resultados empíricos más que por experimentos controlados. Las dosis usualmente recomendadas para bovinos 205 mg i/m. Se considera que la ergonovina produce una serie prolongada de contracciones uterinas las cuales se piensa son importantes en la atonía uterina. Sin embargo,

el postparto de la vaca (1 a 14 días postparto) falló en demostrar aumento en la actividad uterina, tanto inmediatamente como en un período de varias horas de la administración de 5-20 mg de maleato de ergometrina. Recientes experimentos clínicos en Alemania no prestaron soporte al uso rutinario de ergometrina en el postparto de la vaca, puesto que no han sido demostradas mejoras consistentes de parámetros reproductivos.

ESTROGENOS

La importancia del reinicio del ciclaje normal para la recuperación espontánea de las infecciones uterinas son bien conocidas. Los efectos protectores de los estrógenos han sido confirmados en estudios experimentales. Otros efectos beneficios de los estrógenos están asociados con sus efectos uterotónicos. Parece lógico asumir que la administración de pequeñas cantidades de estrógenos durante el período post parto, en el cual hay una producción de bajos niveles de estrógeno endógeno, podría favorecer de infecciones uterinas y mejorar la involución uterina. Los estrógenos frecuentemente usados como el único tratamiento de infecciones postparto leves a moderadas, con o sin retención de placenta, ha sido encontrada igualmente efectiva como los métodos antibióticos. Las dosis recomendadas son 3-10 mg i/m de benzoato de estradiol, maleato de estradiol, cypionato de estradiol. El tratamiento puede ser repetido 2 veces en un intervalo de 3 días. En caso de atonía uterina con acumulación de exudado en el útero, puede ser beneficioso administrar bajas dosis (10-20 U.I.) de oxitocina dentro de las 4-6 horas de la inyección de estrógenos.

GNRH

La administración de GNRH es un método para reducir el intervalo entre el parto y la primera ovulación y para aumentar el número de ovulaciones durante los primeros 3 meses postparto. Recientes experimentos de campo han demostrado que la administración de GNRH entre los días 10-14 postparto aumentó la tasa de concepción en vacas con retención de placenta. La GNRH (natural o análogos) puede convertirse en una alternativa viable a los antibióticos para mejorar la fertilidad en vacas con retención de placenta.

INFUSION INTRAUTERINA DE DESINFECTANTES

Infusiones intrauterinas con varios desinfectantes es una alternativa no antibiótica relativamente común para el tratamiento de infecciones postparto. Aunque resultados positivos han sido ocasionalmente reportados, pocas evaluaciones controladas han sido realizadas.

Un estudio reciente evaluó los efectos de tratamiento, mediante infusiones intrauterinas a los 3 días postparto. No hubo efectos sobre los niveles de metritis, involución del útero, días al primer estro u ovario quístico. Ya que la infusión intrauterina de desinfectantes puede suprimir los mecanismos de defensa uterinos (por ej. fagocitosis), el uso de infusiones intrauterinas en el postparto no es recomendado

Treatment of genital infections for years was dominated by intrauterine infusion of agents with disinfectant properties. The entrance of the antibiotic era did not change much regarding route of administration since the local approach was well established.

Factors affecting the disposition of drugs in the female tract have only recently been the subject of systematic studies. Comparisons have been made between systemic and local administration in regard to antibiotic concentrations in body fluids, genital tissues, muscles, and other tissues. The present article summarizes the research. As a general conclusion one may say that systemic administration seems to yield quite adequate concentrations in various parts of the genital tract. However, there are many factors related to both animal and drug, e.g., hormonal, mechanical, pathoanatomical, physicochemical, to consider before the choice of treatment method is made.

BIBLIOGRAFIA

- DAVIS, L.E.: Rational Use of Antimicrobial Drugs in "Current Therapy in Theriogenology" Second Edn. 1986, W. B. Saunders Co., p. 23-29.
- BRETZLAFF, K.N.: Factors of Importance for the Disposition of Antibiotics in the Female Genital Tract. In "Current Therapy in Theriogenology," 2nd Edn. 1986, p. 34-39.
- OTT, R.S.: The Efficacy of Uterine Treatment with Antimicrobial Drugs. In "Current Therapy in Theriogenology," 2nd Edn. 1986, p. 39-42.
- WHITMORE, H.L. & ANDERSON, K.L.: Possible Effects of Antimicrobial Treatment of Uterine Infections. In "Current Therapy in Theriogenology," 2nd. Edn. 1986, p. 42-44.
- HEMEIDA, N.A., GUSTAFSSON, B.K., and WHITMORE, H.L.: Therapy of Uterine Infections: Alternatives to Antibiotics. In "Current Therapy in Theriogenology," 2nd. Ed. 1986, p. 45-47.
- ANDERSON, J.D., BRETZLAFF, K.N., MORTIMER, R.G., & BALL, L.: The Metritis-Pyometra Complex. In "Current Therapy in Theriogenology," 2nd. Edn. 1986, p.227-236.