

MEDIADORES DE LA INFLAMACION Y  
AGENTES ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS  
DE LA MASTITIS BOVINA

Borje K. Gustafsson<sup>1</sup>

RESUMEN

Los metabolitos del ácido araquidónico están involucrados en la patofisiología de la mastitis aguda. La evidencia experimental indica que estos metabolitos son mediadores de algunos de los signos clásicos de la inflamación. Hay una vasta evidencia clínica y experimental que los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AANE) son efectivos como tratamiento de apoyo. Los beneficios de estos agentes consisten principalmente en una reducción de la fiebre, de la depresión y de la inflamación local de la glándula mamaria. Algún efecto puede esperarse sobre la anorexia y la función ruminal. Por otra parte, parece no haber mejora alguna en la producción de leche o en la tasa de retorno a la producción normal.

El tratamiento intramamario con AANE ha sido hasta ahora testado en una muy pequeña escala y hay una evidencia limitada de que esta forma de tratamiento pueda ser beneficiosa para la producción de leche. Las pruebas efectuadas sobre determinados AANE no muestran una influencia adversa sobre la defensa inmunitaria celular.

Sin embargo se precisan investigaciones adicionales antes de sentar conclusiones generales. Los AANE que más han sido probados en rumiantes son: aspirina (ácido acetilsalicílico), flunixin meglumina (Banamine, Schering Corporation, NJ, USA), indometacina, salicilato de sodio, fenilbutazona, flurbiprofeno, suprofeno, dipirona, y ácido meclofenámico.

---

<sup>1</sup>Department of Veterinary Clinical Medicine, College of Veterinary Medicine, -  
University of Illinois.

La mastitis bovina es una de las más costosas enfermedades en la producción animal en todo el mundo. Aunque la mayoría de las pérdidas se atribuyen a la producción que se pierde a causa de la mastitis crónica subclínica, una significativa merma es causada por las mastitis aguda y peraguda. Han sido significativos los progresos logrados en el control de las mastitis causadas por patógenos contagiosos (ej. Staph. aureus, Streptococcus agalactiae), pero las mastitis causadas por patógenos ambientales (ej. coliformes) se han mostrado más difíciles de controlar. La importancia de la mastitis debido a patógenos ambientales (coliformes, incluido E. coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp) parecen haberse incrementado (Eberhart et al., 1979, McDonald y Anderson, 1981, Anderson et al., 1982, Eberhart, 1984, entre otros).

Hay varias razones posibles para este aumento de frecuencia de las mastitis por coliformes. La vaca está bajo exposición constante a estos patógenos. Las medidas de control corriente son infectivas. La intensa terapia con antibióticos de secado puede haber agravado el problema.

Principalmente, dicha terapia resulta a menudo en vacas con menor cantidad de microorganismos y contajes celulares más bajos en la leche. El mejor contaje celular puede implicar una disminución de las defensas naturales. Ya que las bacterias coliformes son a menudo resistentes a los antibióticos es obvia que esta forma de mastitis es extremadamente difícil de tratar.

La mastitis por coliformes difiere en varios aspectos de las mastitis causadas por patógenos gram positivos. Entre las propiedades específicas de las bacterias coliformes desde el punto de vista clínico es su capacidad de producir endotoxinas.

La endotoxina está considerada generalmente como el principal factor en el desarrollo de los síntomas clínicos y del daño al tejido mamario. La migración de los leucocitos al tejido parece ser el factor crucial para la instalación de los signos inflamatorios y para el daño tisular. El clásico ejemplo de evitar la ocurrencia de la reacción inflamatoria fue mostrado con inoculaciones de bacterias coliformes en mamas de vacas que se habían hecho neutropénicas (Jain et al., -- 1968, Jain et al., 1971). Se demostró que en tales vacas el grado de respuesta inflamatoria aguda estaba muy reducido. Otros investigadores han demostrado claramente el papel decisivo de la rápida migración celular para el desarrollo de los severos signos agudos de mastitis por E. coli (Carroll et al., 1969; Hill, -- 1981; Hill et al., 1978, 1979; McDonald y Anderson, 1981 entre otros). Jain et al., (1968) sugirieron que durante la fase temprana de la inflamación aguda, el neutrófilo es un agente importante que influencia la magnitud y duración de los signos inflamatorios. El evitar la formación de los mediadores en la inflamación a partir de los leucocitos y/o limitar la migración de los leucocitos al tejido podría ser una llave para evitar el daño tisular. Al mismo tiempo es importante que la función inmunitaria permanezca intacta o sea aumentada para lograr un -- efectivo exterminio de las bacterias.

#### Mediadores de la inflamación

Los hechos claves en el proceso inflamatorio se muestran en la Tabla 1, tomada por Slauson y Cooper (1982) -- no fue citada por Anderson (1984) en su tesis doctoral. Un aumento del flujo sanguíneo y de la permeabilidad vascular ayudan a que se concentren los componentes celulares y no celulares en el lugar de la lesión. Aparece que los cambios vasculares son el resultado de la acción de varios mediadores de la inflamación (Tabla 2 de Slauson y Cooper, 1982 cf. Anderson, -- 1984). Existe ahora evidencia segura de que los metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos) están presentes como mediadores en el proceso inflamatorio. Los metabolitos del ácido araquidónico (MAA) -- juegan su rol en la mayoría de los signos clásicos de la inflamación (Ej. Weisman, 1980). También son de importancia en la patogenia del shock endotóxico (Fletcher 1983).

Los MAA son producidos por varios tipos de células. Son sintetizados y liberados de las células cuando se requieren en respuesta a estímulos físicos o químicos (Samuëlsson et al., 1975, 1978). Uno de tales estímulos es la inflamación, durante la cual se liberan las enzimas de los lisosomas de los fagocitos. Estas enzimas pueden clivar los fosfolípidos de la membrana celular para producir ácidos

grasos tales como el ácido araquidónico. El ácido araquidónico es convertido luego por enzimas en endoperóxidos inestables y prostaglandinas y trombozanos estables (Ver Figura 1; la cascada del ácido araquidónico; de Weissman, 1980). El papel del ácido araquidónico en la inflamación aguda se muestra en la Tabla 3 (de Weissman, 1980 como es citado por Anderson, 1984).

#### Metabolitos del ácido araquidónico (MAA) en la mastitis aguda.

Durante los pasados cinco años el conocimiento referente al papel de los MAA en la mastitis aguda se han incrementado considerablemente. Las investigaciones incluyen casos espontáneos tanto como experimentales y llevados a cabo tanto sobre la vaca como la cabra. En un estudio sobre los MAA en leche de vacas durante una mastitis aguda espontánea por coliformes, Anderson et al. (1985) encontraron un aumento leve a moderado de la PGF<sub>2</sub> alfa y Trombozono B2 (TXB<sub>2</sub>). Este incremento correspondía a la severidad clínica y curso de la mastitis. Esto implicaba un rol de la PGF y TXE en la patofisiología de la mastitis y condujeron a estudios ulteriores sobre un modelo experimental de mastitis a E. coli

El primer estudio experimental llevado a cabo por nuestro grupo (Anderson et al., 1985) determinó las concentraciones de PGF y TXE en la leche de vacas que habían sido inoculadas en la cisterna del pezón con E. coli. Las concentraciones en la leche de PGF y TXE de los cuartos inoculados con E. coli estaban aumentadas. Sin embargo, había una gran variabilidad en la respuesta. Una respuesta más concluyente fue obtenida en estudios contemporáneos por Giri et al. (1984), quienes emplearon inoculaciones con varias dosis de una endotoxina de E. coli, en lugar de bacterias. Encontraron un aumento sustancial tanto de la PGF como de la PGE<sub>2</sub>

Al continuar nuestro estudio, decidimos emplear mastitis inducidas por endotoxina como modelo (Anderson et al., 1986 a, b y c). El primer estudio comprendió 12 vacas en lactación en las cuales la mastitis fue inducida por la infusión intramamaria de 10 ug de endotoxina de E. coli. La endotoxina se inyectó en la cisterna del pezón a través del canal del mismo en un solo cuarto elegido al azar para cada vaca. Las concentraciones del PGF y de TXE en un extracto de leche libre de grasa y de 15-ceto-13, 14 dihidro-PGF<sub>2</sub> alfa (= el principal metabolito de la PGF<sub>2</sub> alfa = PGFM) en plasma fueron medidas por radioinmunoensayo. Las concentraciones de TXE en leche aumentaron significativamente durante el curso temprano de la mastitis aguda en los cuartos inyectados con endotoxina, con un pico a las 8 horas post inoculación. Por otra parte, no hubo cambio sistemático en la concentración de PGF en la leche y una ligera disminución del PGFM en el plasma. Los síntomas clínicos fueron moderadamente severos y duraron 48-96 horas. Dos experiencias subsiguientes usando otras vacas confirmaron los resultados tanto en lo que tiene que ver con los síntomas clínicos como con los MAA.

La administración intramamaria de 10 g de endotoxina de E. coli parece ser un método efectivo y concluyente para inducir una mastitis aguda con todos los hechos que caracterizan a una colimastitis que ocurre naturalmente. Los signos inflamatorios comenzaron a las 2 horas post infusión. Los signos clínicos de inflamación del cuarto (edema, calor, dolor, hinchazón) progresaron con el tiempo, siendo máximos a las 4-8 horas post infusión, y estuvieron asociados con signos sistémicos de enfermedad.

Se observó fiebre, aumento de frecuencias cardíaca y respiratorio, y signos leves a moderados de depresión en las primeras horas post inoculación. La temperatura rectal llegó a un máximo de 40.6°C a las 6 horas. La producción de leche se redujo aproximadamente un 50% a las 12 horas post infusión retornando gradualmente a lo normal. Debido a los concluyentes resultados obtenidos, este modelo ha sido usado en todos nuestros estudios subsiguientes. Un modelo similar se usó en cabras y vacas por investigadores belgas (Burvenich y Peeters, 1982 a, b y 1983; Burvenich, 1985). Demostraron que la inoculación intramamaria con la endotoxina de E. coli resultó en un incremento bifásico del flujo sanguíneo mamario. El primer pico, que viene antes del comienzo de la fiebre (dentro de las 2 horas post inoculación con 10 ug de endotoxina), parece no estar asociado con una aumentada producción de prostaglandina. El segundo pico, sin embargo, estuvo asociado con una disminución de la fiebre y posiblemente asociado con un aumento de la producción de prostaglandina.

La dinámica de la producción de MAA en la mastitis es bastante desconocido. Los niveles medidos en la leche como en las mastitis coliformes, pueden ser el resultado de producción en la circulación sistémica y redistribución por el sistema cardiovascular. La fuente de producción de MAA no ha sido determinada. Hemos por lo tanto modificado el modelo de endotoxina de E. coli para posibilitar tales estudios (Morkoc et al., a publicarse).

El modelo incluye el canulado de un conducto linfático aferente al ganglio supramamario, así como la vena mamaria y la vena yugular. Esto hace posible determinar las concentraciones de los mediadores de la inflamación, por ej. MAA, en la linfa drenada de la glándula mamaria, la aproximación más cercana a las concentraciones tisulares reales (Szabo et al., 1976), dejando de lado las técnicas invasoras que usan homogenados de tejidos. Las técnicas invasoras no pueden ser usadas debido a la rápida liberación de los MAA ante cualquier incisión o lugar de biopsis en el tejido mamario.

Los resultados preliminares indican que el Tromboxano B2 (TXB) se produce en el mamario. Esto no implica la intervención de un factor sistémico en la mastitis aguda, lo que fue sugerido por Burvnick y Peeters basados en sus estudios sobre flujo sanguíneo luego de la inoculación intravenosa frente a la inoculación intramamaria de endotoxina. Se requieren investigaciones ulteriores para elucidar esta cuestión.

#### Tratamiento antiinflamatorio

Como resultado del descubrimiento que los metabolitos del ácido araquidónico están implicados en la patofisiología de la inflamación, se ha iniciado una investigación intensa sobre los posibles nuevos agentes antiinflamatorios. Se llegó a un importante mojón en el camino de este desarrollo cuando Vane (1971) demostró que los agentes antiinflamatorios no esteroideos inhiben la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas estables.

La aspirina, el salicilato de sodio, la indometacina, la meglumina de flunixinina, la fenibutazona, el flurbiprofeno, el suprofen y el ácido meclofenámico son agentes antiinflamatorios no esteroideos (AANE) usados comúnmente. El efecto antiinflamatorio de los AANE es debido primariamente a la inhibición de la ciclooxigenasa (ver fig. 1). Las células tratadas con AANE liberan menos mediadores de la inflamación pero normalmente son capaces de matar las bacterias. Esto está en contraste con los corticosteroides que tiene un efecto adverso sobre la función celular (ej. sobre los leucocitos) que pueden resultar en una disminución de la capacidad para matar las bacterias. Un agente antiinflamatorio ideal debería reducir los efectos tanto locales como sistémicos de la inflamación pero mantener normal las defensas del huésped.

La aspirina y el salicilato de sodio son AANE que han sido usados extensamente en el pasado para aliviar los síntomas inflamatorios en la mastitis aguda y en otras afecciones inflamatorias de los bovinos. Clínicamente hay sobrada evidencia de que estas drogas son efectivas en la reducción de los síntomas de la inflamación. Sin embargo carecemos de estudios objetivos que muestran su efecto sobre los mediadores de la inflamación (MAA) y sobre los indicadores de ésta (conteo de células somáticas, albúmina sérica o NAGasa en leche). Sin embargo, hemos podido demostrar recientemente en el modelo modificado de mastitis (Morkoc et al., a publicarse), que la administración i.v. de salicilato de NA redujo los MAA en la linfa de la glándula mamaria, concomitantemente con un reducción de la concentración en leche de la seroalbúmina bovina y de la NAGasa y un aumento -- del salicilato de NA en sangre, linfa y leche. El conteo de células somáticas permaneció alto.

Es obvio de que es posible para un agente antiinflamatorio afectar óptimamente -- tanto los mediadores como los indicadores de la inflamación. Desde el aspecto terapéutico, esto puede aproximarse al estado ideal.

Hemos llevado a cabo varios estudios sobre el efecto antiinflamatorio de la flunixinina meglumina (Benamine, Schering Corporation, NJ) en mastitis aguda experimental. La flunixinina meglumina es la sal N-metilglucamina de la flunixinina-2-(2-metil-3-trifluorometilalanina) del ácido nicotínico, y es un compuesto blanco cremoso con un peso molecular de 491 (Houdeshell y Hennessy, 1977). La flu-

flunixin se vende comercialmente (Schering Corporation, Kenilworth, NJ, USA) como una solución de 25 mg/ml de flunixin-meglumina en forma de ácido libre. Es bien conocido por su utilidad en los caballos para aliviar la inflamación y el dolor asociados con desórdenes músculo-esqueléticos y alivio del dolor visceral asociado al cólico (Houdeshell y Hennessey, 1977).

Los estudios fármaco-cinéticos (Anderson, 1984; Neff-Devis-Davis y Bosch, 1985) demostraron que la administración de 1.1 mg de flunixin meglumina por kilo de peso corporal en **vacas**, produjo una concentración plasmática mayor de 0.5 ug/ml durante 24 horas luego de una única inyección intramuscular. Esto se considera que representa un efecto terapéutico. La dosis se eligió basada en los efectos demostrados en los caballos. Posteriormente, encontramos que el **efecto antiprostaglandínico** de la flunixin-meglumina en vacas fue mayor luego de una dosis de 2.2 mg/kg como se reflejó en la supresión de la producción de prostaglandinas en el período de post parto inmediato (Gustafsson et al., 1986). Un posible factor negativo con la flunixin es que no hay una distribución mensurable en la leche (Anderson, 1984, 1986, Neff-Davis y Bosch, 1985). Su extensa ligazón con las proteínas plasmáticas bovinas es probablemente el factor **principal** en la falta de distribución en la leche. Para un efecto máximo en el tejido mamario, es por lo tanto posible, que la flunixin sea administrada en forma intramamaria, que es lo que nosotros estamos ahora investigando.

En las experiencias con el modelo de mastitis por endotoxina (Anderson, 1984, Anderson et al., 1986a, b y c) se obtuvieron buenos efectos clínicos con la flunixin. El **importante** ha sido evitar la fiebre y una mejora significativa de todos los signos de inflamación del cuarte (ver figuras 2 y 3, de Anderson et al., 1986a). Por otro lado no hubo mejora significativa de los indicadores de laboratorio de la inflamación (cortaje de células somáticas, sero-albúmina bovina, conductividad eléctrica). La escasa distribución de la flunixin en el parénquima mamario puede tener que ver con esta falta de efecto. Otra posibilidad es que la dosis usada, 1.1 mg/kg, fue demasiado baja.

El efecto de la flunixin meglumina (1.1 mg/kg) sobre los metabolitos del ácido araquidónico fue informado por Anderson et al. (1986b). Las concentraciones de PGE<sub>2</sub> en la leche y las de PGE<sub>2</sub> en el plasma se redujeron considerablemente en los animales tratados con flunixinameglumina frente a los controles con solución salina (Figuras 4 y 5 cf. Anderson et al., 1986b).

Varios otros agentes antiinflamatorios no esteroideos han sido testados sólo a pequeña escala. **Samson et al. (1985)**, determinaron los efectos sobre la leche en un cuarte y el cortaje de células somáticas de 20 mg de ibuprofeno infundido en forma intramamaria en cuartes que habían sido desafiados con 10 ug/ de endotoxina de E. coli. Las vacas tratadas con ibuprofeno fueron las que bajaron menos la producción de leche y las que recuperaron más rápidamente la producción total de leche. No hubo efecto sobre el cortaje de células somáticas o sobre la temperatura rectal. El tratamiento sistémico con flunixin meglumina, por otra parte, no mostró efecto alguno sobre la producción de leche o sobre la tasa de retorno a la producción en mastitis inducidas con endotoxina (Anderson, 1984, 1986).

Mientras los esteroides pueden tener un efecto en detrimento de la función celular, parece que los **esteroides no mejoran la defensa inmunitaria**. De aquí que nosotros hemos llevado a cabo estudios con alta dosis (2.2 mg/kg dos veces al día durante 10 días) en vacas en período de post parto inmediato sin haber podido observar ningún detrimento de la función leucocitaria como se refleja en la quimioluminiscencia (Gustafsson, 1987, a publicarse).

Más aún, **Samson et al. (1985)**, testaron la interacción in vitro entre el Staf. aureus y los neutrófilos sanguíneos durante la incubación con ibuprofeno. El ibuprofeno aumentó el porcentaje de los leucocitos que fagocitaban, en números de Staf. aureus por leucocito y un descenso en número de esquistos sobrevivientes. Efectos mayores se observaron a la más alta concentración de la droga.

TABLA 1

Factores de la inflamación aguda (Sleuson y Cooper, 1982)  
Anderson (1984)

Hecho	Patogenia
Vasokonstricción transitoria (segundos - 5 minutos)	Puede ser debida a epinefrina o neurogénica.
Vaso dilatación (exponen 200 minutos) puede durar de 15 a 30 minutos)	La histamina causa una inmediata dilatación - arteriolar. Extravasación, principalmente en vénulas. Kininas, serotonina, complementos, fibrinólisis y productos de la degradación de la fibrina, prostaglandinas, leucotrieno, la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A), y otros mediadores endógenos de la inflamación.
Flujo sanguíneo.	Vía vasodilatación.
Edema vascular incrementado	Primariamente a nivel de la vénulas post-capilares; debido a la "constricción" de las células endoteliales de la vénulas.
Exudación.	Primariamente entre los espacios entre las células endoteliales en las vénulas post-capilares; leucocitos, hematíes, agua, electrolitos, albúminas, globulinas y fibrinógeno.
Retardamiento o estasis sanguínea (viscosidad aumentada)	Debido a la hemoconstricción por pérdidas de líquido exudado.
La inflamación aguda (leucocitos)	<b>Mecanismo de escape:</b> la inflamación $Ca^{++}$ los anestésicos locales y los corticosteroides (cortisol) lo evitan.
Emigración de glóbulos rojos	Salida mediante un movimiento pasivo llamado diapedesis.

TABLA 2

Factores de la permeabilidad vascular en la inflamación  
(Sleuson y Cooper, 1982) From Anderson (1984)

Mediador	Fuente
Amíbas amastavas	Almacenadas en los gránulos de los mastocitos, basófilos y plaquetas.
Kininas plasmáticas.	Generadas por los precursores plasmáticos por clivaje enzimático.
Leucoquininas.	Derivadas de la acción de las enzimas lisosómicas de los leucocitos.
Anafilatoxinas.	$C_3a$ , $C_4a$ ; péptidos derivados de la activación del complemento.
Sustancia de reacción lenta de anafilaxia (SRS-A) o leucotrieno.	Ácidos grasos insaturados convertidos en leucotrienos; en los mastocitos.

continúa:

continuación Tabla 2.

Mediador	Fuente
Prostaglandinas.	Derivados de ácidos grasos con muchas acciones biológicas.
Linfoquinas.	Factores de permeabilidad de los linfocitos sensibilizados.
Péptidos neutrofílicos.	Preformados; péptidos básicos en los gránulos lisosómicos.

TABLA 3

Resumen de los efectos de los metabolitos del ácido araquidónico en la inflamación aguda.

Calor	Producido por un metabolito desconocido del ácido araquidónico a través del camino de la ciclo-oxigenasa. Los agentes antiinflamatorios son todos antipiréticos
Rubor	Algunos productos son potentes vasodilatadores.
Dolor	La mayor parte de los productos produce analgesia; el dolor es debido a la sinergia con bradiquinina, <i>histamina</i> .
Tumor	La mayor parte de los productos <b>aumenta</b> el edema inducido por otros agentes, puede deberse principalmente a vasodilatación.
Pérdida de función.	Efecto potente sobre el tráfico y función de células de la inflamación.

### SUMMARY

Arachidonic acid metabolites are involved in the pathophysiology of acute mastitis. Experimental evidence indicates that these metabolites are mediators of some the classic signs of inflammation. There is ample clinical and experimental evidence that nonsteroidal antiinflammatory agents (NSAIDs) are effective as supportive treatment. The benefits of these agents consist primarily of fever, depression and local inflammation of the udder. Some effects can be expected on anorexia and rumen function. On the other hand, there does not seem to be any improvement of milk production or in the rate of return to normal production.

Intramammary treatment with NSAIDs has so far been tested in a very small scale and there is limited evidence that this form of treatment may be beneficial for the milk production. Tests on selected NSAIDs do not show

adverse influence on the cellular immune defense.

However, additional investigations are needed before one can draw general conclusions. The NSAIAa that have been most tested in ruminants are: spirin (acetylsalicylic acid), flunixin meglumine (Banamine, Schering Corporation, NJ, USA), indomethacin, sodium salicylate, phenylbutazone, flurbiprofen, suprofen, dipyrone, meclofenamic acid.

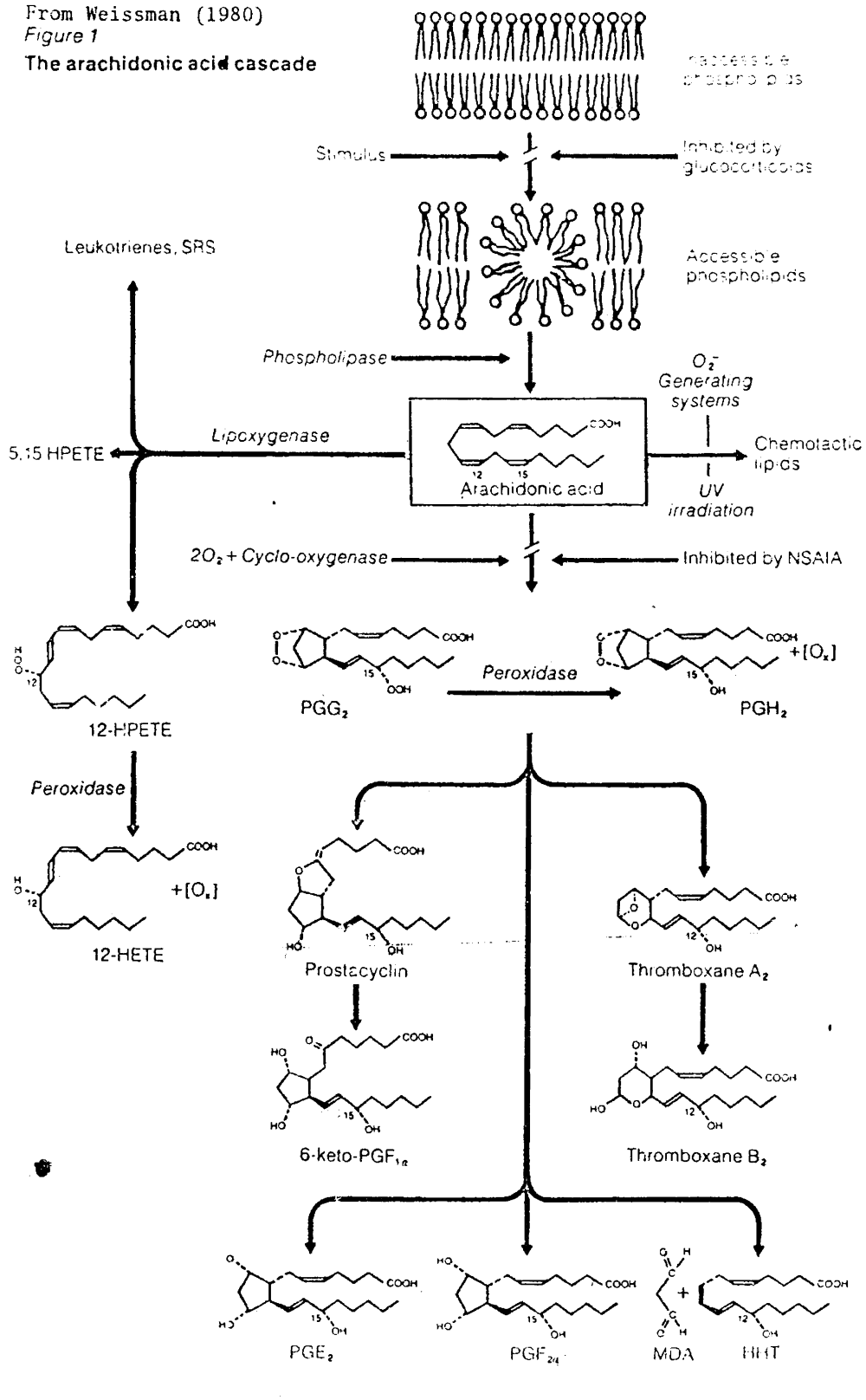
#### BIBLIOGRAFIA

- ANDERSON, K.L., SMITH, A.R., GUSTAFSSON, B.K., SPAHR, S.L. and WHITMORE, H.L. - Diagnosis and treatment of acute mastitis in a large dairy herd. J. Am. Vet. Med. Assoc., 181:960, 1982.
- ..., Inflammation, phagocytosis and effect of flunixin meglumine during endotoxin-induced mastitis. Ph.D. Dissertation, College of Veterinary Medicine, University of Illinois, Urbana, Illinois 61801, 1984.
- ..., KINDAHL, H., PETRONI, A., SMITH, A.R. and GUSTAFSSON, B.K. Arachidonic acid metabolites in milk of cows during acute coliform mastitis. Am. J. Vet. Res. 46:1573-1577, 1985.
- ..., Nonsteroidal antiinflammatory agents as treatment for acute bovine coliform mastitis. Int. Symp. on Nonsteroidal. Antiinflammatory Agents, Orlando, Florida, USA, 15-22, 1986 (Vet. Learning Systems Co., Inc.)
- ..., SMITH, A.R., SHANKS, R.D., DAVIS, L.A.W. and GUSTAFSSON, B.K. Efficacy of flunixin meglumine for the treatment of endotoxin-induced bovine mastitis. Am. J. Vet. Res., 47:1366-1372, 1986a.
- ..., KINDAHL, H., SMITH, A.R., DAVIS, L.A.W. and GUSTAFSSON, B.K. Endotoxin-induced bovine mastitis: Arachidonic acid metabolites in milk and plasma and effect of flunixin meglumine. Am. J. Vet. Res., 47:1373-1377, 1986b)
- ..., SMITH, A.R., SHANKS, R.D., WHITMORE, H.L., DAVIS, L.E. and GUSTAFSSON, B.K. Endotoxin-induced bovine mastitis: Immunoglobulins, phagocytosis and effect of flunixin meglumine. Am. J. Vet. Res., 47:2405-2410, 1986c.
- BRVENICH, C. and PEETERS, G. Effect of prostaglandin synthetase inhibition on endotoxin-induced mastitis. Arch. Int. Pharmacodyn., 258:157-158, 1982a.
- ..., Effect of prostaglandin synthetase inhibition on mammary blood flow during experimentally induced mastitis in lactating goats. Arch. Int. Pharmacodyn., 258:128-137, 1982b.
- ..., Introduction to acute mastitis: Some general pathophysiological aspects of acute inflammation. Vlaams Diergeneeskunde Tijdschr., 54, 1-8, 1985.
- ..., and PEETERS, G. Effect of experimentally induced mastitis on blood flow in the heterolateral gland in lactating goats. Zbl. Vet. Med. Reihe A., 30:459-469, 1983.
- CARROL, E.J. SCHALMS, O.W. and LASMANIS, J. Experimental coliform mastitis: Bacterial and host factors in virulence and resistance. Am. J. Vet. Res., 30:1795, 1969.
- EBERHART, R.J., NATZKE, R.A. NEWBOULD, F.S.H., NONNECHE, B. and THOMPSON, P. Coliform mastitis: A review. J. Dairy Sci., 62:1-22, 1979.
- ..., Coliform mastitis, In Jarret, J.A. (ed.) Veterinary Clinic of North America: Large Animal Practice-Symposium on bovine mastitis, vol. 6, pp 287-300, 1984 (W.B. Saunders Co.)



- FLETCHER, J.R.. Prostaglandin synthetase inhibitors in endotoxin or septic shock-A review. *Adv. Shock Res.*, 10:9-14, 1983.
- GIRI, S.N., CHEN, Z., CARROLL, E.J., MUELLER, R., SCHIEDT, M.J. and PANICO, R. Role of prostaglandins in pathogenesis of mastitis induced by *Escherichia coli* endotoxin. *Am. J. Vet. Res.*, 84:586-589, 1984.
- GUSTAFSSON, B. THUN, P. KINDAHL, H. and ZEREBI, K. Suppression of prostaglandin production in the early postpartum cow. *Proc. Conf. Res. Workers on Animal Disease, Abstr. 223, Chicago, 1986.*
- HARMON, R.J., SHUSTER, D.E. and HATFIELD, D.D. In vivo and in vitro effects of anti-inflammatory agents in the bovine. *Kieler Milchwirtschl. Forschungsberichte*, 37:538-543, 1985.
- HILL, A.W., SHEARS, A.L. and HIBBITT, K.G. The elimination of serum-resistant *E. coli* from experimentally infected single mammary glands of healthy cows. *RES. Vet. Sci.* 25:89, 1978.
- ..., ..., ..., The pathogenesis of experimental *E. coli* mastitis in newly calved dairy cows. *Res. Vet. Sci.* 26:97, 1979.
- ..., Factors influencing the outcome of *Escherichia coli* mastitis in the dairy cow. *Res. Vet. Sci.*, 31:107, 1981.
- HOUDESHHELL, G.D. and HENNESSEY, P.W. A new nonsteroidal, antiinflammatory analgesic for horses. *J. Equine Med. Surg.*, 1:57-63, 1976.
- JAIN, N.C. SCHLAM, O.W., CARROLL, E.J. and LASMANIS, J. Experimental mastitis in leukopenic cows: Immunologically induced neutropenia and response to intramammary inoculation of *Aerobacter aerogenes*. *Am. J. Vet. Res.*, 29:2089, 1968.
- ..., ... and LASMANIS, J. Experimentally induced coliform (*Aerobacter aerogenes*) mastitis in normal cows and in cows made neutropenic by an equine anti-bovine leukocyte serum. *Am. J. Vet. Res.*, 32:1929, 1971.
- MCDONALD, J.S. and ANDERSON, A.J. Experimental intramammary infection of the dairy cow with *Escherichia coli* during the nonlactating period. *Am. J. Vet. Res.*, 42:229, 1981.
- Neff-Davis, C.A. and BOSCH, K. A HPLC method for the determination of flunixin in bovine plasma and milk. *J. Vet. Pharm, Ther.*, 8:331-334, 1985.
- SAMUELSSON, B., GRANSTROM, E., GREEN, K. HAMBERG, M. and SAMMARSTROM, S. Prostaglandins. *Ann. Rev. Biochem.*, 44:669, 1975.
- ..., GOLDYNE, M., GRANSTROM, E., HAMBERG, M., HAMMARSTROM, S. and MALMSTEN, C. -- Prostaglandins and Thromboxanes. *Ann. Rev. Biochem.*, 47:997, 1978.
- SZABO, G., MAGYAR E. POSCH. The relationship between tissue fluid and lymph. *Lymphology*, 9:145, 1976.
- SLAUSON, D.O. and COOPER, B.J. The inflammatory process. In Slauson and Cooper (eds.) *Mechanisms of disease-A textbook of Comparative General Pathology*, pp 146-222, 1982. The Williams and Wilkins Co., Baltimore.
- VANE, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol.*, 231:232-235, 1971.
- WEISSMAN, G. Prostaglandins in acute inflammation. In *Current Concepts: A Scope Publ.*, The Upjohn Co., Kalamazoo, Michigan, pp 11-32, 1980

From Weissman (1980)  
 Figure 1  
 The arachidonic acid cascade



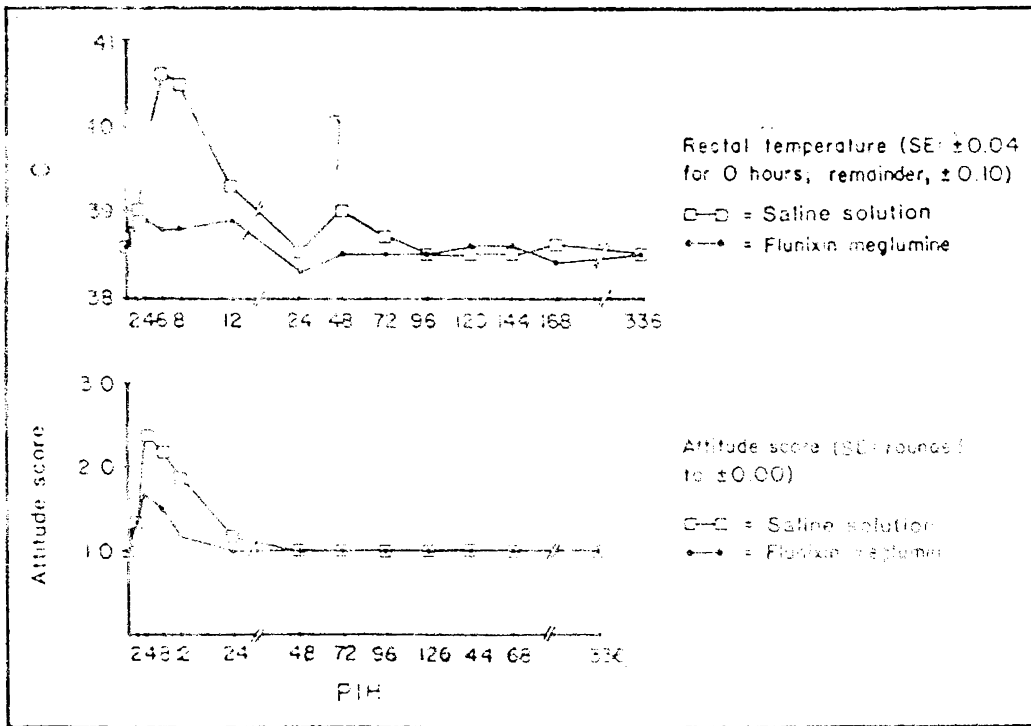


Fig. 2 - Temperaturas rectales promedio y score de la actitud de tratamiento perenteral frente a tiempo luego de la administración de endotoxina. PIH = Horas post inoculación.

From Anderson et al. (1986a).

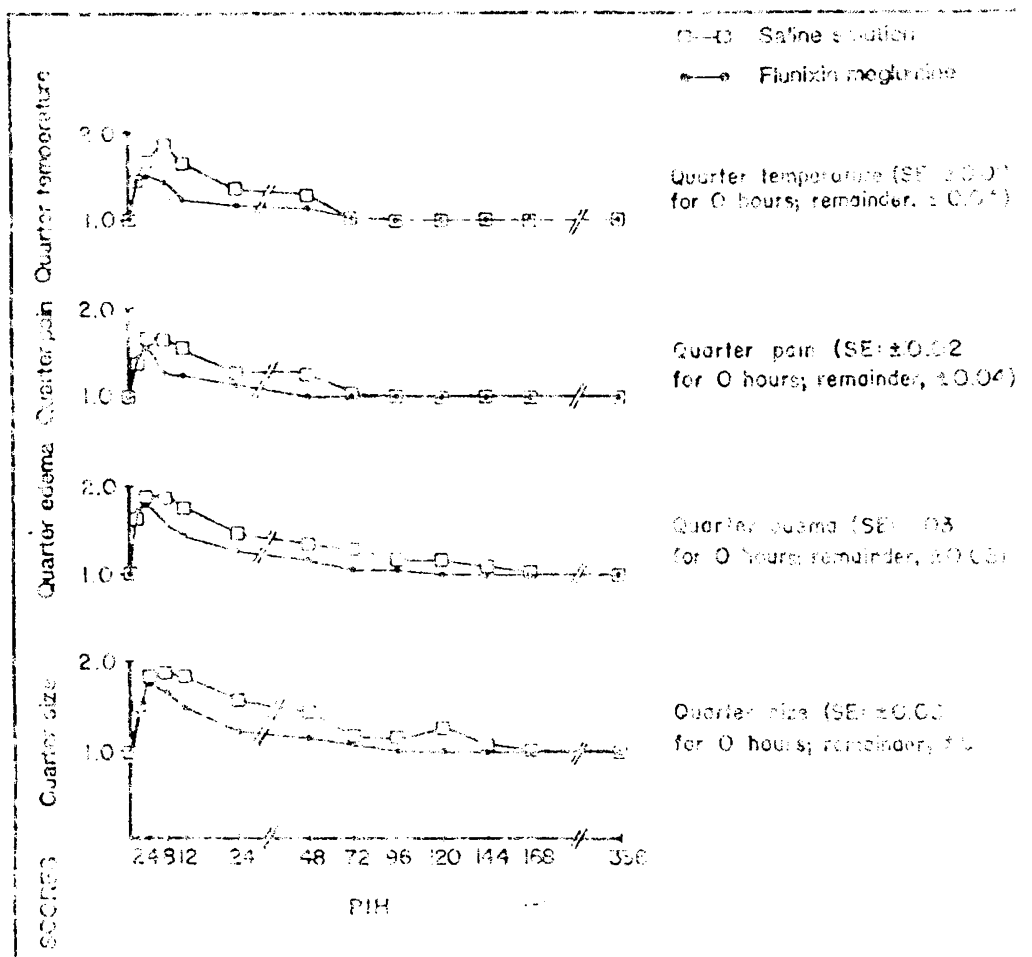


Fig. 3 - Scores promedio para los signos clínicos del cuarto afectado para todos los cuartos tratados; tratamiento pautado frente al tiempo luego de la administración de endotoxina. PIH = Horas post inoculación.

From Anderson et al. (1986a).

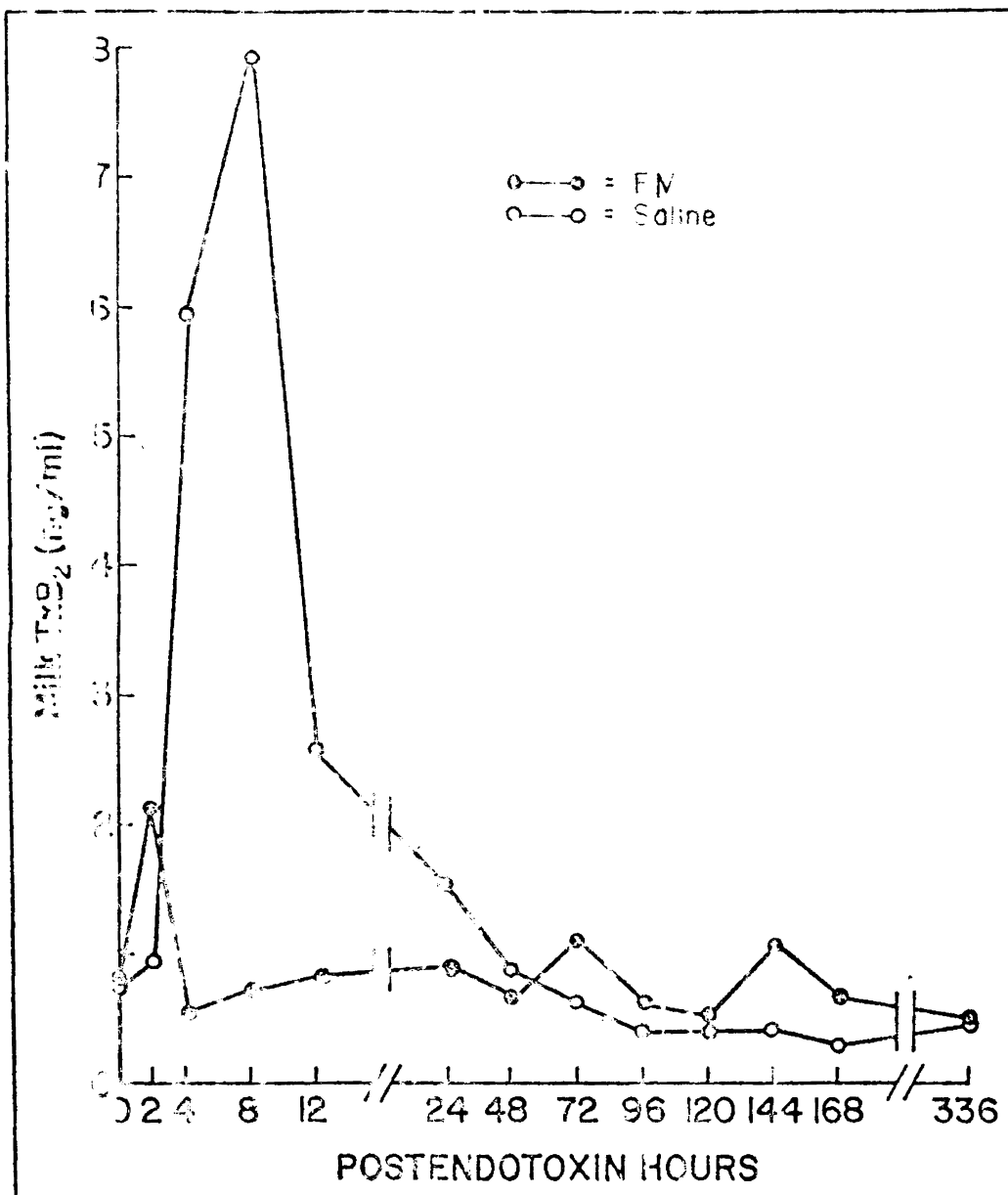


Fig. 4 - Cuadrados mínimos promedio para el tromboxano de la leche (Tx) B<sub>2</sub> de los cuartos inoculados con endotoxina de las vacas tratadas con flunixin meglumina frente a las tratadas con solución fisiológica frente a las horas luego de la inoculación con endotoxina (FM = flunixin meglumina; Cuadrados mínimos SE, para 0 horas,  $\pm$  0.22, para los restantes,  $\pm$  0.37) Fra. Anderson et al. (1985b).

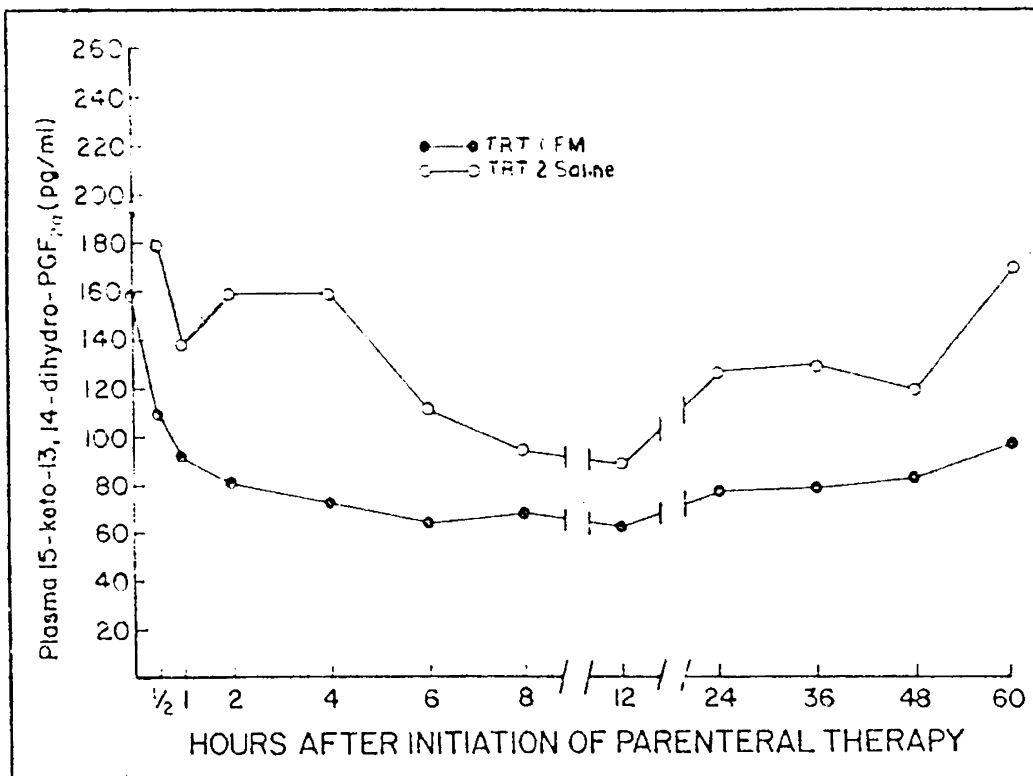


Fig. 5 - Las concentraciones de 15-ceto-13,14 dihidro-PGF<sub>2</sub>α para las vacas tratadas con flunixin meglumina y con solución fisiológica frente a las horas luego de la iniciación de la terapia (flunixin meglumina vs. solución fisiológica) parenteral (cuadrados mínimos Se, ± 15.6). TRT = tratamiento parenteral. FM = flunixin meglumina.

From Anderson et al. (1986b).