

Uso Terapéutico de Plasma Rico en Plaquetas (PRP) en Endometritis Persistente Inducida por Reproducción

Therapeutic Use of Platelet-Rich Plasma (PRP) in Persistent Reproduction-Induced Endometritis

Laura Victoria V. Martínez^{1*}, Core Esmeralda M. Sánchez²

^{1,2}Estudiantes de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Cooperativa de Colombia, Arauca, Colombia.



Resumen

La endometritis persistente después de la reproducción (PMIE) es una de las causas más frecuentes de subfertilidad en yeguas. Considerando que la inflamación persistente del endometrio lleva a un entorno uterino no apropiado para el descenso de un embrión. El plasma rico en plaquetas (PRP) es una opción terapéutica para yeguas susceptibles a PBIE en vista de su aplicación ascendente en la regeneración tisular por la concentración de factores de crecimiento (FC) con capacidades antiinflamatorias. La metodología de búsqueda de literatura incluyó el uso de términos relacionados con el tema en base de datos PubMed y ScienceDirect. Esta revisión, contextualiza los mecanismos de defensa uterina describiendo la respuesta inmune innata. También se revisa la endometritis, agentes asociados al desencadenamiento de la misma. Métodos diagnósticos y tratamientos tradicionales. En los últimos años se han implementado diferentes terapias alternativas, entre ellas el plasma rico en plaquetas. En este documento se aborda el plasma

rico en plaquetas desde su concepto, mecanismos en la modulación inflamatoria y estudios de éxito en la aplicación en yeguas susceptibles a PBIE.

Palabras Clave: Plasma rico en plaquetas; inflamación; inmunomodulación; endometritis

Abstract

Persistent endometritis after reproduction (PMIE) is one of the most common causes of subfertility in mares. Whereas persistent inflammation of the endometrium leads to a uterine environment not suitable for the descent of an embryo. Platelet-rich plasma (PRP) is a therapeutic option for mares susceptible to PBIE in view of its upward application in tissue regeneration by the concentration of growth factors (CF) with anti-inflammatory capabilities. The literature search methodology included the use of terms related to the topic in the PubMed and ScienceDirect database. This review contextualizes uterine defense mechanisms by describing the innate immune response. Endometritis, agents associated with triggering it, are also reviewed. Traditional diagnostic methods and treatments. In recent years, different alternative therapies have been implemented, including platelet-rich plasma. This paper addresses platelet-rich plasma, from its concept, mechanisms in inflammatory modulation and successful studies in the application in mares susceptible to PBIE.

Keywords: Platelet-rich plasma; inflammation; immunomodulation; endometritis

Introducción

El plasma rico en plaquetas (PRP) es un concentrado de plaquetas autólogo que consiste en plasma sanguíneo completo con una alta concentración de plaquetas y proporciona una fuente de factores de crecimiento, quimiocinas y citocinas (Hessel et al. 2015; Muir et al. 2019)

desempeñando un papel importante en la inmunomodulación puesto que cambian el gradiente quimiotáctico dentro del tejido objetivo. Se ha demostrado que el plasma rico en plaquetas inhibe la migración de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) y suprime la expresión de citocinas proinflamatorias como IL-1 y TNF α y regula la inflamación intrauterina a través de la disminución de COX-2 expresión endometrial (Reghini et al. 2016; Segabinazzi et al. 2017). La inflamación posterior a la reproducción puede ser causada por agentes infecciosos (Bacterias y hongos) o por agentes no infecciosos como los espermatozoides (Troedsson, Liu, and Crabo 1998). Todas las yeguas muestran la respuesta inflamatoria uterina transitoria dentro de los 30 minutos posteriores al apareamiento natural o inseminación artificial (Alghamdi et al. 2005; Katila 1995; Troedsson 1997) considerándose una reacción fisiológica que se produce para eliminar el plasma seminal, el exceso de esperma, los microorganismos y los desechos de la luz uterina en preparación para la llegada de un embrión (Troedsson et al. 1998). En yeguas normales y fértiles, esta inflamación fisiológica se resuelve con la eliminación exitosa del líquido uterino, el semen y las bacterias dentro de las 48 h posteriores a la reproducción. Sin embargo, si esta inflamación no se resuelve más allá de las 48 h, se produce la condición patológica de la endometritis persistente inducida por la reproducción (PBIE) (Canisso, Segabinazzi, and Fedorka 2020; Christoffersen and Troedsson 2017a) culminando con una acumulación excesiva de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) y acumulación de líquido intrauterino en el útero hasta 96 horas y más después de la reproducción, lo que afecta la supervivencia embrionaria y el establecimiento de una gestación (E. M. Woodward et al. 2013a; Zent, Troedsson, and Xue 1998). La neutrofilia persistente, la acumulación excesiva de líquido intraluminal y la producción prolongada de citocinas proinflamatorias son todos embriotóxicos y conducen a una disminución del potencial de fertilidad de estas yeguas (Robertson et al. 2018). Tradicionalmente la endometritis se ha tratado con terapias multimodales, como una

combinación de lavado uterino, agentes ecbólicos, antiinflamatorios y antibióticos. Infelizmente, un subconjunto de yeguas no responde a la terapéutica tradicional, la falta de eficacia de estas ha llevado al desarrollo de terapias alternativas como plasma rico en plaquetas para las yeguas que padecen PBIE (Canisso, Stewart, and Coutinho da Silva 2016; Scoggin 2016). La endometritis equina ha sido estudiada de forma amplia en los últimos años con variedad de publicaciones, estudios plantean terapias alternativas para el manejo de PBIE entre ellos la aplicación de plasma rico en plaquetas. Por ende, esta revisión tiene el objetivo de revisar los diferentes mecanismos de defensa uterina enfocándose en la respuesta inmune innata. Endometritis, agentes asociados al desencadenamiento de la misma, pruebas diagnósticas y tratamientos tradicionales. También, el uso de plasma rico en plaquetas, mecanismos en la modulación inflamatoria y estudios de éxito en la aplicación en yeguas susceptibles a PMIE.

Mecanismo de Defensa Uterina

Barreras físicas

La cavidad uterina se encuentra protegida por 3 barreras físicas: La vulva con el sello de labios vulvares, previniendo la contaminación de la vagina y el útero. El esfínter vestíbulo-vaginal, siendo la única funcional durante el estro. Y el cuello uterino. Si una de las barreras no es funcional, la yegua será propensa a neumovagina y fisometra, causando irritación uterina y aspiración de bacterias (Canisso et al. 2016; Satué and Gardon 2016).

Contracciones Uterinas

La contractibilidad endometrial es necesaria para la eliminación del fluido, restos inflamatorios, bacterias y promover el drenaje linfático, dicha contractibilidad está regulada por hormonas, entre ellas la oxitocina y prostaglandina F2 α . Los estrógenos son los responsables de

regular la capacidad de contracción miometrial por medio de la estimulación de receptores para la oxitocina. Asimismo, favorecen la síntesis de prostaglandinas por parte de las células del endometrio y la progesterona, disminuye la presencia de receptores para oxitocina, reduciendo la contracción endometrial (Abel and Baird 1980; Penrod et al. 2013).

Respuesta inflamatoria uterina (Inmunidad innata)

La detección de antígenos induce la activación del sistema inmunológico innato. Las principales funciones del sistema inmunológico innato son reclutar células inmunes a los sitios de infección a través de la activación de varias citocinas, incluidas las quimiocinas, activar la cascada del complemento para promover la eliminación de células muertas, inducir la activación del sistema inmunológico adaptativo a través de la presentación de antígenos y actuar como una barrera física para los organismos y partículas invasores (Canisso et al. 2020).

Los espermatozoides equinos inducen cascada de complemento, lo que resulta en un aumento de C3b y C5a, leucotrienos y prostaglandinas dando como resultado la quimiotaxis de PMN en el útero (Troedsson et al. 2001a). El sistema de complemento presenta una vía clásica, la subunidad C4 se une a C1q asociado a IgM / IgG, iniciando las escisiones enzimáticas de C4 en C4a y C4b y C2 en C2a y C2b (Grossman et al. 2016). También puede desencadenarse por una vía alternativa, que implica la unión de la proteína C3b directamente a los antígenos (Grossman et al. 2016). Figura 1.

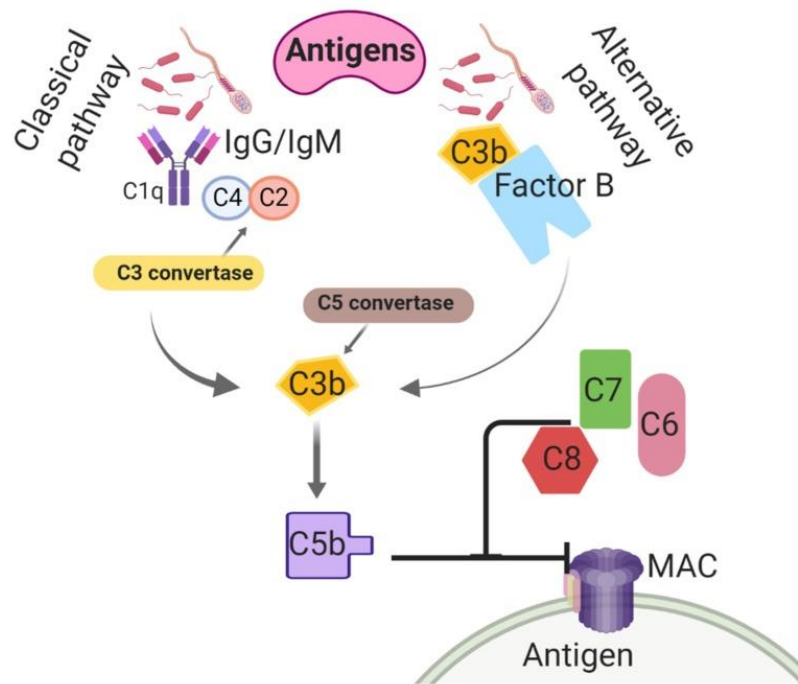


Figura 1. Vías de activación del complemento clásicas y alternativas que tienen lugar en la luz uterina de las yeguas después de la reproducción. C1q: Componente 1 del complemento; C2: Complemento 2; C3: Complemento 3; C4: Complemento 4; C5: Complemento 5; C6: Complemento 6; C7: Complemento 7; C8: Complemento 8; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; MAC: complejo de ataque a la membrana (Canisso et al. 2020).

Los espermatozoides y las proteínas del plasma seminal también se detectan a través de su presentación de antígenos a los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) ubicados en las células epiteliales del endometrio (Cronin et al. 2012; Kawai and Akira 2010; Marth et al. 2015). Estas células, junto con las células inmunes (p. Ej., Macrófagos tisulares, células NK y neutrófilos) que reclutan, producen varios tipos de citocinas, incluidas las quimiocinas. Estas últimas reclutan aún más leucocitos al sitio de la inflamación, mientras que otras citocinas permiten la diferenciación y activación de otras células inmunes quimiotácticas (Kitaya and Yamada 2011;

Wira et al. 2005). En conjunto, estas células forman una barrera física e inmunológica en la mucosa uterina (Farage, Miller, and Gerberick 2011).

Los receptores tipo Toll, desempeñan un papel importante en el reconocimiento de antígenos (Turner, Healey, and Sheldon 2012). En esta función, las células presentadoras de antígeno (ACP) principalmente dendríticas, macrófagos y células NK, expresan moléculas para reconocer estos patrones (Janeway and Medzhitov 2002; Souza-Fonseca-Guimaraes, Adib-Conquy, and Cavaillon 2012) . Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) son reconocidos por los TLR de las células endometriales y centinelas para iniciar la reacción inflamatoria (Takeda and Akira 2004). La expresión de TLR por el endometrio después de la interacción con los espermatozoides aún no se ha aclarado por completo, en particular porque el semen no es estéril y la contaminación bacteriana inherente puede ser responsable de resultados contradictorios en la literatura. El receptor tipo Toll-like tipo 4 reconoce principalmente LPS producido por bacterias Gram-negativas, mientras que TLR2 reacciona a lipopéptidos de bacterias Gram-positivas, que pueden invadir el útero durante la reproducción (Chow et al. 1999; Sheldon et al. 2009).

La activación de los TLR es un evento clave en el inicio de la cascada inflamatoria (Takeda and Akira 2004), que estimula el factor nuclear kappa beta (NF- κ B). El NF- κ B nuclear está compuesto por cinco subunidades (RelA {p65}, RelB, ReL, p50, p52) y puede ser activado por vías inmunes innatas o adaptativas (Lawrence 2009). La vía innata es desencadenada por microorganismos y citocinas proinflamatorias (p. Ej., IL1 y TNF α) (Lawrence 2009) . En la vía alternativa, NF- κ B es activado por otros bioproductos como linfotóxina β , ligando CD40, factor de activación de células B y activador del receptor de NF- κ B (Bonizzi et al. 2004; Matsushima et al. 2001; Novack et al. 2003; Senftleben et al. 2001; Ware et al. 2002) . La vía NF- κ B activa los

genes que codifican las citocinas proinflamatorias, incluidas las quimiocinas y la ciclooxigenasa-2 (COX-2) (Girling and Hedger 2007; Takeda and Akira 2004). Las citocinas y la COX-2 señalan a las células inmunitarias que modulan la respuesta inflamatoria aguda (Chandrasekharan and Simmons 2004). Figura 2.

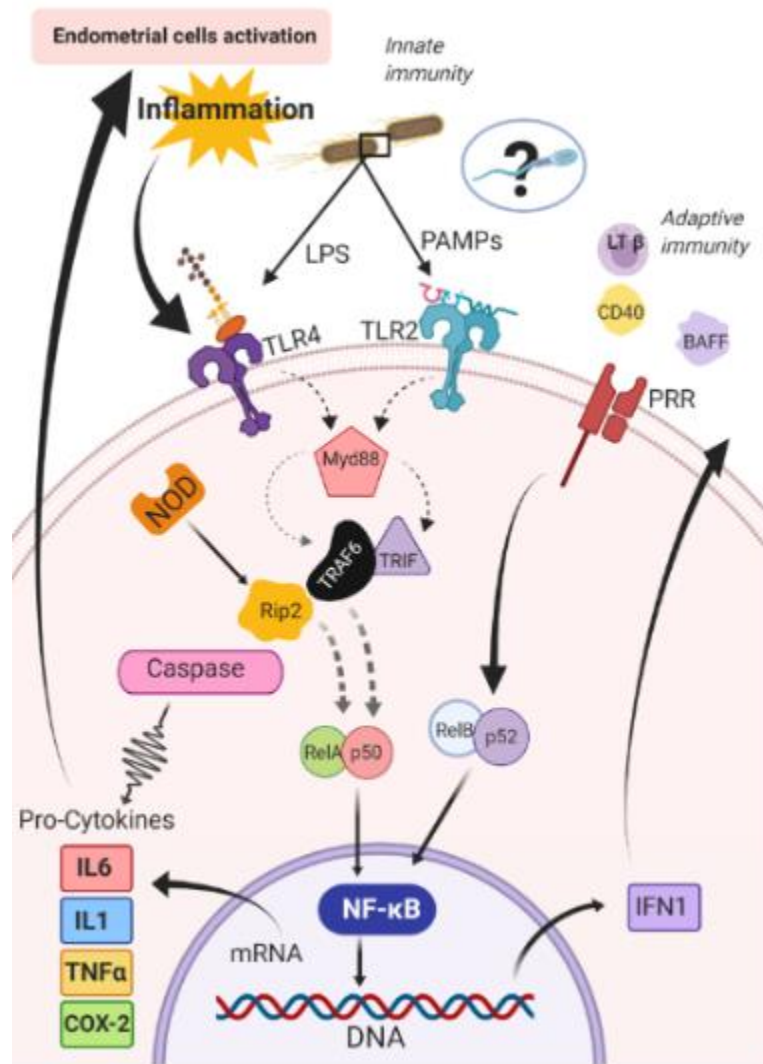


Figura 2. Vías innatas y adaptativas para la activación del factor nuclear kappa beta (NF-κB) en el endometrio de yeguas. BAFF: factor activador de células B; CD40: Cluster de diferenciación 40; COX-2: ciclooxigenasa-2; IFN1: interferones de tipo 1; IL1: interleucina 1; IL6: interleucina 6; LPS: lipopolisacáridos; LTβ: linfotóxina β; MyD88: respuesta primaria de diferenciación mieloide 88; NF-κB: factor nuclear kappa beta; NOD: dominio de oligomerización y unión de nucleótidos; PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos; PRR: receptores de

reconocimiento de patrones; RelA / p50 y RelB / p52: subunidades del complejo NF- κ B; Rip2: proteína 2 que interactúa con el receptor; TLR2: receptores tipo 2 de tipo Toll; TLR4: receptores tipo 4 de tipo Toll; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa; TRIF: interferón- β inductor de adaptador que contiene dominio TIR; TRAF6: factor 6 asociado al receptor. (Canisso et al. 2020).

Después del reconocimiento del antígeno, el reclutamiento de proteínas adaptadoras junto con la cascada dependiente de MyD88 conduce a la secreción de citocinas proinflamatorias o la cascada dependiente del interferón β inductor del adaptador que contiene el dominio TIR (TRIF), que da como resultado la producción de interferones de tipo 1 (IFN) además de citocinas inflamatorias, incluidas las quimiocinas (Cronin et al. 2012; Girling and Hedger 2007). La cascada dependiente de MyD88 induce la familia de quinasas de quinasas asociadas a IL-1R y, en consecuencia, la activación de la quinasa dependiente de ubiquitina por el factor 6 asociado a TNFR (Gohda, Matsumura, and Inoue 2004; Lu, Yeh, and Ohashi 2008). La quinasa dependiente de ubiquitina induce la activación de NF- κ B y la inducción de la respuesta inmune inespecífica mediante la transcripción de NF- κ B (Sato et al. 2005).

Las citocinas se sintetizan como pro-moléculas que necesitan ser activadas. Muchos tipos de moléculas pueden activar citocinas (p. Ej., Elastasa, catepsinas, metaloproteinasas y tripsina). Sin embargo, las caspasas, una gran familia de proteasas conservadas evolutivamente, desempeñan este papel de forma más amplia que otras moléculas (Van De Craen et al. 1999).

Específicamente, la caspasa-1 activa la IL1 β , que se expresa y regula de forma constitutiva en el endometrio de las yeguas después de la inoculación bacteriana experimental (Marth et al. 2015) y también se sintetiza mediante estimulación con NF- κ B (Chandrasekharan and Simmons 2004). Bajo la acción de la prostaglandina-endoperoxidasa sintasa, especialmente la COX-2 durante la inflamación, se produce la síntesis de prostaglandinas (Boerboom et al. 2004). En el caballo, se

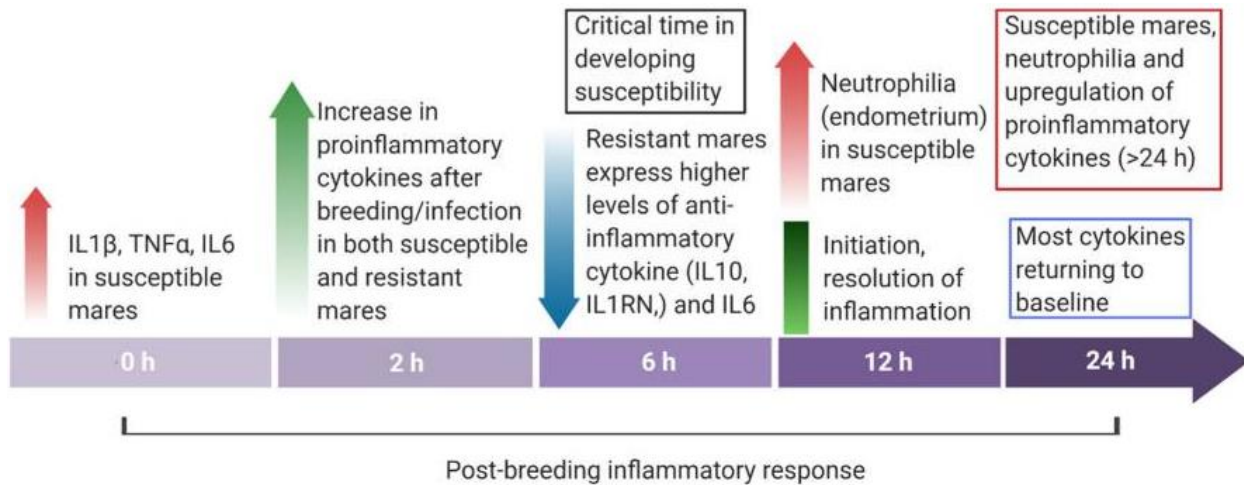
ha observado un aumento en la expresión de COX-2 en el endometrio después de la exposición a plasma seminal o extensor (Palm et al. 2008). Así como un aumento local de la concentración de prostaglandina F2 alfa (PGF2 α) en el útero de yeguas normales 16 h después de la cría (Nash et al. 2010)

A partir de la síntesis de prostaglandinas y citocinas proinflamatorias, principalmente interleucina 1 (IL1), interleucina 6 (IL6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Steve Robbins (como se citó en Canisso et al., 2020) describe que se produce la activación de las células endoteliales vasculares, que conduce a una constricción de las arteriolas y dilatación de las vénulas en el sitio afectado, lo que aumenta la permeabilidad vascular y la fuga de exudado hacia el intersticio, provocando edema local. La expresión endometrial de varias interleucinas proinflamatorias, incluida la interleucina 1 β (IL1 β), el ligando de quimiocina 8 (CXCL8, anteriormente conocido como IL8) y el TNF α es mayor en yeguas susceptibles a PBIE que en yeguas resistentes, incluso antes de la exposición a un antígeno.

Con alteraciones en la permeabilidad del endotelio vascular, comienzan las respuestas celulares. Las células endoteliales vasculares aumentan la expresión de la P-selectina a través del estímulo inflamatorio, que se une a la L-selectina en la superficie de los neutrófilos, induciendo la quimiotaxis (Doré and Sirois 1996). Luego, los neutrófilos producen integrinas para unirse a las moléculas de adhesión en las células endoteliales hasta que se detengan por completo y se adhieran a las paredes de los vasos sanguíneos (I. Tizard 2018). Tras la detección de material extraño, los neutrófilos migran desde el endometrio a la luz uterina en 30 minutos (Katila 1995) y tienen una respuesta inflamatoria máxima entre 6 y 12 h después (Troedsson 1999).Figura 3.

Las yeguas susceptibles a PBIE experimentan un aumento de la neutrofilia a las 2 y 12 h después de la reproducción en comparación con las yeguas resistentes (E. M. Woodward et al.

2013a). Además de la fagocitosis, los neutrófilos también secretan citocinas y mediadores quimiotácticos adicionales induciendo mayor inflamación. Los leucocitos luego liberan prostaglandinas, que promueven la contractilidad miometrial y ayudan a la limpieza física del útero



en la yegua sana (Troedsson et al. 1995).

Figura 3. Resumen de la dinámica de las citocinas endometriales en yeguas resistentes y susceptibles a la endometritis desde inmediatamente antes (0 h) hasta 24 h después de la reproducción. (Canisso et al. 2020).

Los neutrófilos son la primera línea celular inmunitaria que responde después del reconocimiento del antígeno por inmunidad innata. Además de la fagocitosis y la liberación de enzimas líticas en respuesta a antígenos y patógenos, los neutrófilos forman trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Las trampas extracelulares de neutrófilos son moléculas asociadas al ADN con propiedades antimicrobianas e inmunomoduladoras (Lögters et al. 2009), que son inducidas por diferentes agentes inflamatorios, como especies reactivas de oxígeno (Fuchs et al. 2007), complejos anticuerpo-antígeno (García-Romo et al. 2011), CXCL8, lipopolisacárido y forbol-miristato -acetato (Brinkmann et al. 2004).

Cuando se exagera, este aumento de las señales proinflamatorias y el reclutamiento de células inmunitarias pueden provocar daño tisular. Por tanto, son necesarios mecanismos para finalizar el proceso de resolución del proceso inflamatorio. Se observa un aumento de citocinas antiinflamatorias o pleiotrópicas tan pronto como 2 a 6 h después de la reproducción en la yegua resistente (E. M. Woodward et al. 2013a).

Actúan sus propiedades inhibiendo la producción de mediadores proinflamatorios, compitiendo por receptores proinflamatorios o causando la muerte celular (Opal and DePalo 2000). La interleucina-10 (IL10), el antagonista de -1R (IL1RN), -4 (IL4) y -13 (IL13) se consideran antiinflamatorios y desempeñan un papel importante en la terminación de esta respuesta inflamatoria (Arend and Guthridge 2000; Carnevale et al. 2000; Mette Christoffersen et al. 2012; Couper, Blount, and Riley 2008). Está bien documentado que IL1RN juega un papel en el equilibrio de los efectos proinflamatorios y antiinflamatorios, porque esta citocina compite con IL1 por unirse a los receptores de IL1, lo que evita la unión de IL1 α e IL1 β (Dripps et al. 1991). Normalmente, la IL10 se sintetiza relativamente tarde en la respuesta inflamatoria y actúa como un efector antiinflamatorio generalizado al reducir la transcripción de citocinas proinflamatorias por monocitos y macrófagos (Cassatella et al. 1994; Fiorentino et al. 1991). Además, aunque la IL6 es inicialmente una respuesta proinflamatoria, su función es pleiotrópica debido a su capacidad para activar diversos receptores y vías para funcionar como antiinflamatorios más adelante en el proceso inflamatorio.

Endometritis

La endometritis, es la inflamación del endometrio (Katila 2016). Por otro lado, se ha definido como una respuesta inmunológica normal a la introducción de semen en el tracto reproductivo de la yegua durante la reproducción (Canisso et al. 2020; Christoffersen and

Troedsson 2017b) considerándose fisiológicamente en yeguas normales y fértiles, la eliminación de líquido uterino, semen y bacterias dentro de 48 horas, post reproducción. De no resolverse la inflamación, se considera una condición patológica denominada endometritis persistente inducida por reproducción (PBIE). Las yeguas se han clasificado clínicamente como susceptibles a endometritis en función de la presencia persistente de acumulación de líquido intrauterino de 24 a 48 horas después de la reproducción (Zent et al. 1998).

Las yeguas se predisponen a endometritis infecciosa y no infecciosa por presentar una anatomía reproductiva defectuosa (p. Ej., Conformación vulvar deficiente, desgarramiento del esfínter vestibular vaginal, saculación ventral del útero, contractilidad uterina alterada, incompetencia del cuello uterino y pliegues endometriales atrofiados) que permite aspirar aire o acumular líquido u orina en la vagina y el útero (Canisso et al. 2016; Papa et al. 2014).

Tipos

Infecciosas

En las causas de endometritis infecciosas, se encuentran incluidas bacterias y hongos patógenos u oportunistas, que pueden acceder al útero durante la reproducción. La endometritis bacteriana es una de las causas principales de insuficiencia reproductiva en yeguas (Riddle, LeBlanc, and Stromberg 2007) aislándose de forma general *Streptococcus equi subsp zooepidemicus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.*, *estreptococos hemolíticos a* y *Klebsiella pneumoniae* (Canisso and Coutinho Da Silva 2015; Canisso et al. 2016) siendo *Streptococcus equi subespecie zooepidemicus* la más común (Li et al. 2021).

De los casos de endometritis, la endometritis micótica representa tan solo un 1 al 5% (Dascanio, Schweizer, and Ley 2001). No obstante, es una infección oportunista, que tiene como

agentes comunes levaduras (*Candida spp.*) y mohos con hifas tabicadas (*Aspergillus spp.*) (Scott 2020).

No infecciosas

Estudios demuestran que yeguas infundidas con espermatozoides, solución salina o bacterias, presentan una respuesta de neutrófilos similares (Kotilainen, Huhtinen, and Katila 1994; Troedsson 1997; Troedsson et al. 2001b) . En la *endometritis posterior a la reproducción se desencadena una respuesta inflamatoria fisiológica y transitoria normal que tiene el propósito de limpiar el útero del exceso de espermatozoides, plasma seminal, desechos y contaminantes bacterianos* (Troedsson 2006; Troedsson et al. 1995).

Crónica degenerativa

En yeguas mayores es una causa significativa de problemas de fertilidad (Alvarenga et al. 2016) siendo definida como una alteración degenerativa de las glándulas uterinas y el estroma circundante, caracterizada por fibrosis endometrial periglandular y estromal, incluyendo alteraciones glandulares en los focos fibróticos (Hoffmann et al. 2003), por tanto, la fibrosis endometrial es una afección progresiva que tiende a empeorar con la edad (Woodward et al. 2012) y es la consecuencia de episodios repetidos de inflamación, como una infección uterina o terapias uterinas.

Post reproducción-persistente

La endometritis persistente inducida por reproducción afecta aproximadamente del 10-15% de las yeguas, esta se define como una respuesta inflamatoria prolongada del endometrio, es decir, más

de 48 horas. Teniendo como agente causal los espermatozoides del semental (Zent et al. 1998). La falla en la modulación de la respuesta uterina se debe a un retraso en el aclaramiento uterino en yeguas susceptibles, en la que contribuyen diferentes factores, entre ellos la inadecuada expresión endometrial de citocinas antiinflamatorias, alteración en la contractibilidad endometrial, entre otros, etc.

Inadecuada expresión endometrial de citocinas antiinflamatorias

Una yegua resistente a endometritis presenta aumento en la expresión de IL10, IL1RN e IL6 a las 6 horas después de la introducción del material seminal (E. M. Woodward et al. 2013b), siendo estas citocinas antiinflamatorias (Fedorka et al. 2017). Por el contrario, las yeguas susceptibles presentan una expresión significativamente menor de estas citocinas antiinflamatorias, y mayor expresión de citocinas proinflamatorias (p. Ej., IL1 β , IL-8) indicando una falla para inducir una respuesta moduladora de inflamación.

Alteración en la contractibilidad miometrial

Enzimáticamente el óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) produce Óxido Nítrico (ON), esta es una molécula de señalización independiente del calcio que induce relajación del músculo liso (Förstermann and Sessa 2012; Trujillo and Tovar 2008). Los mediadores proinflamatorios, como IL1 e IFN α , conducen a un aumento de la transcripción de óxido nítrico (Griscavage, Wilk, and Ignarro 1996). Se han realizado estudios para investigar el papel del ON en la susceptibilidad a endometritis en yeguas. Un estudio determinó que presentan un mayor NO en secreciones uterinas y una mayor expresión inducible de NOS (iNOS) biopsias, en relación con yeguas resistente (Alghamdi et al. 2005). Otro estudio realizado con explantes de endometrio equino indicaron una respuesta dependiente de la dosis a la estimulación con NO, aunque se observó una

respuesta disminuida en muestras con una calidad endometrial inferior (Khan et al. 2017). Asimismo, se encontraron niveles de ON aumentado y mayor producción de NO intrauterino (E. Woodward et al. 2013). Por ende, se cree que el aumento prolongado e ininterrumpido de citocinas proinflamatorias puede ser la causa del aumento de la actividad del NO, lo que conduce a la relajación del músculo liso y la disminución de la actividad miometrial, contribuye a la fisiopatología de la PBIE.

Pruebas Diagnosticas

Ultrasonografía

El sistema de puntuación subjetivo para edema endometrial fue propuesto por Samper y Pycock (2007), la clasificación del edema uterino se realizó en una escala de 0 a 5: donde la clasificación grado 0 o sin contenido (no hay edema, ecotextura homogénea), edema grado 1 (cantidad mínima de edema), grado 2 (cantidad moderada de edema presente en el cuerpo del útero), grado 3 (edema presente en todo el útero), grado 4 (cantidad máxima de edema considerado normal, presente en todo el útero con líquido libre detectable en el lumen), grado 5 (edema uterino considerado patológico, se caracteriza por ecotextura irregular con gran cantidad de líquido libre en el lumen uterino) (p.33) . Las yeguas susceptibles a PBIE pueden tener antecedentes de acumulación de líquido intrauterino antes y después de la reproducción. Figura 3.

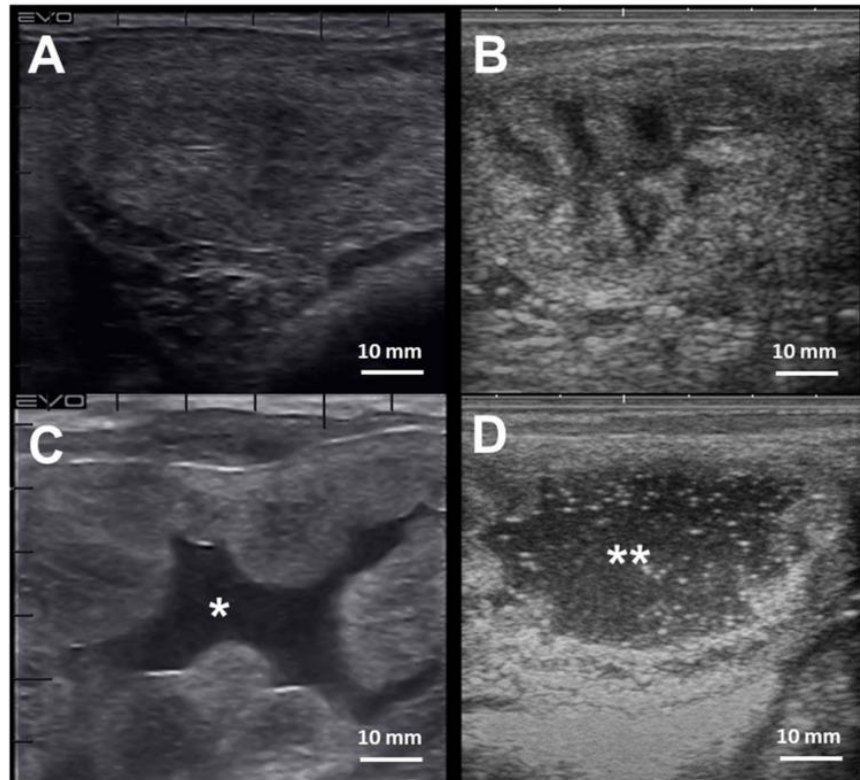


Figura 3. Imágenes ecográficas de corte transversal de los cuernos uterinos en yeguas: (A) Una imagen del útero equino sin edema endometrial, o acumulación de líquido intraluminal, típicamente visto en yeguas durante el diestro; (B) el cuerno uterino de una yegua en celo, caracterizado por la presencia de edema en los vasos linfáticos que rodean la submucosa del endometrio dando el aspecto de “rodaja de naranja”, (C) Edema de endometrio exacerbado con extravasación y acumulación de líquido intraluminal (*) en una yegua con endometritis, y (D) acumulación extensa de líquido intraluminal hiperecogénico (**) en una yegua con endometritis. Barras de escala de 10 mm (A – D). (Canisso et al. 2020).

Cultivo

Con el fin de evitar posible contaminación, el cultivo endometrial debe colectarse antes de cualquier procedimiento, se puede realizar mediante un hisopo con punta de algodón con doble protección, un lavado uterino de bajo volumen o una biopsia (Bain 1966; Nielsen 2005; Nielsen et al. 2010; Nielsen, Nielsen, and Petersen 2012) . Después de la recolección, la muestra debe

procesarse o colocarse en un medio de transporte (por ejemplo, Ames o Steward). Además, para tener microorganismos identificados con pruebas bioquímicas o proteínas o genes microbianos, el crecimiento se puede estimar a grandes rasgos por el número de colonias por placa como sin crecimiento (sin colonias), muy ligero (≤ 2 líneas primarias), ligero (3– 5 racha primaria), moderada (> 5 en racha secundaria) y pesada (> 5 en racha terciaria) (M. Christoffersen et al. 2012; Ferris 2016) —después del aislamiento bacteriano o fúngico, se debe realizar una prueba de sensibilidad a los antimicrobianos para determinar el antimicrobiano más adecuado para tratar la infección.

Citología

La citología endometrial se utiliza para evaluar el tipo y la proporción de células inflamatorias con respecto a las células epiteliales endometriales presentes en la luz uterina. Asimismo, puede detectar ocasionalmente la presencia de colonias bacterianas, hifas, levaduras y cristales de orina (Ferris, Bohn, and Mccue 2015). Dichas muestras pueden obtenerse con un hisopo con punta de algodón simple o con doble protección, un citocepillo o un lavado uterino de bajo volumen (Bohn, Ferris, and Mccue 2014; Cocchia et al. 2012; Ferris et al. 2015). Después de la recolección, los frotis de endometrio se fijan y se tiñen con tinciones tipo Romanovsky para su evaluación, por consiguiente las muestras pueden evaluarse con un aumento de 400x o 1000x y cuantificarse como el número de neutrófilos por cada 100 células epiteliales (CE) . Se pueden usar las siguientes categorías para definir la inflamación del endometrio: normal (sin glóbulos blancos (WBC) a WBC / 100 EC poco común), inflamación leve (1-2 WBC / EC), inflamación moderada (3-5 WBC / EC) e inflamación grave (> 5 leucocitos / CE) (Ferris et al. 2015) .

Lavados

El lavado uterino de bajo volumen consiste en la infusión de un volumen de 60- 150 de solución salina a nivel del útero, utilizando un catéter estéril sin protección (LeBlanc, Magsig, and Stromberg 2007). El líquido se distribuye en el útero mediante la manipulación transrectal, después se recoge el efluente, este se centrifuga dando como resultado un sedimento que se lleva a cultivo, sensibilidad a antibióticos y evaluación citológica. Un estudio demuestra que esta técnica no afecta la clasificación de la biopsia endometrial o el número de PMN en los vasos o tejidos endometriales si la muestra de la biopsia se obtiene dentro de los 15 minutos posteriores al lavado uterino de bajo volumen (Linton and Sertich 2016).

Biopsia

La biopsia endometrial es un marcador aceptado de la salud uterina y la fertilidad predicha, y se ha sugerido que las alteraciones endometriales se correlacionan con la susceptibilidad a la endometritis infecciosa persistente (Buczowska et al. 2016). Las muestras de biopsia se fijan en formalina y se tiñen con hematoxilina y eosina, evaluadas mediante microscopía óptica para detectar la presencia de infiltración de PMN del epitelio luminal del endometrio y el estrato compacto (Nielsen 2005), si los PMN representan más del 2% de todas las células de la muestra, se considera positivo para endometritis (Kozdrowski et al. 2015; Overbeck, Witte, and Heuwieser 2011). En cada muestra se cuentan 300 células. Los cambios estructurales a nivel endometrial se pueden clasificar según la clasificación propuesta por Kenney y Doig (1986) dividieron la endometriosis (cambios degenerativos crónicos) en cuatro categorías (I, IIA, IIB y III), una aparición de cambios inflamatorios o fibrosis significa categoría IIA, sin embargo, si ocurren simultáneamente, significará categoría IIB. Si se elimina la afección inflamatoria, el endometrio puede volver a la categoría IIA.

Tratamientos más frecuentes

Ecbólicos

Los fármacos establecidos incluyen oxitocina y cloprostenol, un análogo sintético de prostaglandina F2 α (Swift et al. 2020). Durante el estro hay una mayor expresión génica del receptor de oxitocina en el miometrio en comparación con la fase lútea, mejorando el aclaramiento luminal (Annandale et al. 2018) . Asimismo el análogo es utilizado en la práctica clínica para tratar la acumulación de líquido intrauterino en las yeguas (Scoggin 2016), debido a que induce una actividad miometrial más prolongada (5 h) en comparación con la oxitocina (Brendemuehl 2002).

Antibióticos

Los fármacos antimicrobianos utilizados con frecuencia para tratar la endometritis incluyen β - lactámicos (p. ej., ceftiofur, ampicilina, penicilina) y aminoglucósidos (Gentamicina y amikacina) (Dascanio 2009) . En la Tabla 1 se especifican los fármacos manejados comúnmente en tratamientos.

Tabla 1

Antimicrobianos comunes utilizados para tratar yeguas que padecen endometritis bacteriana

Clase de fármaco	Terapéutica	Mecanismo de acción	AMR
Aminoglucósidos (p. Ej., Sulfato de amikacina, sulfato de gentamicina y neomicina)	Dependiente de la concentración, bactericida, de amplio espectro, G-	Inhibición irreversible de la síntesis de proteínas bacterianas al unirse a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano.	Incidencia baja, bombas de eflujo, mutación en el sitio de unión al fármaco

Cefalosporina (β -lactámicos, tercera generación) (p. Ej., Cefotiofur sódico y cefotiofur sin ácido cristalino)	Dependiente del tiempo, bactericida, de amplio espectro, G- y G +	Inhibición de la síntesis de la pared celular por alteración de la capa de peptidoglicano.	Resistencia creciente basada en la permeabilidad reducida por mutación de PBP y la inactivación enzimática por β -lactamasa. La mayoría de las barras G pueden producir β -lactamasa
Fluoroquinolonas (p. Ej., Enrofloxacin y ciprofloxacina)	Dependiente de la concentración, bactericida, de amplio espectro, G- y algo de G +	Inhibe la ADN girasa (topoisomerasa II) y la topoisomerasa IV	Mediada por mutaciones diana en la ADN girasa
Penicilinas de espectro extendido (β -lactámicos) (p. Ej., Ampicilina y ticarcilina)	Dependiente del tiempo, bactericida, de amplio espectro, G + y algunos G-	Interferencia en la síntesis de la membrana celular bacteriana por inhibición de las transpeptidasas y enzimas peptidoglicanos.	Resistencia adquirida en G- por mediada por plásmido o integrón
Penicilinas (β -lactámicos naturales) (p. Ej., Penicilina K, penicilina Na y G procaína)	Dependiente del tiempo, bactericida, de amplio espectro, G +	Lisis de células debilitadas por la pérdida de la capa de peptidoglicano en la membrana al unirse a las PBP en el exterior de la pared bacteriana	Mutación de PBP que reduce la permeabilidad bacteriana y la producción de β -lactamasa
Polimixinas (p. Ej., Polimixina B)	G- dependiente de la concentración, bactericida, de amplio espectro (p. Ej., <i>Pseudomonas spp</i>).	Desorganiza la membrana uniendo el LPS, interrumpiendo la membrana de la pared celular y aumentando la permeabilidad celular mediante	Raro; modificación del LPS en la membrana bacteriana y desarrollo de una bomba de eflujo / sistema de potasio

		una acción similar a la del detergente.	
Sulfonamidas (p. Ej., Sulfametoxazol) asociadas con pirimidina (trimetoprim)	Dependiente del tiempo, bacteriostático, de amplio espectro, G- y G+ (<i>Streptococcus spp</i>)	Interferencia en la biosíntesis de ácido fólico por competencia con PABA por dihidropteroato sintetasa	Mediada por una mutación cromosómica que causa la hiperproducción de PABA o dihidropteroato sintasa insensible

Nota. AMR: resistencia a los antimicrobianos; PABA: ácido para-aminobenzoico; PBP: proteínas de unión a penicilina; LPS: lipopolisacáridos. Tomado de (Canisso et al. 2020)

Antifúngicos

Comúnmente se utilizan tres tipos de agentes antifúngicos (polienos, imidazoles y triazoles) para tratar yeguas con infecciones uterinas por hongos, estos son infundidos o administrados vía sistémica según contraindicaciones (Beltaire, Cheong, and Coutinho da Silva 2012; Scott 2020). En la Tabla 2 se especifican fármacos antifúngicos manejados comúnmente en tratamientos.

Tabla 2

Fármacos antifúngicos Comunes utilizados para tratar yeguas que padecen endometritis fúngica.

Clase de fármaco	Terapéutica	Mecanismo de acción	AMR
Polienos (p. Ej., Anfotericina B, natamicina y nistatina)	Fungicida o fungistático, de amplio espectro contra <i>Candida spp</i> , <i>Aspergillus spp</i> y <i>Mucor spp</i> .	Unión al ergosterol en la membrana para romper la pared celular.	Raro; el único hongo mutante mejora las vías sintéticas de esteroides

			alternativos que reemplazan al ergosterol en la membrana celular
Imidazoles (p. Ej., Clotrimazol, ketoconazol, miconazol)	Actividad de amplio espectro contra <i>Candida</i> spp.	Inhibición de la síntesis de ergosterol en la membrana de la célula fúngica mediante la inhibición de la enzima 14- α -desmetilasa, lo que finalmente aumenta la permeabilidad celular y la fuga celular.	La resistencia se encuentra en hongos filamentosos y después de regímenes terapéuticos prolongados.
Triazoles (p. Ej., Fluconazol, itraconazol)	Potente actividad anti- <i>Aspergillus</i>	Bloqueo de la enzima C-14- α -desmetilasa dependiente del citocromo P450 (necesaria para la conversión de lanosterol en ergosterol)	La resistencia implica una mutación de un solo punto en el gen <i>cyp51A</i> , que codifica la 14- α esterol desmetilasa

Tomado de (Canisso et al. 2020).

Inmunomoduladores

De forma rutinaria se utilizan glucocorticoides para modular la respuesta uterina posterior a la reproducción. La administración de dexametasona en el momento de la reproducción es segura, y reduce la inflamación endometrial (Bucca et al. 2008). También se ha reportado el uso de firocoxib, un AINE selectivo de la COX-2, mitiga la respuesta inflamatoria post-reproducción en

yeguas con una reducción de la COX-2 en el endometrio de las yeguas tratadas durante el período periovulatorio, sin afectar las tasas de ovulación (Friso et al. 2019).

Lavados uterinos

Los lavados uterinos favorecen la eliminación de microorganismos, desechos, células inflamatorias y mediadores, los espermatozoides muertos de la luz, que pueden ser perjudiciales para los espermatozoides antes de la reproducción o para el embrión después de la reproducción (Brinsko et al. 2003; Knutti et al. 2000; Vanderwall and Woods 2003). Estos lavados se recomiendan en yeguas con acumulación excesiva de líquido intrauterino (p. Ej., > 2 cm de profundidad) y alta ecogenicidad en la ecográfica (Brinsko et al. 2003). Son empleados con frecuencia soluciones cristaloides como la solución de lactato de Ringer (LRS) y la solución salina al 0,9% con mayor frecuencia (Vanderwall and Woods 2003). Asimismo, se pueden enriquecer con antisépticos (p. Ej., Povidona yodada y peróxido de hidrógeno), vinagre para cambiar el microbioma uterino en casos de endometritis fúngica y aditivos para romper la biopelícula, como mucolíticos (p. Ej., N-acetilcisteína, dimetilsulfóxido, ácido etilendiaminotetraacético-2-amino-2-hidroxi-metil-propano-1,3-diol solo o en combinación con Tris; etilendiaminotetraacetato disódico deshidratado-2-amino-2-hidroxi-metil-1,3-propanodiol).

Células tronco

Las células madres mesenquimales endometriales (eMSC) han presentado efectos inmunomoduladores en infusión uterina, reduciendo la afluencia de neutrófilos polimorfonucleares y un aumento en la inducción de citocinas antiinflamatorias (IL-6, IL-8, MCP-1, CCL5, TLR4) en el útero (Rink et al. 2018). También, exhibieron propiedades antimicrobianas. El tratamiento con

estas células madres se puede realizar mediante inyección histeroscópica (Fumuso et al. 2014) o infusión uterina (Ferris, Frisbie, and McCue 2014; Rink et al. 2018).

Plasma rico en plaquetas

El PRP fue desarrollado por primera vez por hematólogos en la década de 1970 como producto de transfusión de sangre para el tratamiento de trombocitopenia (Alves and Grimalt 2018). En la década de 1980, se empezó a utilizar PRP en cirugía maxilofacial por sus ventajas positivas sobre antiinflamatorio y proliferación celular (Conde Montero, Fernández Santos, and Suárez Fernández 2015). Finalmente, alrededor de la década de 1990, la popularidad del PRP comenzó a aumentar y, finalmente, esta técnica migró a otros campos médicos (Wu, Diaz, and Borg-Stein 2016). Actualmente, se ha utilizado de forma habitual en la práctica clínica equina para el tratamiento de articulaciones, bolsas y lesiones de tejidos blandos (p. Ej., Tendinitis, tenosinovitis y heridas cutáneas) (Argüelles et al. 2008; Carmona et al. 2007; Georg et al. 2010a; Pereira et al. 2019).

El plasma rico en plaquetas es un hemoderivado con alto recuento de plaquetas, que puede ser producido a través de varias centrifugaciones sucesivas o aféresis (Chicharro-Alcántara et al. 2018; Lang, Loibl, and Herrmann 2018). También es rico en péptidos y proteínas de señalización intercelular, así como citoquinas capaces de intervenir en cada una de las etapas de la regeneración de varios tejidos. Principalmente, se le han atribuido efectos antiinflamatorios en diferentes lesiones, así como otros efectos biológicos sobre las células y tejidos (Piedra and Varela 2020). Estos factores de crecimiento y citoquinas se encuentran almacenados principalmente dentro de los gránulos α de las plaquetas (Etulain et al. 2018) y son las responsables de inducir diversas respuestas biológicas. En la Tabla 3 se describen las moléculas contenidas en las plaquetas.

Tabla 3

Principales moléculas contenidas en los gránulos α de las plaquetas y su función en la regeneración tisular

Molécula	Funciones
PDGF	Estimula la síntesis de proteínas, induce la quimiotaxis, estimula producción de IGF-1, y factores proangiogénicos.
VEGF	Mayor inductor de la angiogénesis
FGF	Estimula la reepitelización, angiogénesis, formación del tejido de granulación, acelera la regeneración.
HGF	Regula el ciclo celular, estimula la reparación epitelial, la formación de tejido de granulación y angiogénico.
IGF-1	Estimula la proliferación y diferenciación celular y síntesis de colágeno.
EGF	Estimula el crecimiento, migración y diferenciación de queratinocitos.
TGF- β	Factor más importante en la regeneración, induce la quimiotaxis, promueve la diferenciación de fibroblastos, formación de la MEC, contracción de la herida, aumenta proliferación de células epiteliales.
PF4	Estimula la inflamación, interviene en la hemostasis.
PDAF, PDEGF y ECGF	Promueven la angiogénesis.
IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 y TNF- α	Proinflamatorios / Antiinflamatorios.
Fibrinógeno, vitronectina, fibronectina, Factor von Willebran y trombospondina	Participan en la formación del trombo, estimulan la adhesión de células y promueven la mitosis

Nota. factor de crecimiento derivado de plaquetas, PDGF; factor de crecimiento vascular endotelial, VEGF; factor de crecimiento de fibroblastos, FGF; matriz extracelular, MEC; factor de plaquetas 4, PF4; factor angiogénico derivado de plaquetas, PDAF; factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas, PDEFG; factor de crecimiento de células epiteliales derivado de plaquetas, ECGF; interleucina, IL; factor de necrosis tumoral, TNF. Tomado de (Piedra and Varela 2020).

Mecanismo de modulación de la respuesta inflamatoria

Los mecanismos biológicos del PRP sobre la respuesta inflamatoria aún no se encuentran definidos. Sin embargo, algunos estudios ya han demostrado la acción efecto antiinflamatorio del PRP en la supresión de COX-2, metaloproteinasa-3 (MMP-3), TNF- α , IL-1 (Kim et al. 2014; Sundman et al. 2014; Woodell-May et al. 2011; Wu et al. 2011) y de las moléculas de adhesión vascular, que se expresan en tejidos inflamados para la migración celular inflamatorio (Mazzocca et al. 2013). También se observa el aumento de los marcadores de regeneración de tejidos, lo que sugiere que PRP funcione mediante la eliminación de citoquinas proinflamatorias (Kim et al. 2014). Esta supresión, especialmente de la TNF- α , es una de las explicaciones de los beneficios clínicos de PRP, especialmente en tratamientos de lesiones musculoesqueléticas (Frisbie et al. 2007; Georg et al. 2010b; Kon et al. 2011; Lippross et al. 2011; Maia et al. 2009); ya que esta citoquina es el principal mediador inflamatorio y activador de metaloproteinasas en los tejidos (Kapoor et al. 2011; Tetlow, Adlam, and Woolley 2001). Esta supresión de los mediadores inflamatorios se produce por la capacidad del PRP para suprimir la expresión de NF- κ B (Bendinelli et al. 2010; Van Buul et al. 2011); que es el principal regulador del proceso inflamatorio y responsable de la expresión de los genes Pro- Inflamatorio (Figura 7) (Ghosh and Hayden 2008; Perkins 2006; I. r. Tizard 2018; Ulivi et al. 2008).

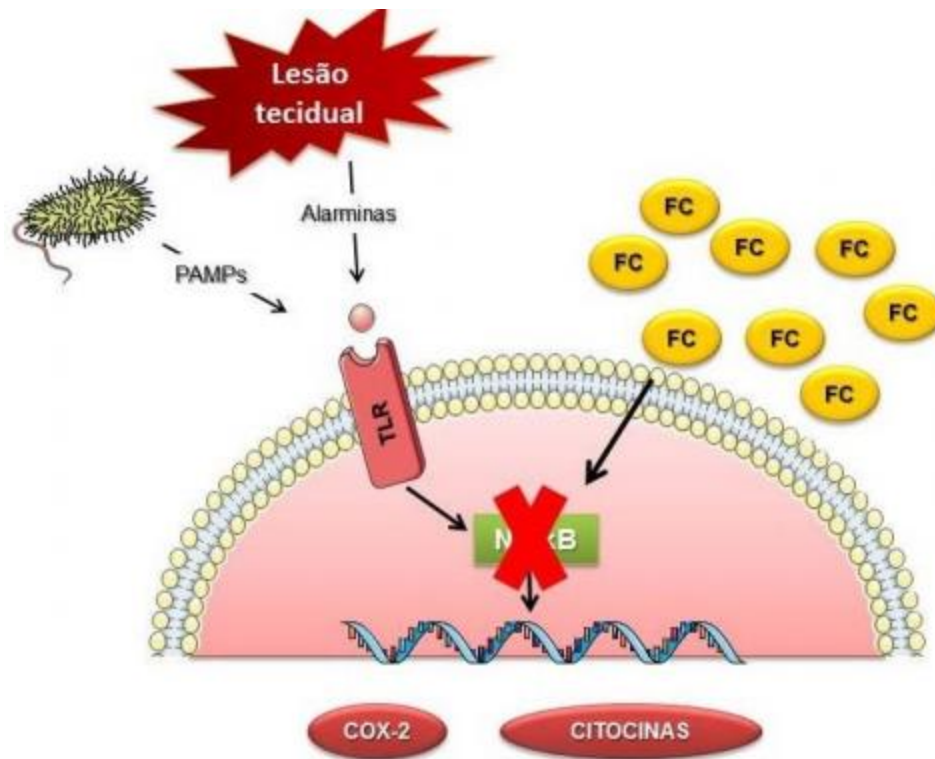


Figura 4. La acción de FC (factores de crecimiento) presente en PRP en la modulación de la respuesta inflamatoria y la inhibición de NF-κB (Factor nuclear Kappa-B). (Segabinazzi 2016).

Además, el PRP aún aumenta los niveles de lipoxinas A4 (LPX4) y RANTES (reguladores de activación de células T expresadas y secretas) (El-Sharkawy et al. 2007) LPX4 son las moléculas lipídicas del ácido araquidónico y actúan en la modulación de la reacción inflamatoria, disminuyendo la quimiotracción de neutrófilos (Bannenberg et al. 2005). ~~Los ya los~~ RANTES, una quimiocina expresada principalmente en células T, pero que también se sintetizan en los gránulos α de las plaquetas (Holme et al. 1998) y pueden tener un efecto beneficioso sobre el control de la inflamación, ~~debido a que~~ debido a que inhiben la liberación de histamina por basófilos (Alam et al. 1992); que conduce a la reducción del proceso inflamatorio y la reparación de tejidos (El-Sharkawy et al. 2007).

Estudios

Dos estudios para el año 2014 sobre el uso de plasma rico en plaquetas en la modulación de la respuesta inflamatoria uterina en yeguas resistentes o susceptibles a endometritis persistente inducida por reproducción. En el estudio N° 1 con un tamaño de muestra de N=23 yeguas, entre ellas 15 resistentes y 8 susceptibles a endometritis persistente inducida por reproducción (Reghini et al. 2014) Tratadas con infusión intrauterina de 20 ml de PRP 4 horas después de la IA. Se realizaron revisiones a las 24 h después de la IA con semen fresco de acumulación de líquido intrauterino, porcentaje de neutrófilos y óxido nítrico. En yeguas resistentes a endometritis persistente inducida por reproducción no se observaron diferencias ($p > 0.05$) en la acumulación de líquido intrauterino ni concentraciones de óxido nítrico en los ciclos tratados y de control, pero se observó una disminución significativa ($p < 0.05$) en el porcentaje de neutrófilos polimorfonucleares. En yeguas susceptibles se observó una disminución significativa ($p < 0.05$) después del tratamiento con PRP en PMN, concentraciones de óxido nítrico y acumulación de líquido intrauterino, siendo respuestas positivas en el uso de PRP en yeguas susceptibles a endometritis inducida por reproducción. En el estudio N° 2 con N=16 yeguas estériles durante más de 2 años (Metcalf 2014) susceptibles a PMIE se realizaron dos ciclos uno sin tratar y otro tratado con infusión de 2-3 ml de PRP llevado a volumen de 10 ml con PPP. En el seguimiento de acumulación de líquido intrauterino 24 horas después de la inseminación artificial se observó acumulación en un 22% del ciclo tratado vs 100% del ciclo sin tratar, siendo el tratado menor $p=0.0001$. En las yeguas tratadas con PRP las tasas de preñez fueron significativamente mayor 67% vs 19%.

En otro estudio para el año 2017 con N= 13 yeguas susceptibles a endometritis persistente inducida por reproducción las yeguas se encontraban con cultivo uterino negativo, citología

negativa y sin acumulación de líquido intrauterino (Segabinazzi et al. 2017). Se utilizaron tres ciclos de las yeguas seleccionadas al azar yeguas del grupo control y tratados; para el tratamiento pre-IA se infundieron 20 ml de PRP 24 horas antes y para el post-IA 20 ml 4 horas después. La significancia de los resultados se fijó en $P \leq 0.05$ y P entre 0.05 0.1 tendencia estadística. Los seguimientos de citología exfoliativa, ultrasonografía se realizaron 24 h antes y después de la IA, la biopsia 24 h después. No había presencia de líquido intrauterino antes de la IA en ningún ciclo, así mismo no se observaron diferencias significativas ($P > 0.05$) en presencia de líquido después de la IA entre los ciclos (Control, pre y post IA). Se observó aumento significativo ($P < 0.05$) en neutrófilos polimorfonucleares en todos los ciclos 24 h después de la IA, pero en los grupos tratados se encontraron células (PMN) reducidos ($P < 0.05$) en citología y puntuación inflamatoria. Las yeguas que fueron clasificadas como positivas para endometritis fueron menos ($P < 0.05$) en ambos grupos tratados respecto al grupo control. [En inmunohistoquímica](#) [En inmunohistoquímica](#) de COX-2 se observaron células cox-2 positivas ($P < 0.05$) en el grupo de control respecto a los grupos tratados. En este estudio no se encontraron diferencias en la acumulación de líquido después de la inseminación artificial, pero disminución en neutrófilos polimorfonucleares, baja en el número de yeguas clasificadas como positivas para endometritis y menor expresión de COX-2.

En el año 2021 se encuentran 2 estudios en el estudio N° 1 se utilizaron N=18 yeguas normales con antecedentes de un ciclo fallido de IA con semen congelado (Pasch, Schmidt, and King 2021) Se realizó cultivo de endometrio prenupcial en 3/18 yeguas antes del primer ciclo y 2/18 yeguas antes del segundo ciclo también citología, siendo negativas para el cultivo y citología. Fueron inseminadas con semen del mismo semental que se había utilizado en el ciclo fallido. Se realizaron infusiones con 15 ml de PRP autólogo y plasma (6ml de PRP + 9 ml de PPP) 44 horas antes de la IA. Se hizo seguimiento ultrasonografico 4 y 6 horas después de la IA. Hubo

intervenciones farmacológicas según la acumulación de líquido a nivel uterino, ya que 14 de las yeguas para gestación y 4 como donantes de embriones. Se tomaron datos de ecogenicidad calificándolo en escala de 1-4, siendo 4 fluido anecoico y 1 ecogénico. De acuerdo a los seguimientos se pudo observar que después de la inseminación artificial en el primer ciclo sin plasma rico en plaquetas y plasma 50% de las yeguas sin líquido vs el ciclo de plasma rico en plaquetas y plasma 67% de las yeguas sin líquido.

En el estudio N° 2 con N= 12 yeguas susceptibles a endometritis persistente inducida por reproducción fueron seleccionadas aleatoriamente para recibir infusiones (tres ciclos) de PRP o PPP pre (-48 h) y post-reproducción (6 y 24 h), y grupo control con solución de Ringer Lactato (Segabinazzi et al. 2021) De acuerdo a los seguimientos ultrasonograficos realizados la acumulación de líquido intrauterino se redujo hasta 96 h después de la reproducción en yeguas con ciclos asignados para recibir PRP en comparación con las yeguas asignadas a los ciclos de control ($p < 0,05$). A las 96 h después de la reproducción las yeguas en el ciclo de control tenían más acumulación de líquido intrauterino que las yeguas tratadas con PRP ($p = 0,043$). En las citologías se observó que el PRP redujo ($p < 0,0001$) el número de PMN en 24 y 72 h, así como a tendido ($p = 0,08$) para reducir a las 48 h después de la reproducción en comparación con puntos de tiempo similares en los ciclos asignados al control. En las biopsias endometriales tanto el PRP como el PPP redujeron el número de PMN a 6 ($p = 0,001$) y 24 h ($p < 0,0001$) post-reproducción. Concentraciones de citocinas en líquido uterino se observó concentraciones de IL1 β aumentadas 6 h después de la reproducción en todos los grupos ($p < 0,05$) y los ciclos tratados con PRP tuvieron menor IL1 β e IL6 a las 24 h que los ciclos controlados ($p < 0,05$) mayores concentraciones de CXCL8 después de la reproducción (6 y 24 h) en yeguas asignadas a ciclos de control en comparación con las asignadas a PRP ($p < 0,05$). No hubo cambios en las concentraciones de IL10

en el líquido uterino a lo largo del tiempo o el tratamiento ($p > 0.05$). La recuperación de embriones fue mayor en los ciclos asignados al PRP (83%) en comparación con los ciclos asignados al control (33%) ($p = 0.0361$).

Conclusión

La endometritis es una de las causas más frecuentes de subfertilidad en yeguas. Un 10-15% son susceptibles a endometritis persistente inducida por reproducción (PBIE), estas presentan una respuesta inmune deficiente y mecanismos físicos defectuosos. Las alteraciones en producción de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias son significativas; teniendo producción elevada de citocinas proinflamatorias y baja en antiinflamatorias, asimismo la alteración de la contractibilidad miometrial mediada por la producción de ON que induce relajación del músculo liso. Estos aspectos contribuyen a la inmunopatogénesis de la endometritis persistente inducida por reproducción. Las yeguas con PBIE presentan mayores probabilidades de presentar infecciones secundarias por agentes patógenos ya sean bacterianos o fúngicos. Existen terapias tradicionales como el uso agente ecbólicos, glucocorticoides, lavados uterinos combinados con antibióticos u otros, etc. Del mismo modo terapias alternativas como el plasma rico en plaquetas que modula la respuesta inflamatoria uterina, disminuyendo la presencia de neutrófilos polimorfonucleares, acumulación de líquido intrauterino y expresión de COX-2, ~~2~~ también ~~la~~ regulación en la expresión de citocinas proinflamatorias e iNos.

En la actualidad, el uso plasma rico en plaquetas (PRP) ha ido creciendo paulatinamente en las diferentes áreas de la medicina veterinaria, principalmente en equinos de deporte, para tratamientos de tendinopatias y desmitis, ~~;~~ también en el área de reproducción en casos de endometritis en yeguas. Esta revisión copila estudios en el que utilizan Plasma Rico en Plaquetas (PRP) como modulador de la respuesta inflamatoria uterina después de la reproducción. ~~.~~ A pesar

de tener respuestas positivas en la administración intrauterina de PRP en los diferentes casos, no hay un número considerable de estudios con protocolos estándar de preparación y tiempos de administración del mismo, limitando el desarrollo de comparaciones entre estos. Por ende, se hace necesario ampliar los estudios relacionados con el uso de PRP en endometritis.

Referencias Bibliográficas

- Abel, Margaret H., and D. T. Baird. 1980. "The Effect of 17β -Estradiol and Progesterone on Prostaglandin Production by Human Endometrium Maintained in Organ Culture." *Endocrinology* 106(5):1599–1606. doi: 10.1210/endo-106-5-1599.
- Alam, R., P. A. Forsythe, M. A. Lett-Brown, and J. A. Grant. 1992. "Interleukin-8 and RANTES Inhibit Basophil Histamine Release Induced with Monocyte Chemotactic and Activating Factor/Monocyte Chemoattractant Peptide-1 and Histamine Releasing Factor." *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 7(4):427–33. doi: 10.1165/ajrcmb/7.4.427.
- Alghamdi, Abdorrahman S., Douglas N. Foster, Cathy S. Carlson, and Mats H. T. Troedsson. 2005. "Nitric Oxide Levels and Nitric Oxide Synthase Expression in Uterine Samples from Mares Susceptible and Resistant to Persistent Breeding-Induced Endometritis." *American Journal of Reproductive Immunology* 53(5):230–37. doi: 10.1111/j.1600-0897.2005.00270.x.
- Alvarenga, Marco Antonio, Marcio Teoro do Carmo, Lorenzo Garrido Segabinazzi, Mydian Daroz Guastali, Leandro Maia, and Fernanda Cruz Landim- Alvarenga. 2016. "Feasibility and Safety of Endometrial Injection of Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Mares." *Journal of Equine Veterinary Science* 42:12–18. doi: 10.1016/j.jevs.2016.03.002.

- Alves, Rubina, and Ramon Grimalt. 2018. "A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification." *Skin Appendage Disorders* 4(1):18–24.
- Annandale, A., R. M. Stroehle, M. L. Schulman, K. P. Sibeko-Matjila, G. T. Fosgate, J. Handler, D. C. Vemming, and S. J. Clift. 2018. "Influence of Cycle Stage, Age and Endometrial Biopsy Score on Oxytocin Receptor Distribution and Gene Expression in the Cervix and Uterus of Non-Pregnant Mares." *Theriogenology* 120. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.07.013.
- Arend, W. P., and C. J. Guthridge. 2000. "Biological Role of Interleukin 1 Receptor Antagonist Isoforms." in *Annals of the Rheumatic Diseases*. Vol. 59.
- Argüelles, D., J. U. Carmona, F. Climent, E. Muñoz, and M. Prades. 2008. "Autologous Platelet Concentrates as a Treatment for Musculoskeletal Lesions in Five Horses." *Veterinary Record* 162(7). doi: 10.1136/vr.162.7.208.
- Bain, A. M. 1966. "The Rôle of Infection in Infertility in the Thoroughbred Mare." *The Veterinary Record* 78(5):168–73. doi: 10.1136/vr.78.5.168.
- Bannenberg, Gerard L., Nan Chiang, Amiram Ariel, Makoto Arita, Eric Tjonahen, Katherine H. Gotlinger, Song Hong, and Charles N. Serhan. 2005. "Molecular Circuits of Resolution: Formation and Actions of Resolvins and Protectins." *The Journal of Immunology* 174(7):4345–55. doi: 10.4049/jimmunol.174.7.4345.
- Beltaire, K. A., S. H. Cheong, and M. A. Coutinho da Silva. 2012. "Retrospective Study on Equine Uterine Fungal Isolates and Antifungal Susceptibility Patterns (1999-2011)." *Equine Veterinary Journal* 44(SUPPL. 43):84–87. doi: 10.1111/j.2042-3306.2012.00608.x.

- Bendinelli, Paola, Emanuela Matteucci, Giada Dogliotti, Massimiliano M. Corsi, Giuseppe Banfi, Paola Maroni, and Maria Alfonsina Desiderio. 2010. "Molecular Basis of Anti-Inflammatory Action of Platelet-Rich Plasma on Human Chondrocytes: Mechanisms of NF- κ B Inhibition via HGF." *Journal of Cellular Physiology* 225(3). doi: 10.1002/jcp.22274.
- Boerboom, Derek, Kristy A. Brown, Denis Vaillancourt, Pierre Poitras, Alan K. Goff, Kikuko Watanabe, Monique Doré, and Jean Sirois. 2004. "Expression of Key Prostaglandin Synthases in Equine Endometrium during Late Diestrus and Early Pregnancy." *Biology of Reproduction* 70(2). doi: 10.1095/biolreprod.103.020800.
- Bohn, Andrea A., Ryan A. Ferris, and Patrick M. Mccue. 2014. "Comparison of Equine Endometrial Cytology Samples Collected with Uterine Swab, Uterine Brush, and Low-Volume Lavage from Healthy Mares." *Veterinary Clinical Pathology* 43(4):594–600. doi: 10.1111/vcp.12194.
- Bonizzi, Giuseppina, Magali Bebien, Dennis C. Otero, Kirsten E. Johnson-Vroom, Yixue Cao, Don Vu, Anil G. Jegga, Bruce J. Aronow, Gourisankar Ghosh, Robert C. Rickert, and Michael Karin. 2004. "Activation of IKK α Target Genes Depends on Recognition of Specific κ B Binding Sites by RelB:P52 Dimers." *EMBO Journal* 23(21). doi: 10.1038/sj.emboj.7600391.
- Brendemuehl, J. P. 2002. "Effect of Oxytocin and Cloprostenol on Luteal Formation, Function and Pregnancy Rates in Mares." Pp. 623–26 in *Theriogenology*. Vol. 58.
- Brinkmann, Volker, Ulrike Reichard, Christian Goosmann, Beatrix Fauler, Yvonne Uhlemann, David S. Weiss, Yvette Weinrauch, and Arturo Zychlinsky. 2004. "Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria." *Science* 303(5663). doi: 10.1126/science.1092385.

- Brinsko, S. P., S. .. Rigby, D. D. Varner, and T. L. Blanchard. 2003. "A Practical Method for Recognizing Mares Susceptible to Post-Breeding Endometritis." in *Proceeding of the 49th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*.
- Bucca, S., A. Carli, T. Buckley, G. Dolci, and U. Fogarty. 2008. "The Use of Dexamethasone Administered to Mares at Breeding Time in the Modulation of Persistent Mating Induced Endometritis." *Theriogenology* 70(7):1093–1100. doi: 10.1016/j.theriogenology.2008.06.029.
- Buczowska, Justyna, Roland Kozdrowski, Marcin Nowak, and Monika Sikora. 2016. "Relationship between Uterine Biopsy Score, Endometrial Infection and Inflammation in the Mare." *Tierärztliche Praxis Ausgabe G: Grosstiere - Nutztiere* 44(3). doi: 10.15653/TPG-150581.
- Van Buul, Gerben M., Wendy L. M. Koevoet, Nicole Kops, P. Koen Bos, Jan A. N. Verhaar, Harrie Weinans, Monique R. Bernsen, and Gerjo J. V. M. Van Osch. 2011. "Platelet-Rich Plasma Releasate Inhibits Inflammatory Processes in Osteoarthritic Chondrocytes." *American Journal of Sports Medicine* 39(11). doi: 10.1177/0363546511419278.
- Canisso, Igor F., and Marco A. Coutinho Da Silva. 2015. "Bacterial Endometritis." Pp. 683–88 in *Robinson's Current Therapy in Equine Medicine: Seventh Edition*. Elsevier Inc.
- Canisso, Igor F., Lorenzo G. T. M. Segabinazzi, and Carleigh E. Fedorka. 2020. "Persistent Breeding-Induced Endometritis in Mares - a Multifaceted Challenge: From Clinical Aspects to Immunopathogenesis and Pathobiology." *International Journal of Molecular Sciences* 21(4).
- Canisso, Igor F., Jamie Stewart, and Marco A. Coutinho da Silva. 2016. "Endometritis:

Managing Persistent Post-Breeding Endometritis.” *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 32(3):465–80. doi: 10.1016/J.CVEQ.2016.08.004.

Carmona, J. U., D. Argüelles, F. Climent, and M. Prades. 2007. “Autologous Platelet Concentrates as a Treatment of Horses with Osteoarthritis: A Preliminary Pilot Clinical Study.” *Journal of Equine Veterinary Science* 27(4):167–70. doi: 10.1016/j.jevs.2007.02.007.

Carnevale, E. M., R. J. Ramirez, E. L. Squires, M. A. Alvarenga, D. K. Vanderwall, and P. M. McCue. 2000. “Factors Affecting Pregnancy Rates and Early Embryonic Death after Equine Embryo Transfer.” *Theriogenology* 54(6):965–79. doi: 10.1016/S0093-691X(00)00405-2.

Cassatella, Marco A., Lucia Meda, Sara Gasperini, Federica Calzetti, and Stefano Bonora. 1994. “Interleukin 10 (IL-10) Upregulates IL-1 Receptor Antagonist Production from Lipopolysaccharide-Stimulated Human Polymorphonuclear Leukocytes by Delaying mRNA Degradation.” *Journal of Experimental Medicine* 179(5):1695–99. doi: 10.1084/jem.179.5.1695.

Chandrasekharan, N. V., and Daniel L. Simmons. 2004. “The Cyclooxygenases.” *Genome Biology* 5(9).

Chicharro-Alcántara, Deborah, Mónica Rubio-Zaragoza, Elena Damiá-Giménez, José M. Carrillo-Poveda, Belén Cuervo-Serrato, Pau Peláez-Gorrea, and Joaquín J. Sopena-Juncosa. 2018. “Platelet Rich Plasma: New Insights for Cutaneous Wound Healing Management.” *Journal of Functional Biomaterials* 9(1).

Chow, Jesse C., Donna W. Young, Douglas T. Golenbock, William J. Christ, and Fabian Gusovsky. 1999. “Toll-like Receptor-4 Mediates Lipopolysaccharide-Induced Signal

- Transduction.” *Journal of Biological Chemistry* 274(16). doi: 10.1074/jbc.274.16.10689.
- Christoffersen, M., and M. H. T. Troedsson. 2017a. “Inflammation and Fertility in the Mare.” *Reproduction in Domestic Animals* 52.
- Christoffersen, M., and M. H. T. Troedsson. 2017b. “Inflammation and Fertility in the Mare.” *Reproduction in Domestic Animals* 52:14–20.
- Christoffersen, M., E. M. Woodward, A. M. Bojesen, M. R. Petersen, E. L. Squires, H. Lehn-Jensen, and M. H. T. Troedsson. 2012. “Effect of Immunomodulatory Therapy on the Endometrial Inflammatory Response to Induced Infectious Endometritis in Susceptible Mares.” *Theriogenology* 78(5). doi: 10.1016/j.theriogenology.2012.04.016.
- Christoffersen, Mette, Elizabeth Woodward, Anders M. Bojesen, Stine Jacobsen, Morten R. Petersen, Mats H. T. Troedsson, and Henrik Lehn-Jensen. 2012. “Inflammatory Responses to Induced Infectious Endometritis in Mares Resistant or Susceptible to Persistent Endometritis.” *BMC Veterinary Research* 8. doi: 10.1186/1746-6148-8-41.
- Cocchia, Natascia, Orlando Paciello, Luigi Auletta, Valeria Uccello, Laura Silvestro, Karina Mallardo, Gerardo Paraggio, and Maria Pia Pasolini. 2012. “Comparison of the Cytobrush, Cottonswab, and Low-Volume Uterine Flush Techniques to Evaluate Endometrial Cytology for Diagnosing Endometritis in Chronically Infertile Mares.” *Theriogenology* 77(1):89–98. doi: 10.1016/j.theriogenology.2011.07.020.
- Conde Montero, E., M. E. Fernández Santos, and R. Suárez Fernández. 2015. “Platelet-Rich Plasma: Applications in Dermatology.” *Actas Dermo-Sifiliograficas* 106(2):104–11.
- Couper, Kevin N., Daniel G. Blount, and Eleanor M. Riley. 2008. “IL-10: The Master Regulator

of Immunity to Infection.” *The Journal of Immunology* 180(9):5771–77. doi:
10.4049/jimmunol.180.9.5771.

Van De Craen, M., W. Declercq, I. Van Den Brande, W. Fiers, and P. Vandenabeele. 1999. “The Proteolytic Procaspase Activation Network: An in Vitro Analysis.” *Cell Death and Differentiation* 6(11):1117–24. doi: 10.1038/sj.cdd.4400589.

Cronin, James G., Matthew L. Turner, Leopold Goetze, Clare E. Bryant, and I. Martin Sheldon. 2012. “Toll-like Receptor 4 and MYD88-Dependent Signaling Mechanisms of the Innate Immune System Are Essential for the Response to Lipopolysaccharide by Epithelial and Stromal Cells of the Bovine Endometrium.” *Biology of Reproduction* 86(2). doi:
10.1095/biolreprod.111.092718.

Dascanio, J. J., C. Schweizer, and W. B. Ley. 2001. “Equine Fungal Endometritis.” *Equine Veterinary Education* 13(6). doi: 10.1111/j.2042-3292.2001.tb00122.x.

Dascanio, John J. 2009. “How and When to Treat Endometritis With Systemic or Local Antibiotics.” *Clinical Theriogenology* 1.

Doré, M., and J. Sirois. 1996. “Regulation of P-Selectin Expression by Inflammatory Mediators in Canine Jugular Endothelial Cells.” *Veterinary Pathology* 33(6). doi:
10.1177/030098589603300605.

Dripps, D. J., B. J. Brandhuber, R. C. Thompson, and S. P. Eisenberg. 1991. “Interleukin-1 (IL-1) Receptor Antagonist Binds to the 80-KDa IL-1 Receptor but Does Not Initiate IL-1 Signal Transduction.” *Journal of Biological Chemistry* 266(16):10331–36. doi:
10.1016/s0021-9258(18)99230-6.

El-Sharkawy, Hesham, Alpdogan Kantarci, Jennifer Deady, Hatice Hasturk, Hongsheng Liu, Mohammad Alshahat, and Thomas E. Van Dyke. 2007. "Platelet-Rich Plasma: Growth Factors and Pro- and Anti-Inflammatory Properties." *Journal of Periodontology* 78(4). doi: 10.1902/jop.2007.060302.

Etulain, Julia, Hebe A. Mena, Roberto P. Meiss, Gustavo Frechtel, Susana Gutt, Soledad Negrotto, and Mirta Schattner. 2018. "An Optimised Protocol for Platelet-Rich Plasma Preparation to Improve Its Angiogenic and Regenerative Properties." *Scientific Reports* 8(1). doi: 10.1038/s41598-018-19419-6.

Farage, Miranda A., Kenneth W. Miller, and G. Frank Gerberick. 2011. "Innate Immunity in the Lower Female Mucosal Tract." *Journal of Steroids & Hormonal Science* 02(02). doi: 10.4172/2157-7536.1000106.

Fedoraka, C. E., K. E. Scoggin, E. M. Woodward, E. L. Squires, B. A. Ball, and M. H. T. Troedsson. 2017. "The Effect of Select Seminal Plasma Proteins on Endometrial mRNA Cytokine Expression in Mares Susceptible to Persistent Mating-Induced Endometritis." *Reproduction in Domestic Animals* 52(1). doi: 10.1111/rda.12813.

Ferris, R. A., A. Bohn, and P. M. McCue. 2015. "Equine Endometrial Cytology: Collection Techniques and Interpretation." *Equine Veterinary Education* 27(6):316–22.

Ferris, Ryan A. 2016. "Endometritis: Diagnostic Tools for Infectious Endometritis." *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice* 32(3).

Ferris, Ryan A., David D. Frisbie, and Patrick M. McCue. 2014. "Use of Mesenchymal Stem Cells or Autologous Conditioned Serum to Modulate the Inflammatory Response to Spermatozoa in Mares." *Theriogenology* 82(1):36–42. doi:

10.1016/J.THERIOGENOLOGY.2014.02.015.

Fiorentino, D. F., A. Zlotnik, T. R. Mosmann, M. Howard, and A. O'Garra. 1991. "IL-10 Inhibits Cytokine Production by Activated Macrophages." *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 147(11).

Förstermann, Ulrich, and William C. Sessa. 2012. "Nitric Oxide Synthases: Regulation and Function." *European Heart Journal* 33(7).

Frisbie, David D., Christopher E. Kawcak, Natasha M. Werpy, Richard D. Park, and C. Wayne McIlwraith. 2007. "Clinical, Biochemical, and Histologic Effects of Intra-Articular Administration of Autologous Conditioned Serum in Horses with Experimentally Induced Osteoarthritis." *American Journal of Veterinary Research* 68(3):290–96. doi: 10.2460/ajvr.68.3.290.

Friso, Aime M., Lorenzo G. T. M. Segabinazzi, Marina Cyrino, Sebastian B. Correia, Camila P. Freitas-Dell'Aqua, Marcio Teoro do Carmo, José Antonio Dell'Aqua, J. Miró, Frederico O. Papa, and Marco Antonio Alvarenga. 2019. "Periovarian Administration of Firocoxib Did Not Alter Ovulation Rates and Mitigated Post-Breeding Inflammatory Response in Mares." *Theriogenology* 138. doi: 10.1016/j.theriogenology.2019.06.045.

Fuchs, Tobias A., Ulrike Abed, Christian Goosmann, Robert Hurwitz, Ilka Schulze, Volker Wahn, Yvette Weinrauch, Volker Brinkmann, and Arturo Zychlinsky. 2007. "Novel Cell Death Program Leads to Neutrophil Extracellular Traps." *Journal of Cell Biology* 176(2):231–41. doi: 10.1083/jcb.200606027.

Fumuso, E., M. T. Carmo, M. F. Herrera, S. E. Cantatore, F. C. Landim, D. Lombardo, A. E. Felipe, J. J. Rosatti, C. Redolatti, and M. A. Alvarenga. 2014. "Smooth Muscle Actin and

Collagen Immunohistochemical Evaluation in the Endometrium of Mares Treated with Bone Marrow Stem Cells.” *Journal of Equine Veterinary Science* 34(1):155. doi: 10.1016/J.JEVS.2013.10.109.

Garcia-Romo, Gina S., Simone Caielli, Barbara Vega, John Connolly, Florence Allantaz, Zhaohui Xu, Marilyn Punaro, Jeanine Baisch, Cristiana Guiducci, Robert L. Coffman, Franck J. Barrat, Jacques Banchereau, and Virginia Pascual. 2011. “Netting Neutrophils Are Major Inducers of Type I IFN Production in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus.” *Science Translational Medicine* 3(73). doi: 10.1126/scitranslmed.3001201.

Georg, Rindermann, Cislakova Maria, Arndt Gisela, and Carstanjen Bianca. 2010a. “Autologous Conditioned Plasma as Therapy of Tendon and Ligament Lesions in Seven Horses.” *Journal of Veterinary Science* 11(1). doi: 10.4142/jvs.2010.11.2.173.

Georg, Rindermann, Cislakova Maria, Arndt Gisela, and Carstanjen Bianca. 2010b. “Autologous Conditioned Plasma as Therapy of Tendon and Ligament Lesions in Seven Horses.” *Journal of Veterinary Science* 11(1):173–75. doi: 10.4142/jvs.2010.11.2.173.

Ghosh, Sankar, and Matthew S. Hayden. 2008. “New Regulators of NF- κ B in Inflammation.” *Nature Reviews Immunology* 8(11):837–48.

Girling, Jane E., and Mark P. Hedger. 2007. “Toll-like Receptors in the Gonads and Reproductive Tract: Emerging Roles in Reproductive Physiology and Pathology.” *Immunology and Cell Biology* 85(6).

Gohda, Jin, Takayuki Matsumura, and Jun-ichiro Inoue. 2004. “Cutting Edge: TNFR-Associated Factor (TRAF) 6 Is Essential for MyD88-Dependent Pathway but Not Toll/IL-1 Receptor Domain-Containing Adaptor-Inducing IFN- β (TRIF)-Dependent Pathway in TLR

Signaling.” *The Journal of Immunology* 173(5). doi: 10.4049/jimmunol.173.5.2913.

Griscavage, Jeanette M., Sherwin Wilk, and Louis J. Ignarro. 1996. “Inhibitors of the Proteasome Pathway Interfere with Induction of Nitric Oxide Synthase in Macrophages by Blocking Activation of Transcription Factor NF-KB.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93(8). doi: 10.1073/pnas.93.8.3308.

Grossman, Tamar R., Lisa A. Hettrick, Robert B. Johnson, Gene Hung, Raechel Peralta, Andrew Watt, Scott P. Henry, Peter Adamson, Brett P. Monia, and Michael L. McCaleb. 2016. “Inhibition of the Alternative Complement Pathway by Antisense Oligonucleotides Targeting Complement Factor B Improves Lupus Nephritis in Mice.” *Immunobiology* 221(6):701–8. doi: 10.1016/j.imbio.2015.08.001.

Hessel, L. N., G. Bosch, P. R. van Weeren, and J. C. Ionita. 2015. “Equine Autologous Platelet Concentrates: A Comparative Study between Different Available Systems.” *Equine Veterinary Journal* 47(3):319–25. doi: 10.1111/evj.12288.

Hoffmann, Christine, Fuller W. Bazer, Jörg Klug, W. R. Allen, Heike Aupperle, Christin Ellenberger, and Heinz Adolf Schoon. 2003. “Morpho-Functional Studies Regarding the Pathogenesis of the Equine Endometrosis with Special Emphasis on Uterine Secretions - Preliminary Results.” in *Pferdeheilkunde*. Vol. 19.

Holme, Pål André, Fredrik Müller, Nils Olav Solum, Frank Brosstad, Stig S. Frøland, and Pål Aukrust. 1998. “Enhanced Activation of Platelets with Abnormal Release of RANTES in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection.” *The FASEB Journal* 12(1):79–89. doi: 10.1096/fsb2fasebj.12.1.79.

Janeway, Charles A., and Ruslan Medzhitov. 2002. “Innate Immune Recognition.” *Annual*

Review of Immunology 20.

Kapoor, Mohit, Johanne Martel-Pelletier, Daniel Lajeunesse, Jean Pierre Pelletier, and Hassan

Fahmi. 2011. "Role of Proinflammatory Cytokines in the Pathophysiology of

Osteoarthritis." *Nature Reviews Rheumatology* 7(1).

Katila, Terttu. 1995. "Onset and Duration of Uterine Inflammatory Response of Mares after

Insemination with Fresh Semen." *Biology of Reproduction* 52(monograph_series1):515–17.

doi: 10.1093/biolreprod/52.monograph_series1.515.

Katila, Terttu. 2016. "Evaluation of Diagnostic Methods in Equine Endometritis." *Reproductive*

Biology 16(3). doi: 10.1016/j.repbio.2016.06.002.

Kawai, Taro, and Shizuo Akira. 2010. "The Role of Pattern-Recognition Receptors in Innate

Immunity: Update on Toll-like Receptors." *Nature Immunology* 11(5).

Khan, Firdous A., Tracey S. Chenier, Coral L. Murrant, Robert A. Foster, Joanne Hewson, and

Elizabeth L. Scholtz. 2017. "Dose-Dependent Inhibition of Uterine Contractility by Nitric

Oxide: A Potential Mechanism Underlying Persistent Breeding-Induced Endometritis in the

Mare." *Theriogenology* 90:59–64. doi: 10.1016/J.THERIOGENOLOGY.2016.11.026.

Kim, Ho Joong, Jin S. Yeom, Yong Gon Koh, Jee Eun Yeo, Kyoung Tak Kang, Young Mi

Kang, Bong Soon Chang, and Choon Ki Lee. 2014. "Anti-Inflammatory Effect of Platelet-

Rich Plasma on Nucleus Pulposus Cells with Response of TNF- α and IL-1." *Journal of*

Orthopaedic Research 32(4):551–56. doi: 10.1002/jor.22532.

Kitaya, Kotaro, and Hisao Yamada. 2011. "Pathophysiological Roles of Chemokines in Human

Reproduction: An Overview." *American Journal of Reproductive Immunology* 65(5).

- Knutti, B., J. F. Pycock, G. C. Van Der Weijden, and U. Küpfer. 2000. "The Influence of Early Postbreeding Uterine Lavage on Pregnancy Rate in Mares with Intrauterine Fluid Accumulations after Breeding." *Equine Veterinary Education* 12(5):267–70. doi: 10.1111/j.2042-3292.2000.tb00056.x.
- Kon, Elizaveta, Bert Mandelbaum, Roberto Buda, Giuseppe Filardo, Marco Delcogliano, Antonio Timoncini, Pier Maria Fornasari, Sandro Giannini, and Maurilio Marcacci. 2011. "Platelet-Rich Plasma Intra-Articular Injection versus Hyaluronic Acid Viscosupplementation as Treatments for Cartilage Pathology: From Early Degeneration to Osteoarthritis." *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery* 27(11). doi: 10.1016/j.arthro.2011.05.011.
- Kotilainen, T., M. Huhtinen, and T. Katila. 1994. "Sperm-Induced Leukocytosis in the Equine Uterus." *Theriogenology* 41(3):629–36. doi: 10.1016/0093-691X(94)90173-G.
- Kozdrowski, Roland, Monika Sikora, Justyna Buczkowska, Marcin Nowak, Andrzej Raś, and Michal Dzieciol. 2015. "Effects of Cycle Stage and Sampling Procedure on Interpretation of Endometrial Cytology in Mares." *Animal Reproduction Science* 154:56–62. doi: 10.1016/j.anireprosci.2015.01.009.
- Lang, Siegmund, Markus Loibl, and Marietta Herrmann. 2018. "Platelet-Rich Plasma in Tissue Engineering: Hype and Hope." *European Surgical Research* 59(3–4):265–75.
- Lawrence, Toby. 2009. "The Nuclear Factor NF-KappaB Pathway in Inflammation." *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 1(6).
- LeBlanc, Michelle M., Joshua Magsig, and Arnold J. Stromberg. 2007. "Use of a Low-Volume Uterine Flush for Diagnosing Endometritis in Chronically Infertile Mares." *Theriogenology*

68(3). doi: 10.1016/j.theriogenology.2007.04.038.

Li, Jing, Yufei Zhao, Yu Gao, Yiping Zhu, G. Reed Holyoak, and Shenming Zeng. 2021.

“Treatments for Endometritis in Mares Caused by *Streptococcus Equi* Subspecies *Zooepidemicus*: A Structured Literature Review.” *Journal of Equine Veterinary Science* 102:103430. doi: 10.1016/J.JEVS.2021.103430.

Linton, J. K., and P. L. Sertich. 2016. “The Impact of Low-Volume Uterine Lavage on

Endometrial Biopsy Classification.” *Theriogenology* 86(4):1004–7. doi: 10.1016/J.THERIOGENOLOGY.2016.03.028.

Lippross, Sebastian, Bjoern Moeller, Holger Haas, Mersedeh Tohidnezhad, Nadine Steubesand,

Christoph Jan Wruck, Bodo Kurz, Andreas Seekamp, Thomas Pufe, and Deike Varoga.

2011. “Intraarticular Injection of Platelet-Rich Plasma Reduces Inflammation in a Pig Model of Rheumatoid Arthritis of the Knee Joint.” *Arthritis and Rheumatism* 63(11):3344–53. doi: 10.1002/art.30547.

Lögters, Tim, Stefan Margraf, Jens Altrichter, Jindrich Cinatl, Steffen Mitzner, Joachim

Windolf, and Martin Scholz. 2009. “The Clinical Value of Neutrophil Extracellular Traps.” *Medical Microbiology and Immunology* 198(4):211–19.

Lu, Yong Chen, Wen Chen Yeh, and Pamela S. Ohashi. 2008. “LPS/TLR4 Signal Transduction

Pathway.” *Cytokine* 42(2).

Maia, Leandro, Maria Verônica de Souza, José Ivo Ribeiro Júnior, Aécio Carlos de Oliveira,

Geraldo Eleno Silveira Alves, Laércio dos Anjos Benjamin, Yamê Fabres Robaina Sancler

Silva, Bruna Mota Zandim, and José do Carmo Lopes Moreira. 2009. “Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Induced Tendinopathy in Horses: Histologic Evaluation.” *Journal of*

Equine Veterinary Science 29(8):618–26. doi: 10.1016/j.jevs.2009.07.001.

Marth, Christina D., Neil D. Young, Lisa Y. Glenton, Drew M. Noden, Glenn F. Browning, and Natali Krekeler. 2015. “Deep Sequencing of the Uterine Immune Response to Bacteria during the Equine Oestrous Cycle.” *BMC Genomics* 16(1). doi: 10.1186/s12864-015-2139-3.

Matsushima, Akemi, Tsuneyasu Kaisho, Paul D. Rennert, Hiroyasu Nakano, Kyoko Kurosawa, Daisuke Uchida, Kiyoshi Takeda, Shizuo Akira, and Mitsuru Matsumoto. 2001. “Essential Role of Nuclear Factor (NF)- κ B-Inducing Kinase and Inhibitor of κ B ($\text{I}\kappa\text{B}$) Kinase α in NF- κ B Activation through Lymphotoxin β Receptor, but Not through Tumor Necrosis Factor Receptor I.” *Journal of Experimental Medicine* 193(5). doi: 10.1084/jem.193.5.631.

Mazzocca, Augustus D., Mary Beth R. McCarthy, Jessica Intravia, Knut Beitzel, John Apostolakos, Mark P. Cote, James Bradley, and Robert A. Arciero. 2013. “An in Vitro Evaluation of the Anti-Inflammatory Effects of Platelet-Rich Plasma, Ketorolac, and Methylprednisolone.” *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery* 29(4):675–83. doi: 10.1016/j.arthro.2012.12.005.

Metcalf, E. S. 2014. “The Effect of Platelet-Rich Plasma (PRP) on Intraluminal Fluid and Pregnancy Rates in Mares Susceptible to Persistent Mating-Induced Endometritis (PMIE).” *Journal of Equine Veterinary Science* 34(1):128. doi: 10.1016/J.JEVS.2013.10.087.

Muir, Sean M., Natalie Reisbig, Michael Baria, Christopher Kaeding, and Alicia L. Bertone. 2019. “The Concentration of Plasma Provides Additional Bioactive Proteins in Platelet and Autologous Protein Solutions.” *American Journal of Sports Medicine* 47(8):1955–63. doi: 10.1177/0363546519849671.

- Nash, D. M., I. M. Sheldon, S. Herath, and E. A. Lane. 2010. "Markers of the Uterine Innate Immune Response of the Mare." *Animal Reproduction Science* 119(1–2). doi: 10.1016/j.anireprosci.2009.11.008.
- Nielsen, Jesper Møller. 2005. "Endometritis in the Mare: A Diagnostic Study Comparing Cultures from Swab and Biopsy." Pp. 510–18 in *Theriogenology*. Vol. 64.
- Nielsen, Jesper Møller, Frederik Høgsberg Nielsen, and Morten Rønn Petersen. 2012. "Diagnosis of Equine Endometritis - Microbiology, Cytology and Histology of Endometrial Biopsies and the Correlation to Fertility." *Pferdeheilkunde* 28(1):8–13. doi: 10.21836/pem20120102.
- Nielsen, Jesper Møller, Mats H. Troedsson, Morten Rønn Pedersen, Anders Miki Bojesen, Henrik Lehn-Jensen, and Walter W. Zent. 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. doi: 10.1016/j.jevs.2009.11.006.
- Novack, Deborah Veis, Li Yin, Amanda Hagen-Stapleton, Robert D. Schreiber, David V. Goeddel, F. Patrick Ross, and Steven L. Teitelbaum. 2003. "The I κ B Function of NF- κ B2 P100 Controls Stimulated Osteoclastogenesis." *Journal of Experimental Medicine* 198(5). doi: 10.1084/jem.20030116.
- Opal, Steven M., and Vera A. DePalo. 2000. "Anti-Inflammatory Cytokines." *Chest* 117(4). doi: 10.1378/chest.117.4.1162.
- Overbeck, W., T. S. Witte, and W. Heuwieser. 2011. "Comparison of Three Diagnostic Methods to Identify Subclinical Endometritis in Mares." *Theriogenology* 75(7). doi: 10.1016/j.theriogenology.2010.12.002.

- Palm, F., I. Walter, S. Budik, J. Kolodziejek, N. Nowotny, and C. Aurich. 2008. "Influence of Different Semen Extenders and Seminal Plasma on PMN Migration and on Expression of IL-1 β , IL-6, TNF- α and COX-2 MRNA in the Equine Endometrium." *Theriogenology* 70(5):843–51. doi: 10.1016/j.theriogenology.2008.04.054.
- Papa, Frederico O., Cely M. Melo, Gabriel A. Monteiro, Patricia M. Papa, Priscilla N. Guasti, Rosiara Rosária D. Maziero, Ana Augusta P. Derussi, Luis Carlos O. Magalhães, José Carlos Martin, and Ian Martin. 2014. "Equine Perineal and Vulvar Conformation Correction Using a Modification of Pouret's Technique." *Journal of Equine Veterinary Science* 34(3):459–64. doi: 10.1016/J.JEVS.2013.07.019.
- Pasch, Lauren, Andrew Schmidt, and William King. 2021. "Clinical Observations After Prebreeding Intrauterine Plasma Infusion in 18 Mares Inseminated With Thawed Frozen Semen." *Journal of Equine Veterinary Science* 99:103389. doi: 10.1016/J.JEVS.2021.103389.
- Penrod, Leah V., Ronald E. Allen, Michelle L. Rhoads, Sean W. Limesand, and Mark J. Arns. 2013. "Oxytocin Stimulated Release of PGF2 α and Its Inhibition by a Cyclooxygenase Inhibitor and an Oxytocin Receptor Antagonist from Equine Endometrial Cultures." *Animal Reproduction Science* 139(1–4). doi: 10.1016/j.anireprosci.2013.04.010.
- Pereira, Roberta Carneiro da Fontoura, Flávio Desessards De La Côte, Karin Erica Brass, Marcos da Silva Azevedo, Miguel Gallio, Camila Cantarelli, Stefano Leite Dau, Alfredo Skrebsky Cezar, and Maria Andréia Inkelmann. 2019. "Evaluation of Three Methods of Platelet-Rich Plasma for Treatment of Equine Distal Limb Skin Wounds." *Journal of Equine Veterinary Science* 72. doi: 10.1016/j.jevs.2017.10.009.

Perkins, N. D. 2006. “Post-Translational Modifications Regulating the Activity and Function of the Nuclear Factor Kappa B Pathway.” *Oncogene* 25(51):6717–30.

Piedra, Silvia E. Castro, and Karla A. Arias Varela. 2020. “Actualización En Plasma Rico En Plaquetas.” *Acta Médica Costarricense* 61(4). doi: 10.51481/amc.v61i4.1044.

Reghini, M. F. S., M. C. C. Bussiere, C. Ramires Neto, M. M. B. Castro-Chaves, H. L. Resende, E. Fioratti, M. C. Farras, and M. A. Alvarenga. 2014. “Effect of Use of Platelet Rich Plasma on Post-Breeding Uterine Inflammatory Response of Mares.” *Journal of Equine Veterinary Science* 34(1):127. doi: 10.1016/J.JEVS.2013.10.086.

Reghini, Maria Fernanda S., Carlos Ramires Neto, Lorenzo G. Segabinazzi, Maria Manoela B. Castro Chaves, Camila de Paula F. Dell’Aqua, Maria Clara C. Bussiere, José Antonio Dell’Aqua, Frederico O. Papa, and Marco Antonio Alvarenga. 2016. “Inflammatory Response in Chronic Degenerative Endometritis Mares Treated with Platelet-Rich Plasma.” *Theriogenology* 86(2):516–22. doi: 10.1016/J.THERIOGENOLOGY.2016.01.029.

Riddle, W. T., M. M. LeBlanc, and A. J. Stromberg. 2007. “Relationships between Uterine Culture, Cytology and Pregnancy Rates in a Thoroughbred Practice.” *Theriogenology* 68(3). doi: 10.1016/j.theriogenology.2007.05.050.

Rink, B. Elisabeth, Teresa Beyer, Hilari M. French, Elaine Watson, Christine Aurich, and F. Xavier Donadeu. 2018. “The Fate of Autologous Endometrial Mesenchymal Stromal Cells after Application in the Healthy Equine Uterus.” *Stem Cells and Development* 27(15). doi: 10.1089/scd.2018.0056.

Robertson, Sarah A., Peck Yin Chin, Joseph G. Femia, and Hannah M. Brown. 2018. “Embryotoxic Cytokines—Potential Roles in Embryo Loss and Fetal Programming.”

Journal of Reproductive Immunology 125(December 2017):80–88. doi:
10.1016/j.jri.2017.12.003.

Sato, Shintaro, Hideki Sanjo, Kiyoshi Takeda, Jun Ninomiya-Tsuji, Masahiro Yamamoto, Taro Kawai, Kunihiro Matsumoto, Osamu Takeuchi, and Shizuo Akira. 2005. “Essential Function for the Kinase TAK1 in Innate and Adaptive Immune Responses.” *Nature Immunology* 6(11). doi: 10.1038/ni1255.

Satué, K., and J. C. Gardon. 2016. “Infection and Infertility in Mares.” in *Genital Infections and Infertility*.

Scoggin, Charles F. 2016. “Endometritis: Nontraditional Therapies.” *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice* 32(3):499–511. doi: 10.1016/j.cveq.2016.08.002.

Scott, C. J. 2020. “A Review of Fungal Endometritis in the Mare.” *Equine Veterinary Education* 32(8).

Segabinazzi, Lorenzo G., Aime M. Friso, Sebastian B. Correal, André M. Crespilho, José Antonio Dell’Aqua, Jordi Miró, Frederico O. Papa, and Marco Antonio Alvarenga. 2017. “Uterine Clinical Findings, Fertility Rate, Leucocyte Migration, and COX-2 Protein Levels in the Endometrial Tissue of Susceptible Mares Treated with Platelet-Rich Plasma before and after AI.” *Theriogenology* 104:120–26. doi:
10.1016/J.THERIOGENOLOGY.2017.08.007.

Segabinazzi, Lorenzo G. T. M., Igor F. Canisso, Giorgia Podico, Lais L. Cunha, Guilherme Novello, Michael F. Rosser, Shavahn C. Loux, Fabio S. Lima, and Marco A. Alvarenga. 2021. “Intrauterine Blood Plasma Platelet-Therapy Mitigates Persistent Breeding-Induced Endometritis, Reduces Uterine Infections, and Improves Embryo Recovery in Mares.”

Antibiotics 10(5). doi: 10.3390/antibiotics10050490.

Senftleben, U., Y. Cao, G. Xiao, F. R. Greten, G. Krahn, G. Bonizzi, Y. Chen, Y. Hu, A. Fong, S. C. Sun, and M. Karin. 2001. "Activation by IKK α of a Second, Evolutionary Conserved, NF-Kappa B Signaling Pathway." *Science* 293(5534).

Sheldon, I. Martin, James Cronin, Leopold Goetze, Gaetano Donofrio, and Hans Joachim Schuberth. 2009. "Defining Postpartum Uterine Disease and the Mechanisms of Infection and Immunity in the Female Reproductive Tract in Cattle." *Biology of Reproduction* 81(6).

Souza-Fonseca-Guimaraes, Fernando, Minou Adib-Conquy, and Jean Marc Cavaillon. 2012. "Natural Killer (NK) Cells in Antibacterial Innate Immunity: Angels or Devils?" *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)* 18(1).

Sundman, Emily A., Brian J. Cole, Vasili Karas, Craig Della Valle, Mathew W. Tetreault, Hussni O. Mohammed, and Lisa A. Fortier. 2014. "The Anti-Inflammatory and Matrix Restorative Mechanisms of Platelet-Rich Plasma in Osteoarthritis." *American Journal of Sports Medicine* 42(1):35–41. doi: 10.1177/0363546513507766.

Swift, Laura A., Bruce W. Christensen, Mollie B. Samocha, Sarah S. le Jeune, Esther M. Millares-Ramirez, and Ghislaine A. Dujovne. 2020. "Randomized Comparative Trial of Acupuncture and Exercise Versus Uterine Ecboics in the Treatment of Persistent Postbreeding Endometritis in Mares." *Journal of Equine Veterinary Science* 86. doi: 10.1016/j.jevs.2019.102821.

Takeda, Kiyoshi, and Shizuo Akira. 2004. "TLR Signaling Pathways." *Seminars in Immunology* 16(1). doi: 10.1016/j.smim.2003.10.003.

Tetlow, Lynne C., Daman J. Adlam, and David E. Woolley. 2001. "Matrix Metalloproteinase and Proinflammatory Cytokine Production by Chondrocytes of Human Osteoarthritic Cartilage; Associations with Degenerative Changes." *Arthritis and Rheumatism* 44(3). doi: 10.1002/1529-0131(200103)44:3<585::AID-ANR107>3.0.CO;2-C.

Tizard, Ian. 2018. "Veterinary Immunology, 10th Edition." *Elsevier*.

Tizard, Ian r. 2018. *INTRODUCCION A LA INMUNOLOGIA VETERIANRIA*. Vol. 53.

Troedsson, M. H. T. 1997. "Therapeutic Considerations for Mating-Induced Endometritis." *Pferdeheilkunde* 13(5):516–20. doi: 10.21836/PEM19970515.

Troedsson, M. H. T. 1999. "Uterine Clearance and Resistance to Persistent Endometritis in the Mare." *Theriogenology* 52(3):461–71. doi: 10.1016/S0093-691X(99)00143-0.

Troedsson, M. H. T., I. K. M. Liu, and B. G. Crabo. 1998. "Sperm Transport and Survival in the Mare." *Theriogenology* 49(5):905–15. doi: 10.1016/S0093-691X(98)00040-5.

Troedsson, M. H. T., K. Loset, A. M. Alghamdi, B. Dahms, and B. G. Crabo. 2001a. "Interaction between Equine Semen and the Endometrium: The Inflammatory Response to Semen." *Animal Reproduction Science* 68(3–4). doi: 10.1016/S0378-4320(01)00164-6.

Troedsson, M. H. T., K. Loset, A. M. Alghamdi, B. Dahms, and B. G. Crabo. 2001b. "Interaction between Equine Semen and the Endometrium: The Inflammatory Response to Semen." *Animal Reproduction Science* 68(3–4):273–78. doi: 10.1016/S0378-4320(01)00164-6.

Troedsson, Mats H. T. 2006. "Breeding-Induced Endometritis in Mares." *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 22(3):705–12. doi: 10.1016/J.CVEQ.2006.07.003.

Troedsson, Mats H. T., Irwin K. M. Liu, Michelle Ing, and John Pascoe. 1995. "Smooth Muscle

Electrical Activity in the Oviduct, and the Effect of Oxytocin, Prostaglandin F₂ α , and Prostaglandin E₂ on the Myometrium and the Oviduct of the Cycling Mare¹.” *Biology of Reproduction* 52(monograph_series1):475–88. doi: 10.1093/biolreprod/52.monograph_series1.475.

Trujillo, Maria Carolina Benavides, and Alejandro Pinzón Tovar. 2008. “Oxido Nítrico: Implicaciones Fisiopatológicas.” *Revista Colombiana de Anestesiología* 36(1).

Turner, M. L., G. D. Healey, and I. M. Sheldon. 2012. “Immunity and Inflammation in the Uterus.” *Reproduction in Domestic Animals* 47(SUPPL.4):402–9. doi: 10.1111/j.1439-0531.2012.02104.x.

Ulivi, Valentina, Paolo Giannoni, Chiara Gentili, Ranieri Cancedda, and Fiorella Descalzi. 2008. “P38/NF-KB-Dependent Expression of COX-2 during Differentiation and Inflammatory Response of Chondrocytes.” *Journal of Cellular Biochemistry* 104(4):1393–1406. doi: 10.1002/jcb.21717.

Vanderwall, Dirk K., and Gordon L. Woods. 2003. “Effect on Fertility of Uterine Lavage Performed Immediately Prior to Insemination in Mares.” *Journal of the American Veterinary Medical Association* 222(8). doi: 10.2460/javma.2003.222.1108.

Ware, Carl F., Yixue Cao, Michael Karin, Emmanuel Dejardin, Nathalie M. Droin, Mireille Delhase, Elvira Haas, Constantin Makris, Zhi-Wei Li, and Douglas R. Green. 2002. “The Lymphotoxin-Beta Receptor Induces Different Patterns of Gene Expression via Two NF-KappaB Pathways.” *Immunity* 17(4).

Wira, Charles R., John V. Fahey, Charles L. Sentman, Patricia A. Pioli, and Li Shen. 2005. “Innate and Adaptive Immunity in Female Genital Tract: Cellular Responses and

Interactions.” *Immunological Reviews* 206.

Woodell-May, Jennifer, Andrea Matuska, Megan Oyster, Zachary Welch, Krista

O’Shaughnessey, and Jacy Hoepfner. 2011. “Autologous Protein Solution Inhibits MMP-13 Production by IL-1 β and TNF α -Stimulated Human Articular Chondrocytes.” *Journal of Orthopaedic Research* 29(9):1320–26. doi: 10.1002/jor.21384.

Woodward, E. M., M. Christoffersen, J. Campos, A. Betancourt, D. Horohov, K. E. Scoggin, E.

L. Squires, and M. H. T. Troedsson. 2013a. “Endometrial Inflammatory Markers of the Early Immune Response in Mares Susceptible or Resistant to Persistent Breeding-Induced Endometritis.” *Reproduction* 145(3):289–96. doi: 10.1530/REP-12-0452.

Woodward, E. M., M. Christoffersen, J. Campos, A. Betancourt, D. Horohov, K. E. Scoggin, E.

L. Squires, and M. H. T. Troedsson. 2013b. “Endometrial Inflammatory Markers of the Early Immune Response in Mares Susceptible or Resistant to Persistent Breeding-Induced Endometritis.” *Reproduction* 145(3):289–96. doi: 10.1530/REP-12-0452.

Woodward, E. M., M. Christoffersen, J. Campos, E. L. Squires, and M. H. T. Troedsson. 2012.

“Susceptibility to Persistent Breeding-Induced Endometritis in the Mare: Relationship to Endometrial Biopsy Score and Age, and Variations between Seasons.” *Theriogenology* 78(3):495–501. doi: 10.1016/J.THERIOGENOLOGY.2012.02.028.

Woodward, Em, M. Christoffersen, J. Campos, Dw Horohov, Ke Scoggin, E. Squires, and Mht

Troedsson. 2013. “An Investigation of Uterine Nitric Oxide Production in Mares Susceptible and Resistant to Persistent Breeding-Induced Endometritis and the Effects of Immunomodulation.” *Reproduction in Domestic Animals* 48(4). doi: 10.1111/rda.12124.

Wu, Chia Che, Wei Hong Chen, Bin Zao, Pei Lun Lai, Tzu Chieh Lin, Hung Yao Lo, Ying Hua

Shieh, Chih Hsiung Wu, and Win Ping Deng. 2011. "Regenerative Potentials of Platelet-Rich Plasma Enhanced by Collagen in Retrieving pro-Inflammatory Cytokine-Inhibited Chondrogenesis." *Biomaterials* 32(25):5847–54. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.05.002.

Wu, Peter I. Kun., Robert Diaz, and Joanne Borg-Stein. 2016. "Platelet-Rich Plasma." *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* 27(4):825–53.

Zent, W. W., M. H. Troedsson, and J. L. Xue. 1998. "Postbreeding Uterine Fluid Accumulation in a Normal Population of Thoroughbred Mares: A Field Study." *Proc. 40th Am. Assoc. Equine Pract.* 1998 4:64–65.