

cil.—7th rev. ed. Up date 2000. NATIONAL ACADEMY PRESS Washington, D.C. 1996

• Rotz CA (2004) Management to reduce nitrogen losses in animal production. *Journal of Animal Science* 82, E119-E137.

• SCA (1990). Feeding standards for Australian livestock. Ruminants. CSIRO Australia, Victoria

• Simeone, A., Beretta, V. 2004. Informe Final Proyecto "Evaluación de alternativas de alimentación durante el verano y otoño para animales en engorde en sistemas pastoriles intensivos de producción de carne del Litoral Oeste del Uruguay" (2001-2004). Presentado ante INIA – programa Línea de Investigación Aplicada (proyecto LIA 020). Montevideo, 20 de enero de 2004.

• Simeone, A., Beretta, V. 2005. Achievements in the field of Ruminant Nutrition. In: *Animal production and animal science worldwide. WAAP Book of the Year 2005* (Ed. A. Rosatti, A. Tewolde and C. Mosconi). Wageningen Academic Publisher: Wageningen, p. 67-74. ISBN 9076998671

• Tedeschi, L.O. 2006. Assessment of the adequacy of mathematical models. *Agricultural Systems* 89 (2006) 225-247

• Tedeschi, L.O., Fox, D.G. Russell, J. B. 2007. Development of Mathematical Models to estimate animal performance and feed biological values. In: *Simposio Internacional Avances em Tecnicas de Pesquisa em Nutruica de Ruminantes*. Ed. F. Palma Rennó e L. Prada e Silva). USP

## Mastitis y Reproducción

**Scott McDougall.**

**La presencia del Dr. McDougall en las XLVII Jornadas Uruguayas de Buiatria fue posible gracias a la colaboración de Boehringer Ingelheim Uruguay.**

BSc(vet), BVSc, PhD. Massey University, Cognosco Animal Health and Production Research, Anexa FVC, PO Box 21 Morrinsville, New Zealand

### INTRODUCCIÓN

La mastitis clínica y subclínica produce importantes impactos económicos y de producción en los tambos de todo el mundo. Más recientemente, se ha demostrado que la mastitis afecta la performance reproductiva del ganado lechero.

Esta breve revisión, resume los datos epidemiológicos que relacionan los casos de mastitis con la reproducción, algunos de los estudios que demuestran el mecanismo potencial por el cual la mastitis puede afectar la fertilidad y finalmente, presentar algunos datos sobre cómo mejorar los efectos de la mastitis en el desempeño reproductivo posterior.

### EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA DE UNA ASOCIACIÓN ENTRE LA MASTITIS Y LA FERTILIDAD

La mastitis es una enfermedad muy común en rodeos lecheros en todo el mundo e incurre en costos significativos asociados con el tratamiento, la pérdida de producción y el retiro de leche. La mastitis puede definirse como clínica (es decir, hay signos evidentes de enfermedad, como la presencia de coágulos o acuosidad de la leche; cambios en la glándula mamaria (calor o inflamación); o en la vaca (es decir, depresión, deshidratación, anorexia)). Sin embargo, la mayoría de los casos de mastitis siguen siendo subclínicos, es decir, hay evidencia de infección o inflamación en base a pruebas de laboratorio como microbiología o recuento de células somáticas (RCS). Los estudios epidemiológicos han demostrado que la mastitis tiene efectos negativos

en el rendimiento reproductivo, incluyendo un mayor intervalo parto/concepción, más servicios por concepción (Barker y col. 1998a; Schrick y col. 2001), menores tasas de concepción (Santos y col. 2004; Lavon y col. 2011a) y un mayor riesgo de pérdida de embriones (Chebel y col. 2004; McDougall y col. 2005). Estos efectos fueron encontrados en casos de mastitis clínicas tanto por patógenos Gram-positivos como Gram-negativos, sin embargo, el tamaño del efecto parece ser mayor para los Gram-negativos (Hertl y col. 2011).

Las alteraciones en el intervalo inter-estral ocurren con mayor frecuencia en vacas afectadas con mastitis clínica, particularmente en aquellas con infecciones Gram-negativas (Moore y col. 1991). En ese estudio, las vacas en un rodeo con predominio de aislamientos gram-negativos fueron 1.6 veces más propensas a tener un intervalo inter-estro <18 días o >24 días.

Las vacas diagnosticadas con mastitis clínica después de la primera inseminación artificial (IA) requirieron más servicios para concebir que las que tenían mastitis clínica antes de la primera IA o aquellas que tuvieron mastitis clínica luego de confirmada la preñez (P. ej., 2,9 vs 1,6 vs 1,7 servicios/concepción para vacas con mastitis clínica después de la IA, antes de la IA o después de preñez confirmada respectivamente) (Barker y col. 1998b). De manera similar, las tasas de concepción al primer servicio fueron del 29% para las vacas que nunca presentaron mastitis clínica, del 22% para las vacas con mastitis clínica antes de la IA, del 10% para las vacas con mastitis clínica después de la IA y del 38% para las vacas con mastitis después de la confirmación de preñez, respectivamente (Santos y col. 2004). El odds ratio para concepción fueron 0,88 para las vacas diagnosticadas con mastitis clínica 31 a 60 días antes de la IA; 0,81 para las vacas diagnosticadas ≤30 días antes de la IA; y 0,48 para las vacas diagnosticadas dentro de los 21 días posteriores a la IA, con solo este último grupo diferente al de las vacas no afectadas (Loeffler y col. 1999). La mastitis clínica reduce el riesgo relativo (RR) de concepción cuando se modela el intervalo parto/concepción mediante el análisis de

supervivencia (RR = 0.65, IC 95% = 0.50-0.84) (Suriyasathaporn y col. 1998).

Tanto la mastitis clínica a Gram-positivos como a Gram-negativos pueden reducir la tasa de concepción (Fuenzalida y col. 2015). Además, la gravedad de los signos clínicos es más importante que la etiología, en términos de efectos negativos en la tasa de concepción. Vacas con cultivos tanto a gram positivos como gram negativos presentando signos clínicos leves a severos, tuvieron una tasa de concepción significativamente más baja que animales con signos menos graves y/o sin cultivo (Fuenzalida y col. 2015).

La tasa de concepción más baja se asocia con intervalos parto/concepción más largos. El intervalo parto/concepción fue de 137 días en vacas con mastitis clínica poco después de la primera IA, en comparación con 92 días en las vacas que no tuvieron mastitis clínica o que tuvieron mastitis clínica después de la confirmación de la preñez (Barker y col. 1998b).

Otro efecto de la mastitis clínica es el mayor riesgo de descarte temprano del animal (envío a faena o muerte). Las vacas diagnosticadas con mastitis clínica tienen 1.3 a 1.5 veces más probabilidades de ser descartadas que las vacas sin mastitis clínica (Beaudeau y col. 1995; Heuer y col. 1999; Santos y col. 2004). El riesgo de sacrificio asociado con la mastitis aumenta a medida que avanza la lactancia, con un riesgo que varía de 0.5 en inicio a 2.5 en lactancia tardía (Grohn y col. 1997; Rajala-Schultz y Gröhn 1999) así como también se asocia al patógeno que causa la mastitis clínica (Gröhn y col. 2005).

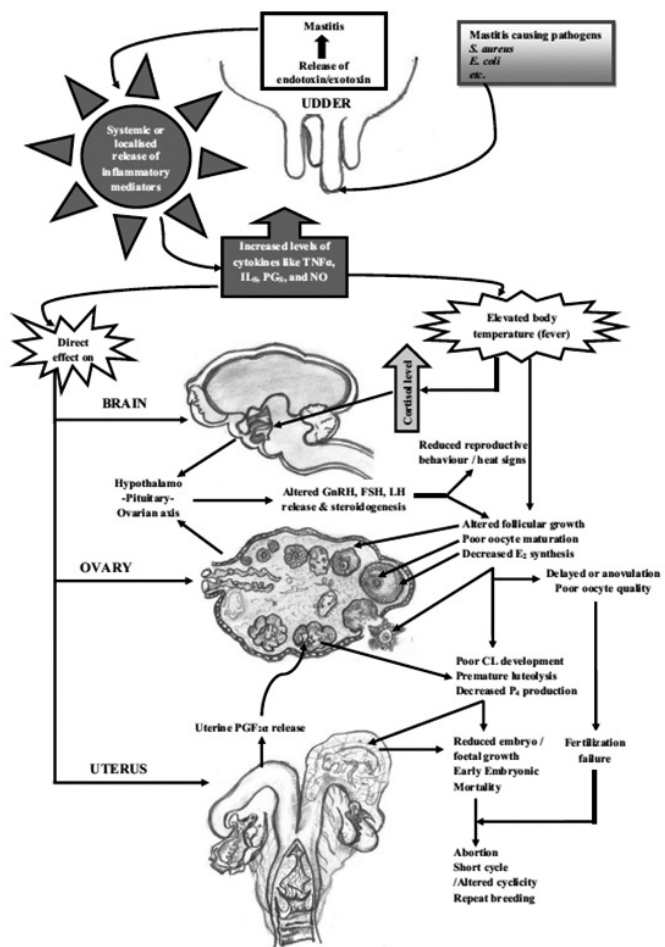
Se ha demostrado que la mastitis subclínica (definida como un RCS elevado) tiene un impacto negativo en la tasa de concepción. Un estudio israelí clasificó las vacas según el RCS en el día que precede a la IA y después de la IA en: aquellas que permanecieron sin infectar (por ejemplo <150.000 células/mL en ambos puntos de tiempo), las que curaron (por ejemplo el RCS cambió de ≥150.000 células/mL a <150.000 células/mL), aquellas que se infectaron nuevamente (por ejemplo, pasaron de <150.000 células/mL a ≥150.000 células/mL), o aquellas que se infectaron

crónicamente (por ejemplo  $\geq 150.000$  células/mL en ambos puntos de tiempo). Las tasas de concepción fueron 39%, 37%, 33% y 32% para las vacas no infectadas, curadas, recién infectadas y crónicas, respectivamente (Lavon y col. 2011a). De manera similar, un estudio del Reino Unido demostró una disminución lineal en la preñez con un aumento de RCS en los 30 días posteriores a la IA (Hudson y col. 2012). Las vacas con un RCS elevado ( $> 400.000$  células/mL) tuvieron una tasa de preñez más baja después de la transferencia embrionaria a los 7 días de la IA que aquellas con RCS más bajo (Barbosa y col. 2018). Adicionalmente, las vacas con infecciones por un agente patógeno mayor tuvieron tasas de preñez más bajas que las infectadas con un patógeno menor o que no estaban infectadas (32 vs 41 vs 43% para las vacas infectadas con un patógeno principal, patógeno menor o no infectadas, respectivamente). Las vacas infectadas por los principales patógenos ambientales (gram-negativos o gram-positivos) tuvieron tasas de concepción más bajas que las vacas con patógenos menores (por ejemplo, SCN o *Corynebacterium* spp.) o vacas control (no infectadas).

Los efectos de la mastitis pueden ser aditivos a los de otras enfermedades. Por ejemplo, un estudio estadounidense identificó un efecto aditivo sobre la incapacidad de concebir cuando las vacas tenían mastitis clínica y otra enfermedad relacionada, respecto a la mastitis sola u otra condición sola (Ahmadzadeh y col. 2009).

### EFFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA MASTITIS EN LA REPRODUCCIÓN

Los efectos negativos de la inflamación fuera del tracto reproductivo en la concepción se han reconocido durante muchos años (Hansen y col. 2004; Kumar y col. 2017) (Figura 1). Pueden estar implicados múltiples mecanismos, incluidos los efectos a nivel del eje hipotálamo-hipofisario, ovarios, útero o el embrión en sí. La infección intramamaria produce cambios locales y sistémicos en, por ejemplo, la concentración de citoquinas con efectos sistémicos resultantes.



**Figura 1.** Diagrama de los mecanismos potenciales del efecto de la mastitis en el tracto reproductivo del ganado lechero (Kumar y col. 2017).

Las infecciones gram-negativas liberan LPS (Bannerman y col. 2004) y tanto las infecciones gram-positivas como las gram-negativas aumentan las concentraciones de IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) que inducen la producción de la ciclo-oxigenasa (COX) (Schmitz y col. 2004). La ciclo-oxigenasa convierte el ácido araquidónico en eicosanoides que incluyen prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos que actúan como mediadores de la inflamación (Smith 2003; Vangroenweghe y col. 2005). La ciclo-oxigenasa tiene dos isoformas designadas COX-1 y COX-2. La COX-1 se expresa principalmente de forma constitutiva y mantiene la integridad de la mucosa gastrointestinal, ayuda a la agregación plaquetaria y mejora el flujo sanguíneo renal. La isoforma COX-2 es inducible y está regulada positivamente en respuesta a estímulos inflamatorios. La glándula mamaria bovina produce PGF $_2$  (Hansel y col. 1976) y los aumentos en PGF $_2$  ocurren en la leche de vacas con mastitis clínica (Anderson y col. 1986). Estudios de desafío han

demostrado que los LPS aumentan las concentraciones de prostaglandinas circulantes (incluida la  $PGF_2$ ), lo que acorta la vida útil del cuerpo lúteo (Giri y col. 1990). Se encontró un aumento similar en  $PGF_2$  después de la inducción de mastitis con *Streptococcus uberis*, lo que indica que esto no es solo un efecto Gram-negativo (Hockett y col. 2000). La luteólisis temprana o la reabsorción embrionaria temprana pueden alterar los intervalos interovulatorios y, por tanto, interestrales. La detección de preñez se produce aproximadamente 16 días después de la inseminación y depende de un cuerpo lúteo funcional. Por lo tanto, si la mastitis acorta la duración de la vida lútea, existe una mayor probabilidad de fracaso en el reconocimiento de la preñez y de la concepción.

El aumento de la temperatura corporal asociado con el incremento de la concentración de citoquinas y la depresión asociada de la secreción de la hormona luteinizante (LH) es otro mecanismo potencial (Hansen y col. 2004). La pirexia se produce tanto en la mastitis gram-negativa como en la gram-positiva (Wenz y col. 2001).

Las vacas expuestas a *Streptococcus uberis* redujeron la frecuencia del pulso de LH, redujeron las concentraciones de estradiol y no expresaron estro ni ovularon (Hockett y col. 2005). Esos autores plantearon la hipótesis de que los efectos de *S. uberis* en la expresión del estro eran a través de los efectos inhibitorios de las citoquinas inflamatorias en la liberación de LH hipofisaria, independientemente de cualquier efecto sobre las concentraciones de prostaglandinas.

Existe evidencia de que la mastitis afecta la esteroidogénesis folicular que causa retraso o fracaso de la ovulación (Lavon y col. 2008; Lavon y col. 2011b). En un estudio, se demostró que la infusión intravenosa de lipopolisacáridos daba lugar a pirexia, inhibición o retraso del incremento de LH y fracaso de la ovulación o un estro extendido al intervalo de ovulación en una proporción de vacas (Lavon y col. 2008). En otro estudio, se infundió LPS o extracto de *S. aureus* en la glándula mamaria, y se aspiraron el líquido folicular y las células de la granulosa durante los siguientes 4 ciclos del estro. Los autores demostraron los

efectos a corto plazo del LPS en términos de aumento de la temperatura corporal, aumento del cortisol plasmático y aumento del recuento de células somáticas, con concentraciones asociadas de estradiol folicular, androstenediona y progesterona. Los efectos del LPS se produjeron en el siguiente ciclo, mientras que los asociados con *S. aureus* incluyen concentraciones reducidas de estradiol folicular y androstenediona, los cuales ocurrieron 3 y 4 ciclos más tarde (Lavon y col. 2011b). De manera similar, la infusión de LPS o un extracto de la pared celular de *S. aureus* produjo una reducción en el número de folículos de tamaño mediano y una reducción de las concentraciones de estradiol folicular (Furman y col. 2014). Estos efectos pueden estar mediados por citoquinas, ya que se ha demostrado que  $IL1-\beta$ ,  $IL-2$ ,  $TNF\alpha$  e  $IFN\alpha$  inhiben la producción de estradiol por células de la granulosa in vitro y se han demostrado los efectos directos de LPS sobre las concentraciones de estradiol (Herath y col. 2007). Por lo tanto, la mastitis puede tener efectos negativos en la reproducción a través de mecanismos independientes de la prostaglandina.

La evidencia de estudios in vitro sugiere que los AINE pueden suprimir la producción de algunas citoquinas proinflamatorias que incluyen  $IL-1$  e  $IL-6$  (Jiang y col. 1998; Berg y col. 1999).

Se han demostrado los efectos directos del LPS, la prostaglandina  $F_{2\alpha}$  y el óxido nítrico sobre la maduración de ovocitos in vitro y el desarrollo de embriones, lo que sugiere un mecanismo potencial para la pérdida de embriones in vivo asociada con mastitis (Soto y col. 2003).

La bacteriemia ocurre en el 42% de los casos de mastitis severa asociada con bacterias gram-negativas, en comparación con solo el 3% en los infectados con bacterias gram-positivas (Wenz y col. 2001). El efecto de la importancia de la bacteriemia asociada con la mastitis en el rendimiento reproductivo sigue sin estar claro.

En vacas con mastitis subclínica (definida como  $>400.000$  células/mL), menos animales ovularon (58% vs 77%) y la proporción de ovocitos viables fue menor (42% vs 59%), y hubo más ovocitos degenerativos (13 vs 7)

que en animales sin mastitis estando sujetos a sincronía y aspiración folicular (Santos y col. 2018).

### **MANEJO DE LA MASTITIS PARA MINIMIZAR EL IMPACTO EN EL RENDIMIENTO REPRODUCTIVO**

La mastitis es una condición dolorosa y produce efectos tanto fisiológicos como de comportamiento. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) poseen propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas (Smith 2003). Los AINE pueden ser no selectivos o inhibir selectivamente la COX-1 o la COX-2. Un número de AINE se han utilizado experimental y clínicamente para el tratamiento de la mastitis, incluyendo carprofeno, flunixinina, ketoprofeno y meloxicam. El uso de AINE reduce la temperatura rectal, los signos de inflamación, mantiene la movilidad del rumen y reduce la frecuencia cardíaca en los modelos de desafío de LPS (Anderson y col. 1986; Shpigel y col. 1994; Wagner y Apley 2004; Vangroenweghe y col. 2005). El meloxicam es un inhibidor preferencial de la COX-2 (Van Hecken y col. 2000; Lees y col. 2004). Se ha demostrado que reduce las concentraciones de tromboxano B<sub>2</sub> en la leche durante la mastitis (Banting y col. 2000), que reduce las concentraciones plasmáticas del metabolito de PGF<sub>2α</sub>, PGFM en bovinos con endotoxinas (Konigsson y col. 2002) y que merma los signos clínicos de mastitis en ganado lechero (Fitzpatrick y col. 2013). Una revisión reciente de la mastitis severa por *E. coli* recomienda que los AINE se utilicen de forma rutinaria para el tratamiento de apoyo en estos casos (Suojala y col. 2013). Sin embargo, el beneficio de la inclusión de AINE en los protocolos de tratamiento para casos leves a moderados de mastitis clínica solo se ha estudiado recientemente (Leslie y Petersson-Wolfe 2012).

Se ha demostrado que el tratamiento de los casos de mastitis clínica leve a moderada con meloxicam junto con la terapia antimicrobiana parenteral (penetamato) reduce el RCS trimestral posterior al tratamiento en comparación con las vacas tratadas con antimicrobianos solos (550 ± 48 vs 711 ± 62 media geométrica RCS (x 1000/mL), respectivamente (McDougall y col. 2009). En el mismo estudio, se demostró que las vacas tratadas con meloxicam tenían menos probabilidades de ser sacrificadas por cualquier motivo (16% frente a 28%), o por la incapacidad de con-

cebir en relación con las tratadas solo con antimicrobianos (McDougall y col. 2009). Una limitación de ese estudio fue que estaba diseñado para centrarse en la mastitis, en lugar de los resultados reproductivos.

Por lo tanto, se realizó un segundo estudio para evaluar específicamente el efecto de la adición de meloxicam a la terapia antimicrobiana (en este caso infusión intramamaria) sobre la curación bacteriológica y los resultados de fertilidad, nuevamente en casos de mastitis clínica leve a moderada (McDougall y col. 2016). La adición de meloxicam no tuvo impacto en la proporción de vacas inseminadas dentro de los 21 días del inicio del programa. El tratamiento con meloxicam se asoció con una mayor proporción de vacas que concibieron en su primera inseminación artificial (31% vs 21%), y una mayor proporción de vacas tratadas con meloxicam estaban preñadas a los 120 días después del parto (40% vs 31%). El número de inseminaciones artificiales requeridas para lograr la concepción fue menor en el meloxicam en comparación con las vacas de control (2.43 vs 2.92). Las vacas tratadas con meloxicam tuvieron una mayor proporción de curación bacteriológica que las tratadas con placebo (66% (SE = 4%) versus 50% (SE = 6%), respectivamente).

Se demostró un resultado económico positivo en un análisis económico detallado del efecto de la adición de meloxicam a un protocolo de tratamiento antimicrobiano para casos de mastitis leve a moderada (van Soest y col. 2018). El análisis de sensibilidad sugirió que el uso de meloxicam seguía siendo rentable en una amplia gama de niveles de producción de vacuna, costos de tratamiento, pagos por leche, etc.

### **CONCLUSIONES**

Se ha demostrado que la mastitis clínica y subclínica tiene impactos negativos en la fertilidad de las vacas, incluida la reducción de la tasa de concepción, el aumento de la tasa de aborto y el parto prolongado a intervalos de concepción, así como el aumento de las tasas de sacrificio.

El mecanismo para esto es complejo y parece involucrar los efectos de la mastitis en los niveles hipotalámico-hipofisario, ovárico y

uterino.

Se ha demostrado que el uso de AINE reduce los efectos negativos fisiológicos y de comportamiento de la mastitis en las vacas. Investigaciones recientes han demostrado que el uso de meloxicam junto con la terapia antimicrobiana de los casos de mastitis clínica leve a moderada produce un RCS más bajo, un aumento en la tasa de concepción del primer servicio, una cantidad reducida de servicios requeridos por concepción, una mayor proporción de animales preñados a los 120 días después del parto, y Aumento de la curación bacteriológica. El análisis económico sugiere que es efectivo usar meloxicam de forma rutinaria en casos de mastitis clínica de leve a moderada.

## Bibliografía

- Ahmadzadeh A, Frago F, Shafii B, Dalton JC, Price WJ, McGuire MA. Effect of clinical mastitis and other diseases on reproductive performance of Holstein cows. *Anim. Reprod. Sci.* 112, 273-82, 2009
- Anderson KL, Smith AR, Shanks RD, Davis LE, Gustafsson BK. Efficacy of flunixin meglumine for the treatment of endotoxin-induced bovine mastitis. *Am. J. Vet. Res.* 47, 1366-72, 1986
- Bannerman DD, Paape MJ, Goff JP, Kimura K, Lippolis JD, Hope JC. Innate immune responses to intramammary infection with *Serratia marcescens* and *Streptococcus uberis*. *Vet. Res.* 35, 681-700, 2004
- Banting A, Schmidt H, Banting S. Efficacy of meloxicam in lactating cows with *E. coli* endotoxin induced acute mastitis. In: Proc. 8th Int. Congr. EAVPT. p E4. 2000
- Barbosa LFSP, Oliveira WVC, Pereira MHC, Moreira MB, Vasconcelos CGC, Silper BF, Cerri RLA, Vasconcelos JLM. Somatic cell count and type of intramammary infection impacts fertility from in vitro produced embryo transfer. *Theriogenology* 108, 291-6, doi:<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.12.025>, 2018
- Barker AR, Schrick FN, Lewis MJ, Dowlen HH, Oliver SP. Influence of clinical mastitis during early lactation on reproductive-performance of Jersey cows. *J. Dairy Sci.* 81, 1285-90, 1998a
- Barker AR, Schrick FN, Lewis MJ, Dowlen HH, Oliver SP. Influence of clinical mastitis during early lactation on reproductive performance of Jersey cows. *Journal of Dairy Science* 81, 285-1290, 1998b
- Beaudeau F, Ducrocq V, Fourichon C, Seegers H. Effect of disease on length of productive life of french holstein dairy-cows assessed by survival analysis. *Journal of Dairy Science* 78, 103-17, 1995
- Berg J, Fellier H, Christoph T, Grarup J, Stimmeder D. The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/-2, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 in vitro. *Inflammation Research* 48, 369-79, 1999
- Chebel RC, Santos JEP, Reynolds JP, Cerri RLA, Juchem SG, Overton M. Factors affecting conception rate after artificial insemination and pregnancy loss in lactating dairy cows. *Animal Reproduction Science* 84, 239-55, 2004
- Fitzpatrick CE, Chapinal N, Petersson-Wolfe CS, DeVries TJ, Kelton DF, Duffield TF, Leslie KE. The effect of meloxicam on pain sensitivity, rumination time, and clinical signs in dairy cows with endotoxin-induced clinical mastitis. *Journal of Dairy Science* 96, 2847-56, 2013
- Fuenzalida MJ, Fricke PM, Ruegg PL. The association between occurrence and severity of subclinical and clinical mastitis on pregnancies per artificial insemination at first service of Holstein cows. *Journal of Dairy Science* 98, 3791-805, 2015
- Furman O, Leitner G, Roth Z, Lavon Y, Jacoby S, Wolfenson D. Experimental model of toxin-induced subclinical mastitis and its effect on disruption of follicular function in cows. *Theriogenology* 82, 1165-72, doi:<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2014.08.002>, 2014
- Giri SN, Emau P, Cullor JS, Stabenfeldt GH, Bruss ML, Bondurant RH, Osborne BI. Effect of endotoxin on circulating levels of eicosanoids progesterone, cortisol, glucose and lactic acid, and abortion in pregnant cows. *Vet. Microbiol.* 21, 211-31, 1990
- Grohn YT, Ducrocq V, Hertl JA. Modeling the effect of a disease on culling: an illustration of the use of time-dependent covariates for survival analysis. *J. Dairy Sci.* 80, 1755-66, 1997
- Gröhn YT, Gonzalez RN, Wilson DJ, Hertl JA, Bennett G, H. S, Schukken YH. Effect of pathogen-specific clinical mastitis on herd

- life in two New York State dairy herds. *Preventive Veterinary Medicine* 71, 105-25, 2005
- Hansel W, Hixon J, Shemesh M, Tobey D. Concentrations and activities of prostaglandins of the F series in bovine tissue, blood, and milk. *Journal of Dairy Science* 59, 1353-65, 1976
  - Hansen PJ, Soto P, Natzke RP. Mastitis and fertility in cattle—Possible involvement of inflammation or immune activation in embryonic mortality. *Am. J. Reprod. Immunol.* 51, 294301, 2004
  - Herath S, Williams EJ, Lilly ST, Gilbert RO, Dobson H, Bryant CE, Sheldon IM. Ovarian follicular cells have innate immune capabilities that modulate their endocrine function. *Reproduction* 134, 683-93, 2007
  - Hertl JA, Schukken YH, Bar D, Bennett GJ, González RN, Rauch BJ, Welcome FL, Tauer LW, Gröhn YT. The effect of recurrent episodes of clinical mastitis caused by gram-positive and gram-negative bacteria and other organisms on mortality and culling in Holstein dairy cows. *Journal of Dairy Science* 94, 4863-77, 2011
  - Heuer C, Schukken YH, Dobbelaar P. Postpartum body condition score and results from the first test day milk as predictors of disease, fertility, yield, and culling in commercial dairy herds. *Journal of Dairy Science* 82, 295-304, 1999
  - Hockett ME, Hopkins JM, Lewis MJ, Saxton AM, Dowlen HH, Oliver SP, Schrick FN. Endocrine profiles of dairy cows following experimentally induced clinical mastitis during early lactation. *Anim Reprod Sci* 58, 241-51, 2000
  - Hockett ME, Almeida RA, Rohrbach NR, Oliver SP, Dowlen HH, Schrick FN. Effects of induced clinical mastitis during preovulation on endocrine and follicular function. *J Dairy Sci.* 88, 2422-31, 2005
  - Hudson CD, Bradley AJ, Breen JE, Green MJ. Associations between udder health and reproductive performance in United Kingdom dairy cows. *Journal of Dairy Science* 95, 3683-97, doi:<https://doi.org/10.3168/jds.2011-4629>, 2012
  - Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-big gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 391, 82-6, 1998
  - Königsson K, Odensvik K, Kindahl H. Endocrine, metabolic and clinical effects of intravenous endotoxin injection after pre-treatment with meloxicam in heifers. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 49, 408-14, 2002
  - Kumar N, Manimaran A, Kumaresan A, Jayakumar S, Sreela L, Mooventhan P, Sivaram M. Mastitis effects on reproductive performance in dairy cattle: a review. *Tropical Animal Health and Production* 49, 663-73, doi:10.1007/s11250-017-1253-4, 2017
  - Lavon Y, Leitner G, Goshen T, Braw-Tal R, Jacoby S, Wolfenson D. Exposure to endotoxin during estrus alters the timing of ovulation and hormonal concentrations in cows. *Theriogenology* 70, 956-67, 2008
  - Lavon Y, Ezra E, Leitner G, Wolfenson D. Association of conception rate with pattern and level of somatic cell count elevation relative to time of insemination in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 94, 4538-45, 2011a
  - Lavon Y, Leitner G, Moallem U, Klipper E, Voet H, Jacoby S, Glick G, Meidan R, Wolfenson D. Immediate and carryover effects of Gram-negative and Gram-positive toxin-induced mastitis on follicular function in dairy cows. *Theriogenology* 76, 942-53, 2011b
  - Lees P, Landoni MF, Giraudel J, Toutain PL. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 27, 479-90, 2004
  - Leslie KE, Petersson-Wolfe CS. Assessment and Management of Pain in Dairy Cows with Clinical Mastitis. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 28, 289-305, 2012
  - Loeffler SH, de Vries MJ, Schukken YH. The effects of time of disease occurrence, milk yield, and body condition on fertility of dairy cows. *Journal of Dairy Science* 82, 2589-604, 1999
  - McDougall S, Rhodes FM, Verkerk G. Pregnancy loss in New Zealand dairy cattle. *N. Z. Vet. J.* 53, 279-87, 2005
  - McDougall S, Bryan MA, Tiddy RM. Effect of treatment with the nonsteroidal anti-inflammatory meloxicam on milk production, somatic cell count, probability of re-treatment, and culling of dairy cows with mild clinical mastitis. *Journal of Dairy Science* 92, 4421-31, 2009
  - McDougall S, Abbeloos E, Piepers S, Rao AS, Astiz S, van Werven T, Statham J, Pérez-Villalobos N. Addition of meloxicam to the treatment of clinical mastitis improves subsequent reproductive performance. *Journal of Dairy Science* 99, 2026-42, 2016
  - Moore DA, Cullor JS, Bondurant RH, Sischo WM. Preliminary field evidence for the asso-

ciation of clinical mastitis with altered interestrus intervals in dairy cattle. *Theriogenology* 36, 257-65, 1991

• Rajala-Schultz PJ, Gröhn YT. Culling of dairy cows. Part I. Effects of diseases on culling in Finnish Ayrshire cows. *Preventive Veterinary Medicine* 41, 195-208, 1999

• Santos G, Bottino MP, Santos APC, Simões LMS, Souza JC, Ferreira MBD, da Silveira JC, Ávila ACFCM, Bride A, Sales JNS. Subclinical mastitis interferes with ovulation, oocyte and granulosa cell quality in dairy cows. *Theriogenology* 119, 214-9, doi:<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2018.04.028>, 2018

• Santos JEP, Cerri RLA, Ballou MA, Higinbotham GE, Kirk JH. Effect of timing of first clinical mastitis occurrence on lactational and reproductive performance of Holstein dairy cows. *Anim. Reprod. Sci.* 80, 31-45, 2004

• Schmitz S, Pfaffl MW, Meyer HHD, Bruckmaier RM. Short-term changes of mRNA expression of various inflammatory factors and milk proteins in mammary tissue during LPS-induced mastitis. *Domestic Animal Endocrinology* 26, 111-26, 2004

• Schrick FN, Hockett ME, Saxton AM, Lewis MJ, Dowlen HH, Oliver SP. Influence of subclinical mastitis during early lactation on reproductive parameters. *J. Dairy Sci.* 84, 1407-12, 2001

• Shpigel NY, Chen R, Winkler M, Saran A, Ziv G, Longo F. Anti-inflammatory ketoprofen in the treatment of field cases of bovine mastitis. *Res. Vet. Sci.* 56, 62-8, 1994

• Smith G. Supportive therapy of the toxic cow. *Vet. Clin. North Amer. Food Anim. Pract.* 21, 595-614, 2003

• Soto P, Natzke RP, Hansen PJ. Identification of possible mediators of embryonic mortality cause by mastitis: actions of lipopolysaccharide, prostaglandin F2a, and the nitric oxide generator, sodium nitroprusside dihydrate, on oocyte maturation and embryonic development in cattle. *Am. J. Reprod. Immunol.* 50, 263, 2003

• Suojala L, Kaartinen L, Pyörälä S. Treatment for bovine *Escherichia coli* mastitis – an evidence-based approach. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 36, 521-31, 2013

• Suriyasathaporn W, Nielen M, Dieleman SJ, Brand A, Noordhuizen-Stassen EN, Schukken YH. A Cox proportional-hazards model with

time-dependent covariates to evaluate the relationship between body-condition score and the risks of first insemination and pregnancy in a high-producing dairy herd. *Preventive Veterinary Medicine* 37, 159-72, 1998

• Van Hecken A, Schwartz JI, Depre M, De Lepeleire I, Dallob A, Tanaka W, Wynants K, Buntinx A, Arnout J, Wong PH, Ebel DL, Gertz BJ, De Schepper PJ. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 40, 1109-20, 2000

• Van Soest FJS, Abbeloos E, McDougall S, Hogeveen H. Addition of meloxicam to the treatment of bovine clinical mastitis results in a net economic benefit to the dairy farmer. *Journal of Dairy Science* 101, 3387-97, doi:10.3168/jds.2017-12869, 2018

• Vangroenweghe F, Duchateau L, Boutet P, Lekeux P, Rainard P, Paape MJ, Burvenich C. Effect of carprofen treatment following experimentally induced *Escherichia coli* mastitis in primiparous cows. *Journal of Dairy Science* 88, 2361-76, 2005

• Wagner SA, Apley MD. Effects of two anti-inflammatory drugs on physiologic variables and milk production in cows with endotoxin-induced mastitis. *Am. J. Vet. Res.* 65, 64-8, 2004

• Wenz JR, Barrington GM, Garry FB, McSweeney KD, Dinsmore RP, Goodell G, Callan RJ. Bacteremia associated with naturally occurring acute coliform mastitis in dairy cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 219, 976-81, doi:10.2460/javma.2001.219.976, 2001