



Fisiopatoloxía da mamite: mastite e inflamación

Nas seguintes liñas analizamos en que consiste esta enfermidade e os seus diferentes procesos inflamatorios, e abordamos as consecuencias dos seus efectos na produción e na reprodución das nosas vacas.

Juan Echeverría, Manuel Cerviño¹
¹Boehringer Ingelheim

Independentemente da etioloxía da mamite, de que se deba a un axente infeccioso, ás súas toxinas, a un traumatismo ou a calquera outra causa, esta enfermidade supón sempre un proceso de inflamación aguda. Etimoloxicamente, a palabra ‘mastite’ quere dicir “inflamación da mama” (masto-: mama e -ite: inflamación) e é este proceso a parte substancial da enfermidade.

Cando as células da glándula mamaria sofren algún tipo de agresión, reciben un estímulo que pode desencadear unha ferverza de acontecementos, ben organizados e perfecta-

mente estruturados, que supoñen un conxunto de cambios, os cales afectan tanto á vascularización do tecido como ao comportamento dos fluídos e dos compoñentes celulares destes. Este conxunto de acontecementos denomínase inflamación.

En esencia, esta supón un movemento de fluídos, electrólitos e proteínas plasmáticas cara aos tecidos afectados, así como unha extravasación de leucocitos e outras células que alcanzan igualmente o espazo extravascular. Estes cambios no tecido glandular mamario afectado recoñécense pola aparición de síntomas e signos, tales como a dor, a calor, a inchazón e a perda de función (signos de Celso).

Pero a inflamación debe considerarse como un sistema de protección da glándula mamaria, que persegue a

eliminación do axente causal e a reparación do tecido danado. Sen ela, as vacas non serían capaces de facer fronte ás agresións do ubre, aínda que tamén é certo que en ocasións é o exceso de reacción inflamatoria a principal causa de perda funcional. Esta dualidade entre o efecto beneficioso e deletéreo da inflamación foi a responsable do desenvolvemento por parte dos investigadores, desde hai xa moito tempo, dunha terapia específica encamiñada a “modular” o proceso inflamatorio: a terapia antiinflamatoria.

INFLAMACIÓN AGUDA

A inflamación aguda posúe un curto período de duración, que pode ir desde unhas horas ata poucos días e caracterízase por cambios microvasculares, por un proceso exudativo con movemento de electrólitos, fluídos e proteínas plasmáticas, así como pola migración de leucocitos, principalmente polimorfonucleares neutrófilos (Sordillo *et al.*, 1997; Paape *et al.*, 2003), que determina o incremento



► A INFLAMACIÓN SUPÓN UN MOVIMIENTO DE FLÚIDOS, ELECTRÓLITOS E PROTEÍNAS PLASMÁTICAS CARA AOS TECIDOS AFECTADOS

do reconto de células somáticas (RCS) e que se continúa cun proceso de reparación e cicatrización (Ackermann, 2007). Estes cambios atópanse perfectamente dirixidos por substancias quimiotácticas, moléculas vasoactivas (como prostaglandinas ou histamina), complemento, citocinas anti- e proinflamatorias e por moléculas citotóxicas con efecto antimicrobiano (Persson *et al.*, 1993; Sordillo *et al.*, 1997).

No proceso de inflamación aguda poden diferenciarse tres fases consecutivas: fase vascular (de flúidos), fase celular e fase reparativa.

INFLAMACIÓN CRÓNICA

A inflamación crónica supón un proceso que se prolonga no tempo, normalmente semanas ou meses, que se caracteriza principalmente pola actividade de linfocitos e macrófagos, necrose dos tecidos e outros cambios que continúan con procesos de reparación específicos, como a fibrose ou a formación de tecido de granulación. A inflamación crónica pode ser tanto unha consecuencia do fallo do proceso de inflamación aguda coma unha consecuencia directa de determinados estímulos, como podería ser o caso das infeccións por *Mycobacterium* spp.

En condicións normais, en ausencia de estímulo inflamatorio, as células que compoñen a glándula mamaria multiplícanse e morren segundo o seu ciclo vital. Con iso quedan libres pequenas cantidades de fosfolípidos, que orixinariamente forman parte estrutural da súa membrana. Estes fosfolípidos de membrana son metabolizados mediante o concurso dunha encima, a fosfolipasa A2. Deste xeito, os fosfolípidos libres transfórmanse en ácido araquidónico (AA), que rapidamente é de novo metabolizado (Smith, 2003; Vangroenweghe *et al.*, 2005), seguindo catro posibles vías:

1. Vía dependente da ciclooxixenasa-1 (COX-1)
2. Vía dependente da ciclooxixenasa-2 (COX 2)
3. Vía dependente da lipooxixenasa (LOX)
4. Vía dependente do citocromo P-450 ►►

¡Abre bien los ojos!



No todos los fertilizantes nitrogenados son iguales.

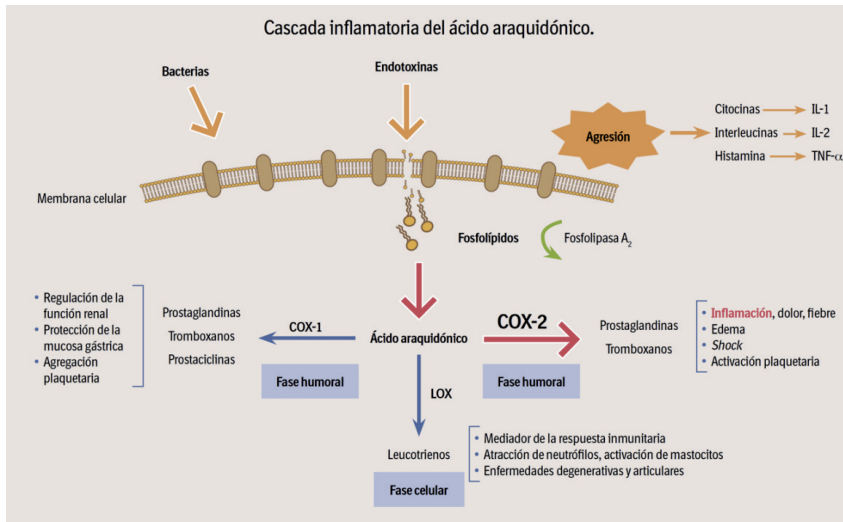
Numerosos estudios de I+D han demostrado que la menor pérdida de nitrógeno se consigue con la aportación de un **equilibrio perfecto** en **nitrógeno** y **magnesio** lo que se traduce en mayor proteína y cantidad de forraje.

Fertimón ha conseguido con **NITROFERTIMON**, ese equilibrio a un nivel que no aporta ningún otro fertilizante.



GRUPO
SOAGA

Parque Empresarial Vilanova I
36614 Baion - Vilanova de Arousa (Pontevedra)
Tf. 986 51 60 30 - soaga@soaga.com
www.soaga.com



▶ NO PROCESO DE INFLAMACIÓN AGUDA PODEN DIFERENCIARSE FASES CONSECUTIVAS: FASE VASCULAR (DE FLUÍDOS), FASE CELULAR E FASE REPARATIVA

Estudios máis recentes parecen por de manifesto unha terceira isoenzima COX, a COX-3 (Chandrasekharan, 2002).

Como xa se comentou, cando o tecido mamario sofre unha agresión, normalmente un proceso infeccioso, o exceso de fosfolípidos libres, consecuencia do dano tisular, activa a ruta dependente da encima COX-2, iniciando así os procesos que compoñen a inflamación. Esta ruta non é activa, ou éo en moi pequena medida, en situacións fisiolóxicas, pero cobra extraordinaria relevancia en situacións de agresión do tecido mamario.

As infeccións da glándula mamaria, tanto por microorganismos grampositivos coma por gramnegativos, xeran un incremento das concentracións de interleucina-1 e do factor de necrose tumoral α (TNF- α). As infeccións por axentes gramnegativos, ademais, xeran a liberación de lipopolisacáridos (LPS) (Bannerman *et al.*, 2004), que inducen a produción de COX (Schmitz *et al.*, 2004).

A concentración en leite de eicosanoides proinflamatorios, incluíndo prostaglandina E2, prostaglandina F2 α , tromboxano B2 (Atroschi *et al.*, 1996) e prostaciclina (Peter *et al.*, 1990), vese incrementada como consecuencia das infeccións intramamarias (IIM). O crecemento nas citocinas proinflamatorias asóciase coa elevación de proteínas de fase aguda (Fleck, 1989) e con efectos sistémicos tales como piroxia, anorexia, cambios na síntese de proteínas e, como consecuencia, cambios no estado

metabólico dos animais (Elsasser *et al.*, 1997).

As vacas con evidencia de cambios hepáticos como consecuencia dos efectos sistémicos da inflamación posúen baixos índices non só produtivos, senón tamén reprodutivos (Bionaz *et al.*, 2007, Bertoni *et al.*, 2008).

Ademais, prodúcense procesos asociados ao fenómeno inflamatorio de vasodilatación, incremento de permeabilidade vascular, marxinação celular cara ao endotelio vascular, posterior paso de células a través de poros no endotelio da microcirculación, migración celular, proceso de exudación etc.

DATOS SOBRE AS ENCIMAS COX E LOX

- A **enzima COX-1** é a responsable da síntese basal constitutiva de certas prostaglandinas e tromboxanos, e é a ruta maioritariamente seguida polo AA en condicións fisiolóxicas. Está considerada como unha encima local con actividade fisiolóxica na homeostase e na protección de mucosas. A inhibición desta ruta asóciase con trastornos da coagulación, con trastornos renais por problemas de perfusión sanguínea e coa aparición de úlceras dixestivas.
- A **enzima COX-2** é inducida só en determinadas situacións, tales como aqueles estímulos locais que producen unha liberación masiva de fosfolípidos de membrana (feito que sucede por agresións no tecido mamario, como as infeccións, a acción de determinadas toxinas, os traumatismos etc., que producen unha destrución celular masiva, coa consecuente libe-

ración de fosfolípidos de membrana), e conclúe igualmente coa produción doutros tipos diferentes de prostaglandinas e tromboxanos. A estimulación desta vía está asociada cos fenómenos inflamatorios: dor, edema, febre ou *shock*. O bloqueo desta vía posúe accións antiinflamatorias, analxésicas e antipiréticas.

- A **isoenzima COX-3** está considerada como unha variación da COX-1. Descríbiuse en cans e en humanos.
- Por último, a vía dependente da **enzima LOX** conduce á formación de substancias activas como leucotrienos e lipoxinas. Esta vía considérase esencial na activación do sistema inmunitario e en fenómenos de quimiotaxe e leucotaxe. A súa inhibición relaciónase con procesos de inmunodepresión (Ackermann, 2007).

CONSECUENCIAS DOS EFECTOS INFLAMATORIOS DA MASTITE NA PRODUCCIÓN E NA REPRODUCCIÓN

Numerosos estudos demostraron os efectos negativos que as mastites teñen na reprodución. As vacas que padecen un proceso de mastite presentan de 1,3 a 1,5 veces máis risco de ser eliminadas do rabaño por calquera razón que as vacas sen mastite (Beauudeau *et al.*, 1995; Heuer *et al.*, 1999; Santos *et al.*, 2004). O risco de eliminación forzosa dos animais (*culling rate*) depende do momento do diagnóstico na lactación (Grohn *et al.*, 1997; Rajala-Schultz e Grohn, 1999), así como do axente causante da mastite (Grohn *et al.*, 2005).

Os episodios de mastite tamén se relacionan cun incremento no intervalo parto-concepción, un maior número de servizos por concepción (Barker *et al.*, 1998; Schrick *et al.*, 2001), menores índices de concepción ▶▶



serval
Bienestar y rendimientos



**PORQUE NO TODAS LAS
LECHES SON IGUALES**



*Complejo de 3 fuentes naturales
que mejoran el rendimiento y crecimientos*



Extractos de plantas que favorecen el equilibrio de la microbiota.



Oligoelemento indispensable.
Su forma natural permite una mejor biodisponibilidad.



Los prebióticos (MOS) favorecen una mejor regulación de la flora intestinal.



**LECHES
MATERNIZADAS**



www.serval.fr/es



Servicio comercial : 629 64 02 61

Servicio técnico : 656 83 30 80



commercial@serval.fr



Serval España

▶ AS VACAS CON EVIDENCIA DE CAMBIOS HEPÁTICOS COMO CONSECUENCIA DOS EFECTOS SISTÉMICOS DA INFLAMACIÓN POSÚEN BAIXOS ÍNDICES NON SÓ PRODUTIVOS, SENÓN TAMÉN REPRODUTIVOS

(Santos *et al.*, 2004) e un incremento do risco de perda do embrión (Lavon *et al.*, 2010). Parece que o momento en que sucede a mastite, respecto da inseminación, está relacionado coas perdas reprodutivas. Así, un estudo realizado por Santos e colaboradores indicou que a porcentaxe de concepción ao primeiro servizo foi do 28 % (vacas nunca diagnosticadas de mastite clínica), fronte ao 22 % (diagnosticadas antes da inseminación), ao 19 % (diagnosticadas despois da inseminación) e ao 38 % (diagnosticadas despois da confirmación de xestación). Pero, ao contrario, as mastites clínicas antes da inseminación artificial (IA) posúen un impacto relativamente menor nos índices de concepción en comparación con cadros de mastite despois da IA (Loeffler *et al.*, 1999). A mastite clínica reduce a probabilidade ou porcentaxe de risco (HR: *hazard ratio*), de concepción cando o intervalo parto-concepción é tratado mediante unha análise de supervivencia (HR = 0,65, 95 %, CI = 0,50-0,84) [Suriyasathaporn *et al.*, 1998].

A explicación deste efecto vén dada polo feito de que as mastites clínicas conducen, como xa se explicou, a un incremento dos niveis de PgF2α, que, á súa vez, é responsable da luteólise, que conduce á perda do embrión (Hockett *et al.*, 2000). Outro mecanismo podería ser a interrupción do ciclo estral normal, o que produce un alongamento dos intervalos do ciclo (Hockett *et al.*, 2005). Ademais, a mastite tamén reduce a concentración de estradiol intrafolicular, o que se asocia con atrasos na primeira ovulación posparto e cunha diminución da sintomatoloxía do celo (Lavon *et al.*, 2010). ■

BIBLIOGRAFÍA

Ackermann Mark R. Acute inflammation, en: McGavin M.D. y Zachary J. F. Pathologic basis of veterinary disease. 4th Ed. St Louis, Missouri: Mosby-Elsevier. 2007. P. 101-153.

Atroshi F., J. Parantainen, S. Sankari, M. Jarvinen, L.A. Lindberg, and H. Saloniemi. 1996. Changes in inflammation-related blood constituents of mastitic cows. *Vet. Res.* 27:125-132

Bannerman D.D., M.J. Paape, J.P. Goff, K. Kimura, J.D. Lippolis, and J.C. Hope. 2004. Innate immune responses to intramammary infection with *Serratia marcescens* and *Streptococcus uberis*. *Vet. Res.* 35:681-700.

Barker A.R., F.N. Schrick, M.J. Lewis, H.H. Dowlen, and S.P. Oliver. 1998. Influence of clinical mastitis during early lactation on reproductive-performance of Jersey cows. *J. Dairy Sci.* 81:1285-1290

Bertoni G., E. Trevisi, X. Han, and Bionaz M. 2008. Effects of inflammatory conditions on liver activity in puerperium period and consequences for performance in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 91:3300-10.

Baudeau F., V. Ducrocq, C. Fourichon, and H. Seegers. 1995. Effect of disease on length of productive life of French Holstein dairy-cows assessed by survival analysis. *Journal of Dairy Science* 78:103-117.

Bionaz M., E. Trevisi, L. Calamari, F. Librandi, A. Ferrari, and G. Bertoni. 2007. Plasma paraoxonase, health, inflammatory conditions and liver function in transition dairy cows. *J. Dairy Sci.* 90:1740-50.

Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Oct 15;99(21):13926-31. Epub 2002 Sep 19.

Elsasser T.H., S. Kahl, C. Steele, and T.S. Rumsley. 1997. Nutritional modulation of somatotrophic axis cytokine relationships in cattle: a brief review. *Comparative Biochemistry Physiology* 116A:209-21.

Fleck A. 1989. Clinical and nutritional aspects of changes in acute phase proteins during inflammation. *Proc. Nutr. Soc.* 48:347-54.

Grohn Y.T., V. Ducrocq, and J.A. Hertl. 1997. 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.

Gröhn Y.T., R.N. Gonzalez, D.J. Wilson, J.A. Hert, G. Bennett, Schulte H., and Y.H. Schukken. 2005. Effect of pathogen-specific clinical mastitis on herd life in two New York State dairy herds. *Preventive Veterinary Medicine* 71:105-125.

Heuer C., Y.H. Schukken, and P. Dobbelaar. 1999. 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.

Hockett M.E., R.A. Almeida, N.R. Rohrbach, S.P. Oliver, H.H. Dowlen, and F.N. Schrick. 2005. Effects of induced clinical mastitis during preovulation on endocrine and follicular function. *J Dairy Sci.* 88:2422-2431.

Hockett M.E., J.M. Hopkins, M.J. Lewis, A.M. Saxton, H.H. Dowlen, S.P. Oliver, and F.N. Schrick. 2000. Endocrine profiles of dairy cows following experimentally induced clinical mastitis during early lactation. *Anim Reprod Sci* 58:241-51.

Laon Y., G. Leitner, H. Voet, and D. Wolfen-

son. 2010. Naturally occurring mastitis effects on timing of ovulation, steroid and gonadotrophic hormone concentrations, and follicular and luteal growth in cows. *Journal of Dairy Science* 93:911-21.

Loeffler S.H., M.J. de Vries, and Y.H. Schukken. 1999. The effects of time of disease occurrence, milk yield, and body condition on fertility of dairy cows. *Journal of Dairy Science* 82:2589-604.

Paape M.J., D.D. Bannerman, X. Zhao, and J.-W. Lee. 2003. The bovine neutrophil: Structure and function in blood and milk. *Vet. Res* 34:597-627.

Persson K., I. Larsson, and C.H. Sandgren. 1993. Effects of certain inflammatory mediators on bovine neutrophil migration in vivo and in vitro. *Vet. Immunol. Immunopathol* 37:99-112.

Peter A.T., P.W. Clark, D.E. Van Roekel, C.W. Luker, J.D. Gaines, and W.T.K. Bosu. 1990. Temporal changes in metabolites of prostanoids in milk of heifers after intramammary infusion of *Escherichia coli* organisms. *Prostaglandins* 39:451-7.

Rajala-Schultz P.J., and Y.T. Gröhn. 1999. Culling of dairy cows. Part II. Effects of diseases and reproductive performance on culling in Finnish Ayrshire cows. *Preventive Veterinary Medicine* 41:279-294 .

Santos J.E.P., R.L.A. Cerri , M.A. Ballou , G.E. Higginbotham , and J.H. Kirk. 2004. Effect of timing of first clinical mastitis occurrence on lactational and reproductive performance of Holstein dairy cows. *Anim. Reprod. Sci.* 80:31-45.

Schmitz S., M.W. Pfaffl, H.H.D. Meyer, and R.M. Bruckmaier. 2004. 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.

Schrick F.N., M.E. Hockett, A.M. Saxton, M.J. Lewis, H.H. Dowlen, and S.P. Oliver. 2001. Influence of subclinical mastitis during early lactation on reproductive parameters. *J. Dairy Sci.* 84:1407-12.

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

Sordillo L.M., K. Shafer-Weaver, and D. DeRosa. 1997. Immunobiology of the mammary-gland. *J. Dairy Sci.* 80:1851-1865.

Suriyasathaporn W., M. Nielen, S.J. Dieleman, A. Brand, E.N. Noordhuizen-Stassen, and Y.H. Schukken. 1998. 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.

Vangroenweghe F., L. Duchateau, P. Boutet, P. Lekeux, P. Rainard, M.J. Paape, and C. Burvenich. 2005. Effect of carprofen treatment following experimentally induced *Escherichia coli* mastitis in Primiparous cows. *J. Dairy Sci.* 88:2361-2376.

NOTA DOS AUTORES

A fonte na que está baseado este artigo é a *Guía Solomamitis*, destinada ao asesor en calidade do leite <https://www.solomamitis.com/>

O MUNDO CAMBIA, A CONFIANZA PERMANECE



En Boehringer Ingelheim preguntámonos moitas veces que é a confianza. Que valor ten crer na profesionalidade e o traballo de quen cada día vela pola saúde dos animais. Que supón ter a certeza de utilizar un produto que funciona.

Por iso, poñemos en valor conceptos intanxibles como a **confianza**, a **tranquilidade** ou a **certeza**, factores clave para todos aqueles profesionais que traballan coa saúde e o benestar dos ruminantes.

Estes conceptos son protagonistas de tres mensaxes que se articulan ao redor de dous produtos de referencia para a compañía, avalados por unha amplísima traxectoria de eficacia e seguridade.

EPRINEX® MULTI

Eprinex® Multi é o antiparasitario *pour-on* de referencia para o gando vacún que conta desde hai uns anos co rexistro para ovino e caprino. Con 25 anos de historia, presenta un amplo espectro de actividade fronte a gran cantidade de parasitos (internos e externos) e é a forma máis sinxela de desparasitaxe co mínimo impacto sobre o **benestar animal**.

IVOMEC®

Se hai un produto que simbolice a confianza é **Ivomec®**. Dirixido ao tratamento e control dos parasitos internos e externos, este 2022 conmemoramos o seu 40.º aniversario. Catro décadas para o que é, sen dúbida, o produto que maior impacto tivo na historia da **sanidade animal**.

Líder do mercado de *endectocidas*, Boehringer Ingelheim continúa traballando como o primeiro día para poder manter os seus altos valores de seguridade e eficacia, artífices do éxito cultivado ao longo do tempo.

QUE É A CONFIANZA?



**A XENTE
COÑECE A SÚA
EXCELENTE
TOLERANCIA**

Marli Moretto
Brazil



**EPRINEX®
FAI
UN EXCELENTE
CONTROL**

Daniel Williams
USA



MOITO QUE DICIR

bit.ly/cimavet-eprinex



bit.ly/cimavet-ivomec

