

Fisiopatología de las mastitis: Mastitis e inflamación

Juan Echeverría y Manuel Cerviño

Fuente: Guía Solomamitis del asesor en calidad de leche

Independientemente de la etiología de la mastitis, de que se deba a un agente infeccioso, a sus toxinas, a un traumatismo, o a cualquier otra causa, esta enfermedad supone siempre un proceso de inflamación aguda. Etimológicamente la palabra mastitis quiere decir inflamación de la mama (masto-: mama e -itis: inflamación), y es este proceso la parte sustancial de la enfermedad.

Cuando las células de la glándula mamaria sufren algún tipo de agresión, reciben un estímulo que puede desencadenar una cascada de acontecimientos, bien organizados y perfectamente estructurados, que suponen un conjunto de cambios. Estos cambios afectan tanto a la vascularización del tejido, como al comportamiento de los fluidos y de los componentes celulares de estos. Este conjunto de acontecimientos se denomina inflamación.

En esencia, **la inflamación supone un movimiento de fluidos, electrolitos y proteínas plasmáticas hacia los tejidos afectados**, así como una **extravasación de leucocitos y otras células** que alcanzan igualmente el espacio extravascular. Estos cambios en el tejido glandular mamario afectado se reconocen por la aparición de síntomas y signos tales como el dolor, el calor, la hinchazón y la pérdida de función (signos de Celso).

Pero la inflamación debe considerarse como un sistema de protección de la glándula mamaria, que persigue la eliminación del agente causal y la reparación del tejido dañado. Sin la inflamación las vacas no serían capaces de hacer frente a las agresiones de la ubre, aunque también es cierto que en ocasiones es el exceso de reacción inflamatoria la principal causa de pérdida funcional. Esta dualidad entre el efecto beneficioso y deletéreo de la inflamación ha sido la responsable del desarrollo por parte de los investigadores, desde hace ya mucho tiempo, de una terapia específica encaminada a “modular” el proceso inflamatorio: la **terapia antiinflamatoria**.

Inflamación aguda

La inflamación aguda posee un corto periodo de duración, que puede ir desde unas horas hasta pocos días, y se caracteriza por **cambios microvasculares**, por un **proceso exudativo** con movimiento de electrolitos, fluidos y proteínas plasmáticas, así como por la **migración de leucocitos**, principalmente polimorfonucleares neutrófilos (Sordillo *et al.*, 1997; Paape *et al.*, 2003), que determina el **incremento del recuento de células somáticas (RCS)**, y que se continúa con un proceso de reparación y cicatrización (Ackermann, 2007). Estos cambios se encuentran perfectamente dirigidos por sustancias quimiotácticas, moléculas vasoactivas (como prostaglandinas o histamina), complemento, citocinas anti- y proinflamatorias y por moléculas citotóxicas con efecto antimicrobiano (Persson *et al.*, 1993; Sordillo *et al.*, 1997).

En el proceso de inflamación aguda pueden diferenciarse tres fases consecutivas: fase vascular (de fluidos), fase celular y fase reparativa.

Inflamación crónica

La inflamación crónica supone un proceso que se prolonga en el tiempo, normalmente semanas o meses, que se caracteriza principalmente por la **actividad de linfocitos y macrófagos**, **necrosis de los tejidos** y otros cambios que se continúan con procesos de reparación específicos, como la **fibrosis** o la formación de tejido de granulación. La inflamación crónica puede ser tanto una consecuencia del fallo del proceso de inflamación aguda, como una consecuencia directa de determinados estímulos, como podría ser el caso de las infecciones por *Mycobacterium* spp.

En condiciones normales, en ausencia de estímulo inflamatorio, las células que componen la glándula mamaria se multiplican y mueren según su ciclo vital. Con ello, quedan libres pequeñas cantidades de fosfolípidos, que originariamente forman parte estructural de su membrana. Estos fosfolípidos de membrana son metabolizados mediante el concurso de una enzima, la fosfolipasa A2. De este modo, los fosfolípidos libres se transforman en ácido araquidónico (AA), que rápidamente es de nuevo metabolizado (Smith, 2003; Vangroenweghe *et al.*, 2005) siguiendo cuatro posibles vías:

1. Vía dependiente de la ciclooxigenasa-1 (COX-1).
2. Vía dependiente de la ciclooxigenasa-2 (COX 2).
3. Vía dependiente de la lipooxigenasa (LOX).
4. Vía dependiente del citocromo P-450.

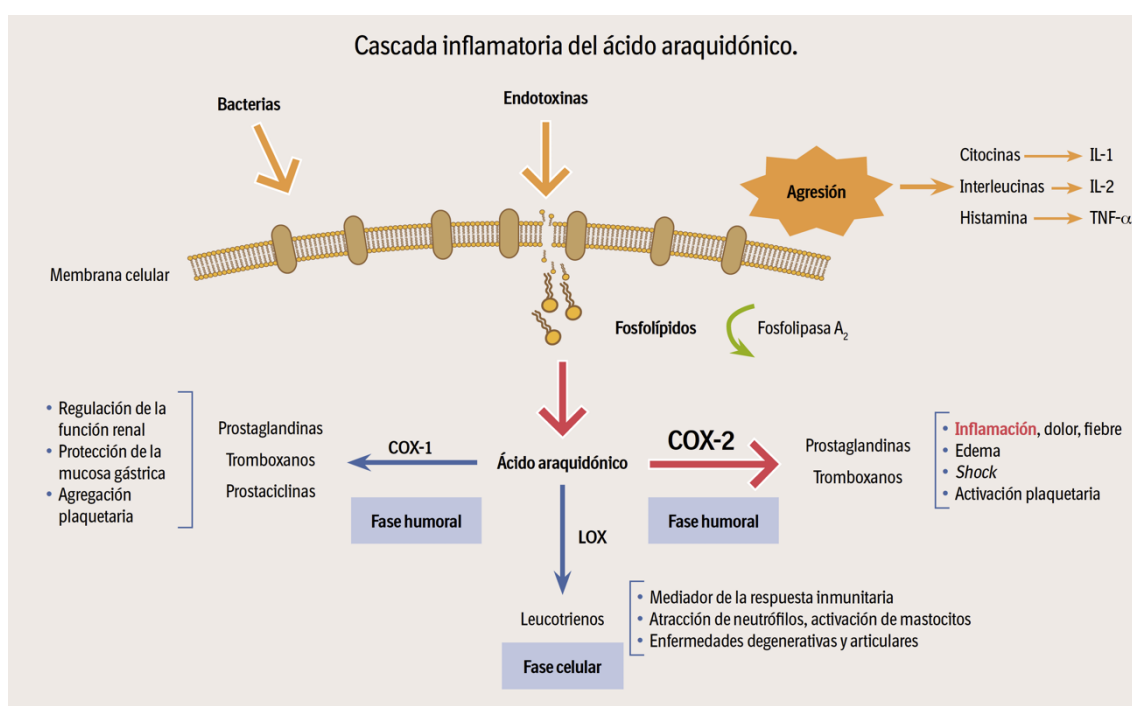
Estudios más recientes parecen poner de manifiesto una tercera isoenzima COX, la COX-3 (Chandrasekharan, 2002).

Como ya se ha comentado, cuando el tejido mamario sufre una agresión, normalmente un proceso infeccioso, el **exceso de fosfolípidos libres** consecuencia del daño tisular activa la **ruta dependiente de la enzima COX-2**, iniciando así los procesos que componen la inflamación. Esta ruta no es activa, o lo es en muy pequeña medida, en situaciones fisiológicas, pero cobra extraordinaria relevancia en situaciones de agresión del tejido mamario.

Las infecciones de la glándula mamaria, tanto por microorganismos grampositivos como por gramnegativos, generan un incremento de las concentraciones de interleucina-1 y del factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Las infecciones por agentes gramnegativos además generan la liberación de lipopolisacáridos (LPS) (Bannerman *et al.*, 2004) que inducen la producción de COX (Schmitz *et al.*, 2004).

La concentración en leche de **eicosanoides proinflamatorios**, incluyendo prostaglandina E2, prostaglandina F2 α , tromboxano B2 (Atroshi *et al.*, 1996) y prostaciclina (Peter *et al.*, 1990) se ven incrementados como consecuencia de las infecciones intramamarias (IIM). El incremento en las citocinas proinflamatorias se asocia con la **elevación de proteínas de fase aguda** (Fleck, 1989) y con **efectos sistémicos** tales como pirexia, anorexia, cambios en la síntesis de proteínas y, como consecuencia, cambios en el estado metabólico de los animales (Elsasser *et al.*, 1997). Las vacas con evidencia de cambios hepáticos como consecuencia de los efectos sistémicos de la inflamación poseen bajos índices no solo productivos, sino también reproductivos (Bionaz *et al.*, 2007, Bertoni *et al.*, 2008).

Además, se producen procesos asociados al fenómeno inflamatorio de vasodilatación, incremento de permeabilidad vascular, marginación celular hacia el endotelio vascular, posterior paso de células a través de poros en el endotelio de la microcirculación, migración celular, proceso de exudación, etc.,



DATOS SOBRE LAS ENZIMAS COX y LOX

- **La enzima COX-1** es la responsable de la síntesis basal constitutiva de ciertas prostaglandinas y tromboxanos, y es la ruta mayoritariamente seguida por el AA en condiciones fisiológicas. Está considerada como una enzima local con actividad fisiológica en la hemostasis y en la protección de mucosas. La inhibición de esta ruta se asocia con trastornos de la coagulación, con trastornos renales por problemas de perfusión sanguínea y con la aparición de úlceras digestivas.
- **La enzima COX-2** es inducida solo en determinadas situaciones, tales como aquellos estímulos locales que producen una liberación masiva de fosfolípidos de membrana (hecho que sucede por agresiones en el tejido mamario, como las infecciones, la acción de determinadas toxinas, los traumatismos, etc., que producen una destrucción celular masiva, con la consiguiente liberación de fosfolípidos de membrana), y concluye igualmente con la producción de otros tipos diferentes de prostaglandinas y tromboxanos. La estimulación de esta vía está asociada con los fenómenos

inflamatorios: dolor, edema, fiebre o shock. El bloqueo de esta vía posee acciones antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas.

- **La isoenzima COX-3** está considerada como una variación de la COX-1. Se ha descrito en perros y en humanos.
- Por último, la vía dependiente de la **enzima LOX** conduce a la formación de sustancias activas como leucotrienos y lipoxinas. Esta vía se considera esencial en la activación del sistema inmunitario y en fenómenos de quimiotaxis y leucotaxis. Su inhibición se relaciona con procesos de inmunodepresión (Ackermann, 2007).

Consecuencias de los efectos inflamatorios de la mastitis en la producción y reproducción

Numerosos estudios han demostrado los efectos negativos que las mastitis tienen en la reproducción. Las vacas que padecen un proceso de mastitis presentan de **1,3 a 1,5 veces más riesgo de ser eliminadas del rebaño** por cualquier razón que las vacas sin mastitis (Beaudeau *et al.*, 1995; Heuer *et al.*, 1999; Santos *et al.*, 2004). El riesgo de eliminación forzosa de los animales (culling rate) depende del momento del diagnóstico en la lactación (Grohn *et al.*, 1997; Rajala-Schultz y Grohn, 1999), así como del agente causante de la mastitis (Grohn *et al.*, 2005).



Los episodios de mastitis también se relacionan con un **incremento en el intervalo parto-concepción**, un **mayor número de servicios** por concepción (Barker *et al.*, 1998; Schrick *et al.*, 2001), **menores índices de concepción** (Santos *et al.*, 2004) y un incremento del riesgo de pérdida del embrión (Lavon *et al.*, 2010). Parece que el momento en que sucede la mastitis, respecto a la inseminación, está relacionado con las pérdidas reproductivas. Así, un estudio realizado por Santos y colaboradores indicó que el porcentaje de concepción al primer servicio fue del 28 % (vacas nunca diagnosticadas de mastitis clínica) frente al 22 % (diagnosticadas antes de la inseminación), al 19 % (diagnosticadas después de la inseminación) y al 38 % (diagnosticadas después de la confirmación de gestación). Pero, al contrario, las mastitis clínicas antes de la inseminación artificial (IA) poseen un impacto relativamente menor en los índices de concepción en comparación con cuadros de mastitis después de la IA (Loeffle *et al.*, 1999a). La mastitis clínica reduce la probabilidad, o porcentaje de riesgo (HR: hazard ratio), de concepción cuando el intervalo parto-concepción es tratado mediante un análisis de supervivencia (HR = 0,65, 95 %, CI = 0,50-0,84) (Suriyasathaporn *et al.*, 1998).

La explicación de este efecto viene dada por el hecho de que las mastitis clínicas conducen, como ya se ha explicado, a un incremento de los niveles de PgF2 α , que a su vez es responsable de la luteólisis que conduce a la pérdida del embrión (Hockett *et al.*, 2000). Otro mecanismo podría ser la interrupción del ciclo estral normal,

produciendo un alargamiento de los intervalos del ciclo (Hockett *et al.*, 2005). Además, **la mastitis también reduce la concentración de estradiol intrafolicular**, lo que se asocia con retrasos en la primera ovulación postparto y con una disminución de la sintomatología del 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.

Beaudeau 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. Rusemeyer. 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.

- Lavon Y., G. Leitner, H. Voet, and D. Wolfenson. 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.
- Schrack 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.