LA PRESENCIA DEL PROFESOR DR. BORJE GUSTAFSSON EN LAS XX JORNADAS URUGUAYAS DE BUIATRIA FUE POSIBLE POR LA COLABORACION DE LA UNIVERSIDAD DE WASHINGTON (EE.UU)

VII CONGRESO LATINOAMERICANO DE BUIATRIA
XX JORNADAS URUGUAYAS DE BUIATRIA
Paysandú, R.O.U., 17 - 20 de junio de 1992

MASTITIS AGUDA POR COLIFORMES: PATOGENIA, TERAPIA Y EFECTO SOBRE LA REPRODUCCION

Borje K. Gustafsson*

RESUMEN

Los metabolitos del ácido araquidónico están comprendidos en la fisiopatología de la mastitis aguda. La evidencia experimental demuestra que estos metabolitos son mediadores de algunos de los signos clásicos de la inflamación. Existe una amplia evidencia clínica y experimental que los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AAINE) son efectivos como tratamiento de apoyo. Las virtudes de estos agentes consisten primariamente en reducción de la fiebre de la depresión y de la inflamación local de la ubre. Pueden esperarse algunos efectos sobre la anorexia y la función ruminal. La prevención de los efectos negativos que la endotoxina inducida tiene sobre la reproducción (muerte embrionaria temprana, aborto, alteración del ciclo estral) puede ser uno de los más importantes efectos positivos. Parece no haber mejora alguna sobre la producción de leche o sobre la tasa de retorno a la producción normal.

Los ensayos realizados con AAINE elegidos no han mostrado un efecto adverso sobre la defensa celular inmunológica. Los AAINE que han sido más testados en rumiantes son: aspirina (ácido acetilsalicílico), flunixina-meglumina (Banamine, Schering Corporation, NJ, USA), indometacina, salicilato de sodio, fenilbutazona, flurbiprofen, suprofen, dipirona, ácido meclofenámico.

La mastitis bovina es una de la enfermedades más costosas para la producci animal en todo el mundo. Aunque la mayoría de las pérdidas se atribuyen la disminucion de producción asociada con la mastitis subclínica crónic otras, también significativas son causadas por la mastitis aguda. Los progres

* Decano Facultad Veterinaria - Washington State University

logrados en el control de las mastitis causadas por patógenos contagiosos (por ejemplo Staph. aureus, Strep. agalactie) han sido significativos, pero la mastitis ocasionada por patógenos ambientales (por ej. coliformes) ha probado ser más difícil de controlar. Se ha venido incrementando la importancia de las mastitis debidas a patógenos del ambiente (bacterias coliformes incluyendo Escherichia coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp.)

Existen varias razones posibles para este aumento en la frecuencia de las mastitis por coliformes. La vaca está en constante exposición a estos patógenos. Se agrega a esto la terapia antibiótica intensiva en el secado de la misma. Fundamentalmente dicha terapia resulta generalmente en vacas con menos cantidad de microorganismos y un menor contaje celular en la leche. El contaje celular disminuído puede implicar una reducción en la defensa natural.

La mastitis por coliformes difiere de las mastitis causadas por patógenos gram positivos en muchos aspectos. Entre las propiedades específicas de las bacterias coliformes desde el punto de vista clínico es su habilidad para producir endotoxina.

La endotoxina se considera generalmente el factor principal para el desarrollo de los síntomas clínicos y del daño, al tejido mamario. La migración de leucocitos al tejido es el factor crucial para la aparición de los signos inflamatorios y el daño tisular. El ejemplo clásico de evitar la ocurrencia de la reacción inflamatoria fue demostrado por Jain et al en 1968, 1971, con inoculaciones de bacterias coliformes en las ubres de vacas que se habían hecho neutropénicas. Fue demostrado que en tales vacas el grado de respuesta inflamatoria aguda estaba muy reducido. Otros trabajos demostraron claramente el rol decisivo de la rápida migración celular para el desarrollo de los severos signos agudos de la colimastitis. Aparece durante la fase temprana de inflamación aguda, el neutrófilo es un importante agente que influye en la magnitud y duración de los signos de la inflamación.

FACTORES PREDISPONENTES Y CAUSAS

Numerosos factores predisponen a las vacas periparturientas a las mastitis por coliformes. Las vacas en el postparto son más severamente afectadas por mastitis agudas por coliformes. Esto puede ser atribuído parcialmente a una función neutrofílica alterada sobre la respuesta en la vaca lechera periparturienta.

El estrés y un número disminuído de neutrófilos circulantes luego del parto puede contribuir también a un descenso en la respuesta inmunitaria. Las vacas con contajes bajos de células somáticas pueden ser más susceptibles a las bacterias coliformes. La incidencia de la mastitis por coliformes parece ser mayor en vacas de alta producción, aunque la severidad de la enfermedad no difiere entre los distintos niveles productivos.

Las vacas y la higiene ambiental aparecen como factores influyentes en la incidencia de las mastitis por coliformes. La correcta rutina de ordeñe y la construcción y mantenimiento del equipo son factores importantes en la prevención de las mastitis por coliformes. El tratamiento de las vacas con antibióticos intramamarios durante el período seco y el sellado de pezón pueden aumentar la incidencia de las mastitis por coliformes. La mastitis por coliformes es causada por una amplia variedad de bacterias coliformes que están presentes como habitantes normales en el medio ambiente. Escherichia coli, Enterobacter aerogenes y Klebsiella pneumoniae son responsables de la mayoría de los casos de mastitis por coliformes, con Escherichia coli como el patógeno más comúnmente involucrado.

INCIDENCIA Y PRONOSTICO

Los microorganismos coliformes, considerados colectivamente, son la causa única más común de mastitis agudas. La presencia de mastitis contagiosas -mastitis ocasionadas por microorganismos de los cuales las vacas lecheras sirven como reservorio- parece reducir la incidencia de las mastitis por coliformes.

Los rodeos lecheros con una alta incidencia de mastitis clínicas severas generalmente tienen una incidencia alta de mastitis por coliformes. La severidad de la mastitis por coliformes está correlacionada con la proximidad del parto. La mastitis por coliformes es más frecuente en los primeros 90 días de lactancia.

La importancia relativa de la mastitis aguda por coliformes se está incrementando debido posiblemente a un incremento en el número de vacas por unidad de superficie (estabuladas), menos mastitis contagiosas, y contajes disminuídos de células somáticas.

Luego de una mastitis aguda por coliformes, aproximadamente 60% de las vacas vuelve a producir, 35% secan el cuarto afectado, 20% se secan totalmente y 7 a 15% muere.

REVISTA A LOS ASPECTOS GENERALES*

La mastitis causada por bacterias coliformes difiere fundamentalmente de aquella debida a patógenos tales como Staphylococcus aureus y Streptococcus agalactiae. Estas diferencias son reflejadas en los siguientes conceptos:

- La fuente de los coliformes que causan mastitis es el medioambiente.

  La higiene ambiental y del equipo de ordeñe son por lo tanto importantes en el control de las mastitis por coliformes.

- Una diversidad de cepas de bacterias coliformes pueden causar mastitis dentro del rodeo o entre distintos rodeos. Esto reafirma el origen ambiental y el caracter no contagioso de las bacterias causales.

- La presentación clínica de la mastitis por coliformes es variable. Los casos peragudos con aparición súbita y con severos signos son típicos de aproximadamente 10 al 15% de las glándulas mamarias infectadas por coliformes. Los casos agudos son menos severos y pueden ser la manifestación clínica más común de la enfermedad (33% al 66% de los casos). Los casos crónicos son una manifestación poco común de la infección intramamaria por coliformes.

En ocasiones, pueden aislarse bacterias coliformes de la leche de una vaca sin síntomas clínicos.

- Se considera que la endotoxina es el principal factor de desencadenamiento de los signos clínicos observados en las mastitis por coliformes. La endotoxina es considerada también como un factor en las severas manifestaciones sistémicas observadas en pacientes con mastitis peragudas por coliformes.

- La inflamación local del cuarto es la característica primaria de la mastitis clínica por coliformes. El cuarto enrojece, y muestra hinchazón, dolor y calor (inflamación), como el signo más típico de la mastitis aguda por coliformes. En ocasiones, están afectados dos o más cuartos. Las secreciones de los cuartos afectados son de apariencia acuosa o serosa.

- Las defensas del huésped son importantes en la protección y la eliminación de los coliformes de la glándula mamaria. Las vacas con bajas concentraciones de células somáticas se consideran como más propensas a adquirir infecciones por coliformes. El canal del pezón es la barrera principal a la entrada de bacterias coliformes.

* Del artículo "Therapy for Acute Mastitis" por Kevin L. Anderson (Comp. Cont. Education, Vol. 11, N° 9, 1125-1113, 1989).

Cuando las bacterias entran en la glándula mamaria, las defensas son activadas. Las células fagocitarias (primariamente neutrófilos) y los componentes no celulares (tales como inmunoglobulinas y complemento) median esta respuesta.

PATOGENIA

Durante los pasados 10 años el conocimiento respecto de los mediadores de la inflamación, especialmente los metabolitos del ácido araquidónico (MAA) en la mastitis aguda, se ha incrementado considerablemente. Los investigadores han incluído para esto, tanto casos espontáneos como experimentales en la vaca y en la cabra. En un estudio sobre los MAA en la leche de vacas durante la mastitis aguda, espontánea por coliformes, nuestro equipo de investigación (Anderson et al., 1985) encontraron un aumento leve a moderado de la Prostaglandina F2 alfa (PGF) y el Trombohexano B2 (TXB2). El aumento corresponde a la severidad clínica y el curso de la mastitis. Esto implicaba un rol especial de la PGF y del TXB en la patofisiología de la mastitis.

El primer estudio experimental llevado a cabo por nuestro grupo (Anderson et al., 1985) determinó la concentración de PGF y TXB en leche de vacas que habían sido inoculadas en la cisterna del pezón con E. coli. Las concentraciones tanto de PGF como de TXB estaban aumentadas en la leche de los cuartos inoculados con E. coli. Sin embargo había una gran variabilidad en la respuesta.

Una respuesta más consistente fue obtenida en estudios contemporáneos por Giri y Col. (1984) quienes usaron inoculaciones con varias dosis de una endotoxina de E. coli en lugar de bacterias. Hallaron un aumento sustancial de PGF y PGE2.

En nuestros estudios continuados decidimos usar una mastitis inducida por endotoxina como medelo (Anderson et al., 1986 a, b, c). El primer estudio incluyó doce vacas lactantes en las cuales se indujo mastitis por la infusión intramamaria de 10 ng de Endotoxina de E. coli. La endotoxina fue inyectada en la cisterna del pezón a través del esfínter, en un solo cuarto elegido al azar, en cada vaca. Se midieron por radioinmunoanálisis las concentraciones de PGF y TXB en leche desengrasada y de 15-ceto-13, 14-dehidro-PGF2 alfa (igual al principal metabolito de PGF2 alfa=PGFM) en plasma. La concentración de TXB en leche estaba significativamente aumentada durante el curso temprano de la mastitis aguda en los cuartos inoculados con endotoxina con concentraciones pico a las ocho horas de la inoculación. Por otra parte, no hubo un cambio sistemático en la concentración de PGF en la leche y un ligero descenso de PGFM en plasma. Los síntomas clínicos fueron moderadamente severos y duraron 48-96 horas. Dos experiencias subsiguientes usando otras vacas confirmaron los resultados tanto en lo concerniente a los síntomas clínicos como a la implicancia de los MAA. La administración intramamaria de 10 ng. de endotoxina de E. coli aparece como un método efectivo y confiable para inducir una mastitis aguda con todos los elementos que caracterizan a una mastitis por coliformes que ocurre naturalmente. Los signos de la inflamación aparecen aproximadamente a las dos horas post infusión de la endotoxina.

Los signos clínicos de la inflamación del cuarto (edema, calor, dolor, hinchazón) progresan con el tiempo, siendo máximos a las 4-8 horas post infusión, estando asociados con los signos sistémicos de enfermedad. En las primeras horas luego de la infusión se observa fiebre, aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria y depresión ligera a moderada. Las temperaturas rectales llegaron a un máximo de 40.6° C a las 6 horas post inoculación. La producción de leche se redujo aproximadamente en un 50% a las 12 horas post inoculación y luego fue volviendo gradualmente a lo normal. Un modelo similar ha sido usado en cabras y vacas por investigadores en Bélgica (Burnevich y Peeter, 1982 a, b, y 1983, Burnevich, 1985). Ellos demostraron que la inoculación intramamaria de endotoxina de E. coli resultó en un aumento bifásico de flujo sanguíneo mamario. El primer pico, que viene antes del comienzo de la fiebre (dentro de las dos horas post inoculación con 10 ng de endotoxina) parece no estar asociado con un aumento en la producción de prostaglandina. El segundo pico,

sin embargo, se corresponde con el descenso de la fiebre y está posiblemente asociado con el aumento en la producción de prostaglandina.

Aunque no está totalmente comprendida la dinámica de producción de los MAA en mastitis, la fuente de producción de estos parece ser la glándula mamaria (Amy Morkoc, 1991, Bovine Acute Mastitis: Effect of Sodium Salicylate on Inflammation. Ph.D. Dissertation, University of Illinois).

TERAPIA ANTIMICROBIANA

Debido a que han habido pocos ensayos clínicos para las mastitis por coliformes, la mayoría de los planes terapéuticos dependen del conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, de la experiencia clínica y de la terapia antimicrobiana y de apoyo. El tratamiento debe basarse sobre un diagnóstico preciso y una cuidadosa confirmación clínica.

La mastitis por coliformes se caracteriza por una inflamación local de cuarto de moderada a severa y compromiso sistémico severo atribuido a la endotoxina. Han sido identificados cuatro principios terapéuticos para el manejo de la mastitis aguda por coliformes: eliminación de las bacterias de la glándula mamaria, neutralización de la endotoxina, neutralización de los efectos de la endotoxina, e instauración de una terapia de apoyo.

Se administran drogas antimicrobianas a la mayoría de los pacientes con mastitis aguda por coliformes. La elección de los agentes antimicrobianos es complicada y controvertida. La mayoría de los planes para las mastitis por coliformes se basan en la experiencia clínica.

Las drogas antimicrobianas juegan el papel principal en la terapia. De acuerdo con el Subcomité de Coliformes del Consejo Nacional de Mastitis, sin embargo, el valor terapéutico de los antibióticos puede ser cuestionable. Muchas infecciones por coliformes son autolimitantes y se resuelven sin terapia alguna.

Aún con tratamiento antibiótico intenso y temprano, algunas vacas mueren igualmente.

Basados en resultados de sensibilidad, los estudios han reportado que el 70% al 100% de los coliformes son susceptibles a la gentamicina, amikacina, cefalotina, polimixina B y a las sulfas potenciadas. Del 30% al 70% de los aislamientos se reportaron sensibles a las sulfonamidas, tetraciclina, ampicilina y estreptomicina. Pocos o ninguno (0 a 30%) fueron suceptibles a la penicilina G, eritromicina, novobiocina y meticilina. Drogas antimicrobiana no aprobadas por la Food and Drug Administration de EEUU para su uso en ganado lechero, han sido empleadas con éxito aparente por algunos veterinarios; estos ejemplos incluyen: gentamicina, amikacina, espectinomicina, ceftiofur y ticarcilina con ácido clavulánico.

La principal limitación a la terapia sistémica es que puede no lograrse una concentración adecuada de la droga en la leche.

Algunas drogas no atraviesan la barrera mamaria en grado significativo. Las drogas con un alto grado de penetración a la leche son: eritromicina, lincomicina, tilosina y trimetoprim. La sulfanilamida, la sulfapiridina, así como la tetraciclina, estreptomicina y gentamicina son intermedias, mientras que la penicilina G y la ampicilina llegan a una concentración relativamente baja en la leche en comparación con aquella que logran en la sangre.

El escurrido frecuente de los cuartos afectados es un aspecto importante de la terapia. La razón es que dicha evacuación de bacterias y toxinas minimiza sus efectos locales sobre la glándula y su absorción subsecuente a la circulación. Los cuartos afectados deben evacuarse tan a menudo como sea practicable (por ejemplo cada hora). La inyección intravenosa o intramuscular de oxitocina (20 a 40 UI) puede facilitar la remoción de la leche contaminada. Algunos recomiendan el uso repetido de oxitocina hasta tanto se obtenga el efecto deseado.

TERAPIA ANTIINFLAMATORIA*

Como resultado del descubrimiento de que los metabolitos del ácido araquidónico están implicados en la fisiopatología de la inflamación, se ha iniciado una intensa investigación sobre los posibles nuevos agentes antiinflamatorios. Un mojón en este desarrollo lo ha marcado Vane (1971) al demostrar que los agentes antiinflamatorios no esteroides (AAINE) inhiben la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas estables. Estos AAINE más comúnmente usados son: aspirina, salicilato de sodio, indometacina, flunixina-meglumina, fenilbutazona, flurbiprofen, ibuprofen, suprofen y ácido meclofenámico. El efecto antiinflamatorio primario de los AAINE es debido primariamente a la inhibición de la ciclooxigenasa (ver figura 1). Las células tratadas con AAINE liberan menos mediadores de la inflamación pero son capaces de matar bacterias normalmente. Esto se contrapone con los corticosteroides que tienen un efecto adverso sobre la función celular (por ejemplo sobre los leucocitos) que puede resultar en una disminuida capacidad de matar bacterias. No hay muchos ensayos controlados de tratamiento usando corticosteroides. Algunos efectos beneficiosos (reducción de la inflamación local, mejora en la actitud, reducción de la fiebre) aparentemente pueden lograrse si el tratamiento es administrado dentro de las primeras horas en el curso de la enfermedad. Bajo condiciones de enfermedad espontánea, este momento es difícil de apreciar. Un agente antiinflamatorio ideal debería reducir tanto los efectos sistémicos como locales de la inflamación pero mantener normales las defensas del huésped.

La aspirina y el salicilato de sodio son AAINE que han sido bastante usados en el pasado para aliviar los síntomas inflamatorios en mastitis aguda y en otras entidades inflamatorias en el bovino. Clínicamente existe una amplia evidencia de que ambas drogas son efectivas en reducir los MAA y los síntomas de la inflamación. La aspirina (ácido acetilsalicílico) administrada oralmente a la dosis de 100 mg/kg, dos veces al día, logra una concentración antiinflamatoria adecuada en la leche, sangre y el tejido mamario.

Hemos realizado varios estudios sobre el efecto antiinflamatorio de la flunixina-meglumina (Banamine, Schering Corporation, NJ) en mastitis aguda experimental. Flunixina-meglumina es la sal N-metilglucamina de la flunixina-2-(2-metil-3-trifluorometilanilina del ácido nicotínico, y es un compuesto blanco cremoso con un peso molecular de 491 (Houdeshell y Hennesey, 1977). La flunixina es vendida comercialmente (Shering Corporation, Kenilworth, NJ, USA) como solución de 50 mg/ml de flunixina-meglumina en ácido libre de formol. Es bien conocida en caballos para el alivio de la inflamación y el dolor asociada con trastornos músculo-esqueléticos y alivio del dolor visceral en el cólico (Houdeshell y Hennesey, 1977).

Los estudios farmacocinéticos (Anderson, 1984, Neff-Davis y Bosh, 1985) demostraron que la administración de 1.1 mg de flunixinameglumina por kilo de peso corporal en las vacas, producía una concentración plasmática mayor a 0.5 ng/ml durante las 8 horas siguientes a una inyección intramuscular única. Posteriormente, nosotros encontramos que el efecto antiprostaglandínico de la flunixina-meglumina en las vacas era mayor a una dosis de 2.2 mg/Kg, lo que se reflejaba en la supresión de la producción de PG en el período postparto inmediato (Gustafsson et al., 1986). Un posible factor negativo respecto de la flunixinameglumina es que no hay distribución mensurable en la leche (Anderson, 1984, 1986, Neff-Davis y Bosch, 1985). Probablemente el factor principal para su falta de distribución en la leche sea su amplia unión a las proteínas plasmáticas. Para maximizar su efecto en el tejido mamario, tal vez deba administrarse intramamariamente.

En los ensayos con el modelo de mastitis con endotoxina (Anderson, 1984, Anderson et al., 1986 a, b y c) se obtuvieron buenos resultados clínicos con la flunixina. El efecto más saliente fue el evitar la fiebre y una mejora significativa en todos los signos de inflamación de los cuartos (ver figuras 2 y 3 cf, Anderson et al., 1986a). Por otra parte no hubo una mejora significativa en los indicadores de la inflamación medibles en leche en el laboratorio (contaje de células

*De B.K. Gustafsson: Mediadores de la iflamación y agentes antiinflamatorios no esteroideos de la mastitis bovina. Proc. XV Jornadas Uruguayas de Buiatría, 1987.

somáticas, albúmina sérica bovina, conductividad eléctrica). La falta de difusión de la flunixina en el parénquima mamario podría deberse a esta carencia de efecto. Otra posibilidad podría ser que la dosis empleada, 1.1 mg/kg, hubiera sido demasiado baja.

El efecto de la flunixina-meglumina sobre los metabolitos del ácido araquidónico fue comunicado por Anderson et al. (1986b).

Las concentraciones de TXB en la leche y las concentraciones de PGF en el plasma se redujeron significativamente en los animales tratados con flunixina-meglumina, con relación a los controles tratados con solución fisiológica (figuras 4 y 5 cf., Anderson et al. 1986 b).

Varios otros AAINE han demostrado tener efecto antiinflamatorio en la mastitis aguda. Así, flubiprofen (2 mg/kg i.v.), suprofen (3 mg/kg i.v.) e indometacina (3 mg/kg i.v.) son potentes antipiréticos y reducen el dolor de la glándula. Estudios recientes sobre el ibuprofen en mastitis inducida por endotoxina (Fred De Graves, 1991, Acute Coliform Mastitis: Pathophysiology, Anti-inflammatory Therapy and Economics of Intervention. Ph.D. Dissertation, North Carolina State University), demostraron un efecto positivo sobre el curso clínico de la enfermedad cuando fueron administrados i.v. 2 horas después de la administración de la endotoxina a una dosis de 25 mg/kg. Es probable que un efecto positivo similar pueda ser obtenido en casos espontáneos. Tales estudios están en proceso.

El empleo de AAINE por vía intramamaria ha sido probado solo en pequeña escala.

Harmon et al. (1985), determinaron los efectos que sobre el flujo de leche y el contaje de células somáticas de un cuarto tenían 20 mg de ibuprofen administrados en forma intramamaria en cuartos que habían sido previamente desafiados con 10 ng de endotoxina de E. coli. Las vacas tratadas con ibuprofen tuvieron la menor disminución en la producción de leche y recuperaron más rápidamente la producción normal. No hubo efecto sobre el contaje de células somáticas ni sobre la temperatura rectal. El tratamiento sistémico con flunixina-meglumina, por el contrario no ha mostrado ningún efecto significativo sobre la producción de leche o sobre la tasa de retorno a la producción en mastitis inducidas por endotoxina (Anderson 1984, 1986).

Mientras que los corticoides pueden tener un efecto en detrimento de la función celular, los AAINE parecerían no mejorar la defensa inmune. De aquí que nosotros hayamos conducido estudios con altas dosis (2.2 mg/kg i.m. dos veces al día durante 10 días) en vacas inmediatamente luego del parto sin poder apreciar ningún efecto negativo sobre la función leucocitaria, tal como lo reflejó la quimioluminiscencia (Gustafsson, 1987, no publicado).

Más aún, Harmon et al., 1985, testaron la interacción in vitro entre Staph. aureus y los neutrófilos sanguíneos durante la incubación con ibuprofen. Este fármaco aumentó el porcentaje de leucocitos que individualmente fagocitaron mayor número de Staph. aereus a la vez que disminuyó el número de Staph. aureus sobrevivientes. Los efectos mayores se observaron a las más altas concentraciones de la droga.

OTRAS TERAPIAS DE APOYO

La deshidratación y la acidosis son comunes en casos peragudos de mastitis por coliformes. Las soluciones de electrolitos y el bicarbonato de sodio administrados por vía intravenosa, preferentemente durante las horas de presentación de los síntomas pueden ser muy beneficiosos y ayudan a la detoxicación tisular. En casos leves puede ser recomendado este tratamiento por vía oral.

Muchos casos espontáneos mejoran por la administración intravenosa de glucosa que ayuda al higado en el proceso de detoxicación. La dosis recomendada de glucosa es de 250 gr. Ya que la hipocalcemia es bastante frecuente en mastitis tóxicas peragudas por coliformes, las vacas que muestren signos de hipocalcemia

deben recibir soluciones de calcio por vía subcutánea o intravenosa. La solución debe ser diluída y administrada lentamente teniendo presente en todo momento la actividad cardíaca.

Las polimixinas (polimixina B) son empleadas por algunos veterinarios para inactivar la toxina en la glándula mamaria. Ha sido recomendada una dosis de 50.000-100.000 unidades por cuarto.

Otros emplean una dosis de 1-2 millones por vía intramamaria y reportan una reducción en la hinchazón de la ubre y una mejoría en la etapa temprana de la inflamación.

EFECTO SOBRE LA REPRODUCCION

Desde que la patogenia de la mastitis aguda espontánea por coliformes, así como la inducida experimentalmente con endotoxina comprende un incremento en las concentraciones de los metabolitos del ácido araquidónico en la leche y en la sangre (por ejemplo PGF2 alfa, PGE2, TXB2), existe una posibilidad de que tenga una influencia sobre la función reproductiva. Experimentalmente se ha demostrado un efecto luteolítico de la endotoxina en cabras, suinos y bovinos. Anderson et al. (1986) en la Universidad de Illinois, encontraron que la endotoxina puede inducir el estro en vacas que tienen un cuerpo lúteo activo en el momento de la infusión intramamaria de endotoxina y que el AAINE (flumixina-meglumina puede inhibir el efecto estimulador del estro.

Más recientemente, científicos de la Universidad de Davis, California, han examinado el posible efecto de la mastitis por coliformes sobre la longitud del ciclo estral. (Por referencias ver: James S. Cullor: Mastitis in dairy cows: Does it hinder reproductive performance? Veterinary Medicine, Agosto 1991, Vol. 86, N°. 8, págs. 830-835). Ellos documentaron que la infusión intravenosa de endotoxina tiene un efecto abortivo en vacas en el primer tercio de la gestación. El mecanismo del aborto inducido por endotoxina en vacas tiene que ver con la liberación de PGF2 alfa. Esta causa luteólisis, contracciones uterinas y aborto. El efecto de la mastitis espontánea sobre la reproducción ha sido investigado con menos profundidad. Un estudio en California (Moore et al., citado por Cullor, 1991) mostró que el riesgo de un intervalo alterado entre dos celos (tanto menor de 18 días como mayor de 24) aumentaba signifiativamente luego de una mastitis aguda por coliformes. Por otra parte, la mastitis causada por Staph. aureus no aumentó el riesgo de un ciclo estral alterado.

De aquí que ante casos de mastitis por coliformes se puede reconocer la posibilidad de un efecto negativo sobre la función reproductiva resultando en un ciclo estral alterado, una muerte embrionaria temprana o un aborto. El mecanismo sugerido por Cullor, 1991) se muestra en la figura 6. La mayoría de los casos de mastitis por coliformes ocurren en el período inmediato al parto cuando la vaca no está preñada y en un estado de anestro.

Por lo tanto, los posibles efectos negativos no son tan obvios durante este período post parto muy temprano. Sin embargo, la endotoxemia puede ser una causa de anestro durante este período por medio de la depresión de la fuente preestral de hormona luteinizante (LH).

La pregunta de si es conveniente el tratamiento de la mastitis con un agente antiinflamatorio (por ejemplo aspirina, flunixina-meglumina) para prevenir un posible trastorno reproductivo, debe ser evaluada para cada caso. Si la vaca está o puede estar preñada, se recomienda el tratamiento con un AAINE (ej. aspirina) tan temprano como sea posible luego del comienzo de los síntomas.

Aún en animales no preñados puede traer beneficios ya que está la posibilidad de que el tratamiento puede inhibir la supresión de la concentración de LH que se sabe ocurre luego de la infusión de endotoxina. Las dosis de aspirina son las descritas más arriba.

El tratamiento debe prolongarse durante 3-4 días.

SUMMARY

Arachidonic acid metabolites are involved in the pathophysiology of acute mastitis. Experimental evidence indicates that these metabolites are mediators of some of the classic signs of inflammation. There is amply clinical and experimental evidence that nonsteroidal antiinflammatory agents (NSAIAs) are effective suportive treatment. The benefits of these agents consist primarily of reduction of fever, depression, and local inflammation of the udder. Some effects can be expected on anorexia and rumen function. Prevention of endotoxin-induced negative effects on reproduction (early embryonic death, abortion, altered estrous cycle) may be one of the more important positive effects. There does not seem to be any improvement of milk production or in the rate of return to normal production.

Tests on selected NSAIAs do not show adverse influence on the cellular immune defense. The NSAIAs that have been most tested in ruminants are: aspirin (acetylsalicylic acid), Flunixin-meglumine (Banamine, Schering Corporation, NJ, USA), indometacin, sodium salicylate, phenilbutazone, flurbiprofen, suprofen, dipyrone, meclofenamic acid.

BIBLIOGRAFIA

ANDERSON, KL., SMITH, AR., GUSTAFSSON, BK., SPAHR, SL. and WHITMORE, HL. Diagnosis and treatment of acute mastitis in a large dairy herd. J. Am. Vet. Med. Assoc., 181:960-963, 1982.

ANDERSON, KL., 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.

ANDERSON, KL., KINDAHL, H., PETRONI, A., SMITH, AR., and GUSTAFSSON, BK., Arachidonic acid metabolites in milk of cows during acute coliform mastitis, Am. J. Vet. Res. 46:1573-1577, 1985.

ANDERSON, KL. Nonsteroidal antiinflammatory agents as treatment for acute bovine coliform mastitis. Int. Symp. on Nonsteroidal Antiinflammatory Agents, Orlando, Florida, USA, 15-22, 1985 (Vet. Learning Systems Co., Inc.)

ANDERSON, KL., SMITH, AR., SHANKS, RD., DAVIS, LAW and GUSTAFSSON, BK. Efficacy of flunixin meglumine for the treatment of endotoxin induced bovine mastitis. Am. J. Vet. Res., 47:1366-1372, 1986a.

ANDERSON, KL., KINDAHL, H., SMITH, AR., DAVIS, LAW and GUSTAFSSON, BK. Endotoxin-induced bovine mastitis: Arachidonic acid metabolites in milk and plasma and effect of flunixin meglumine. Am. J. Vet. Res., 47:1373-1377, 1986b.

ANDERSON, KL., SMITH, AR., SHANKS, RD., WHITMORE, HL., DAVIS, LE and GUSTAFSSON BK. Endotoxin-induced bovine mastitis: Immunoglobunine, phagocytosis and effect of flunixin meglumine. Am. J. Vet. Res., 47 2405-2410, 1986c.

BURVENICH, C. and PEETERS, G. Effect of protaglandin synthetase inhibition on endotoxin-induced mastitis. Arch. Int. Pharmacodyn., 258:157-158, 1982a.

BURVENICH, C. and PEETERS, G. Effect of prostaglandin synthetase inhibition on mammary blood flow during experimentally induced mastitis in lactating goats. Arch. Int. Pharmacodyn., 258:128-137, 1982b.

BURVENICH, C. Introduction to acute mastitis: Some general pathophysiological aspects of acute inflammation. Vlaams Diergeneeskunde Tidschr., 54, 1-8, 1985.

BURVENICH, C. 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.

CARROLL, EJ., SCHALM, OW., and LASMANIS, J. Experimental coliform mastitis, Bacterial ande host factors in virulence and resistance. Am. J. Vet. Res., 30:1795, 1969.

EBERHART, RJ., NATZKE, RA., NEWBOULD, FSH., NONNECHE, B., and THOMPSON, P. Coliform mastitis. A review. J. Dairy Sci., 62:1-22, 1979.

EBERHART, RJ. Coliform mastitis. In Jarrett, J. A. (ed.) Veterinary Clinics of North America: Large Animal Practice-Symposium on bovine mastitis Vol. 6, pp 287-300, 1984 (W.B. Saunders Co.)

FLETCHER, RJ. Prostaglandin synthetase inhibitors in endotoxin or septic shock-A review. Adv. Shock Res., 10:9-14, 1983.

GIRI, SN., CHEN, Z., CARROLL, EJ., MUELLER, R., SCHIEDT, MJ. and PANICO, L. Role of prostaglandine in pathogenesis of mastitis induced by Eschericia coli endotoxin. Am. J. Vet. Res., 84:586-589, 1984.

GUSTAFSSON, B., THUN, R., KINDAHL, H. and ZEROBIN, K. Suppression of prostaglandin production in the early postpartum cow. Proc. Conf. Res. Workers on Animal Disease, Abstr. 223, Chicago, 1986.

HARMON, RJ., SHUSTER, DE. and HATFIELD, DD. In vivo and in vitro effects of anti-inflammatory agents in the bovine. Kieler Milchwirtschl. Forschungsberichte, 37:538-543, 1985.

HILL, AW., SHEARS, AL. and HIBBITT, KG. The elimination of serum-resistant E. coli from experimentally infected single mammary glands of healthy cows. Res. Vet. Sci. 25:89, 1978.

HILL, AW., SHEARS, AL. and HIBBITT, KG. The pathogenesis of experimental E. coli mastitis in newly calved dairy cows. Res. Vet. Sci. 26:97, 1979.

HILL, AW. Factors influencing the outcome of Eschericia coli mastitis in the dairy cow. Res. Vet. Sci., 31:107, 1981.

HOUDESHELL, GD. and HENNESSEY, PW. A new nonsteroidal, antiinflammatory analgesic for horses. J. Equine Med. Surg., 1:57-63, 1976.

JAIN, NC., SCHALM, OW., CARROLL, EJ. 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.

JAIN, NC., SCHALM, OW. 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, JS. and ANDERSON, AJ. Experimental intramammary infection of the dairy cow with Eschericia coli during the nonlactating period. Am. J. Vet. Res., 42:229, 1981.

NEFF-DAVIS, CA. 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.

SAMUELSSON, B., GOLDYNE, M., GRANSTROM, E., HAMBERG, M., HAMMASTROM, S. and MALMSTEN, C. Prostaglandins and Thrombozanes. Ann. Rev. Biochem., 47:997, 1978.

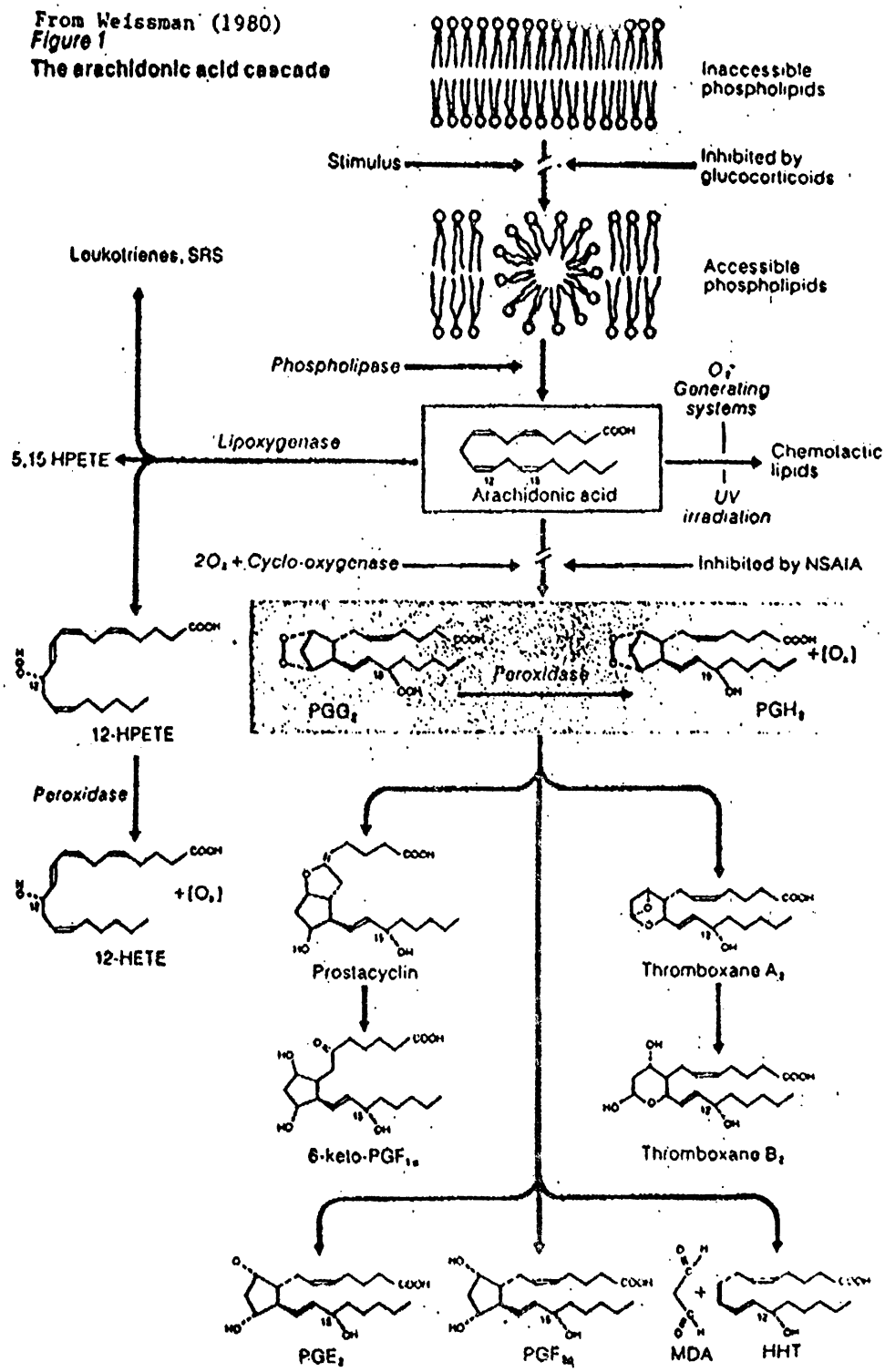
SZABO, G., MAGYAR, E., POSCH. The relationship between tissue fluid and lymph. Lymphology, 9:145, 1976.

SLAUSON, DO. and COOPER, BJ. 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, JR. 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



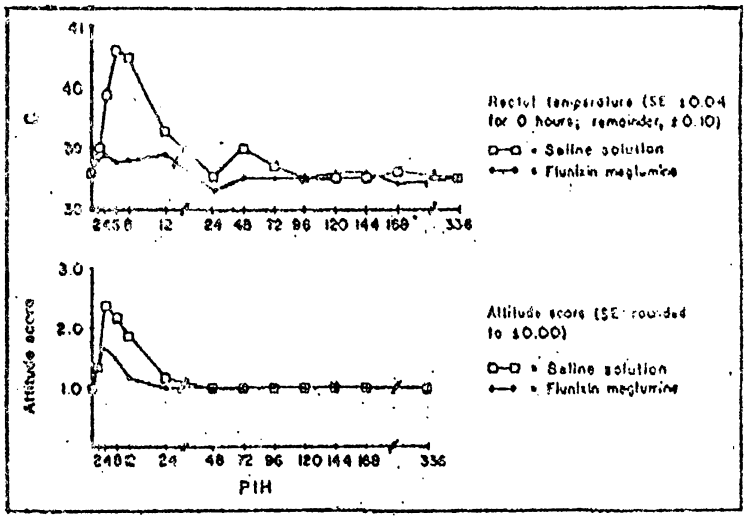


Fig 2—Mean rectal temperatures and attitude scores; parenteral treatment vs time after endotoxin administration. PIH = postinoculation hour.

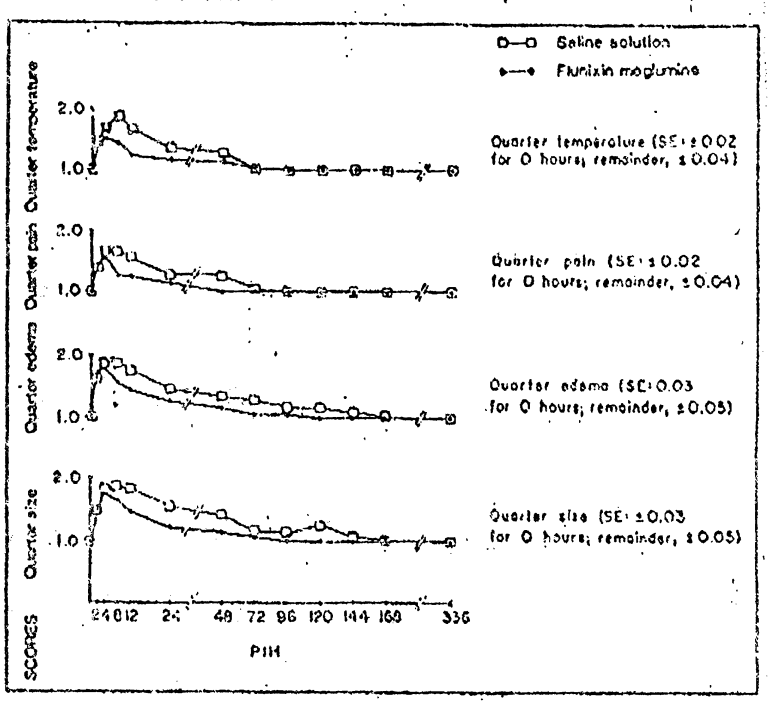


Fig 3—Mean scores for quarter clinical signs for all quarter treatments; parenteral treatment vs time after endotoxin administration. PIH = postinoculation hour.

From Andersón et al. (1986a)

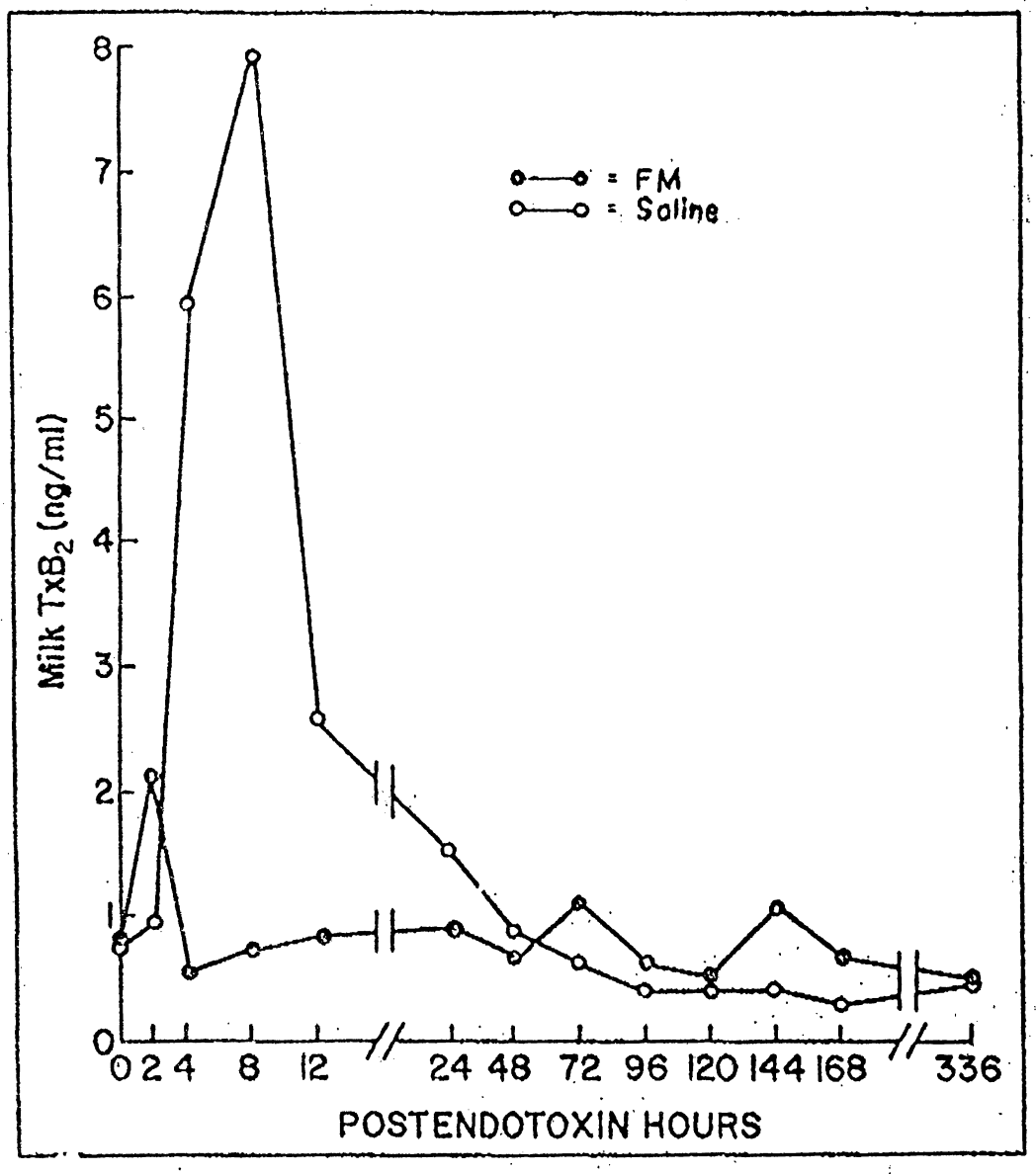


Fig 4 —Least-squares means milk thromboxane (Tx) B_2 for endotoxin-treated rear quarters of flunixin meglumine-treated vs saline solution-treated cows vs hours after endotoxin inoculation (FM = flunixin meglumine; least-squares SE, for 0 hours, ± 0.22, for remainder, ± 0.37).
From Anderson et al. (1986 b)

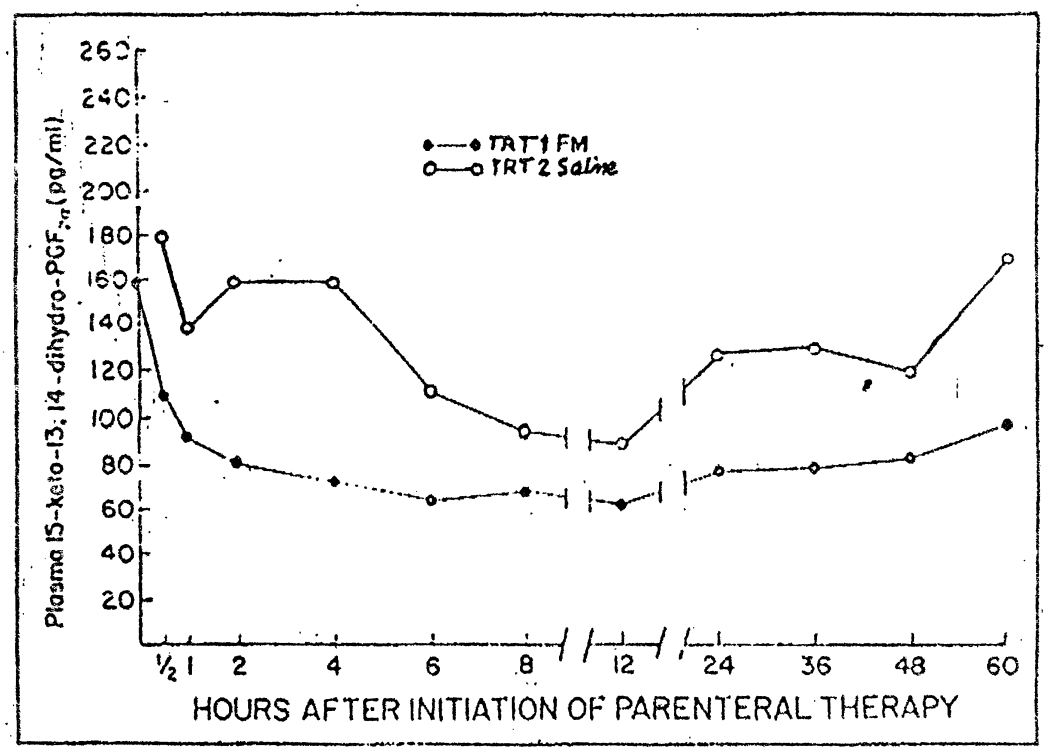
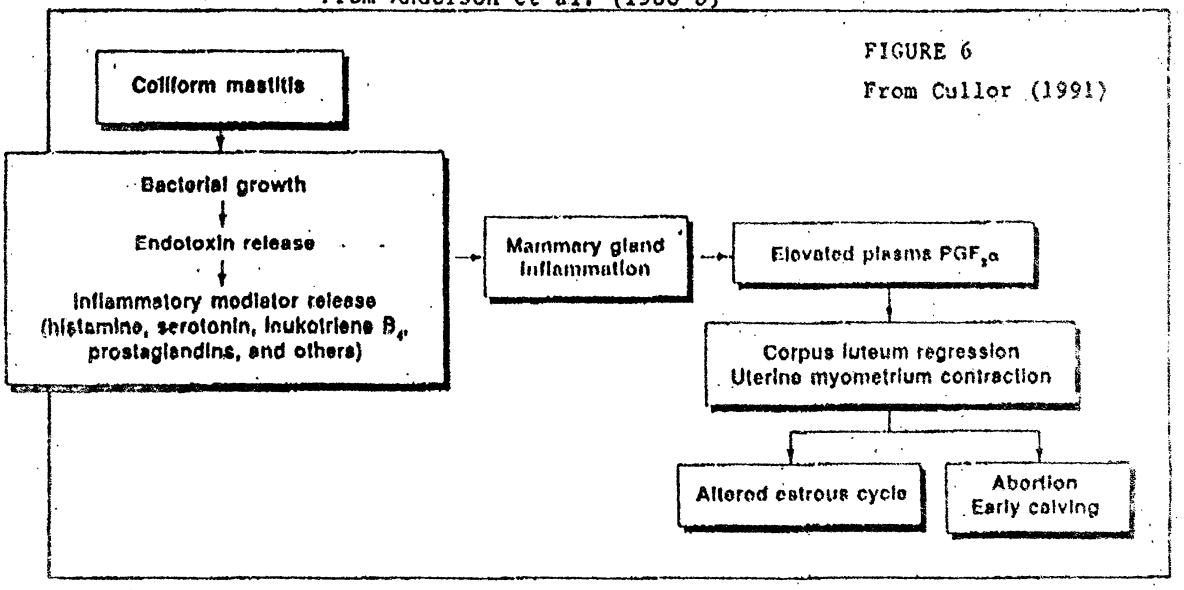


Fig 5—Plasma 15-keto-13,14-dihydro-$PGF_{2\alpha}$ concentrations for flunixin meglumine-treated and saline solution-treated cows vs hours after initiation of parenteral (flunixin meglumine vs saline solution) therapy (least-squares SE, ± 15.6). TRT = parenteral treatment. FM = flunixin meglumine.
From Anderson et al. (1986 b)



How coliform mastitis may induce an altered estrous cycle, abortion, or early calving.