



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA PRODUCCIÓN  
Y DE LA SALUD ANIMAL

EVALUACIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL Y TOLERANCIA A LA  
ASFIXIA EN EL NEONATO PORCINO, POR EFECTO DE LA  
APLICACIÓN DE SOMATOTROPINA DURANTE EL PRIMER  
TERCIO DE GESTACIÓN

## TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO  
EN CIENCIAS

P R E S E N T A

**LEOPOLDO LEONARDO GARCILAZO GARCÍA**

TUTOR:

**MARIA ELENA TRUJILLO ORTEGA**

COMITÉ TUTORAL:

**DANIEL MOTA ROJAS  
RAFAEL HERNÁNDEZ GONZÁLEZ**

MÉXICO D. F.

2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

El autor fue becario del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), con número de registro 201509.

## **Dedicatoria**

La presente tesis está dedicada a mi madre, gracias por tu consejo y apoyo, no sólo en la realización de mis estudios de posgrado, sino en todos y cada uno de los aspectos de mi vida.

## Agradecimientos

A mis tutores:

**Dra. Maria Elena Trujillo Ortega (Profesora Investigadora, responsable de la Secretaría de Planeación de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM. México DF, México)** por brindarme su confianza y la gran oportunidad de poder realizar mis estudios de posgrado bajo su tutela.

**Dr. Daniel Mota Rojas (Profesor Investigador; Línea de Investigación: Perinatología: Modelos Animales. Departamento de Producción Agrícola y Animal. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco México DF, México)** por su constante asesoría y apoyo en la realización de la presente tesis.

**Dr. Rafael Hernández González (Profesor Investigador Jefe del Departamento de Investigación Experimental y Bioterio del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán México DF, México)** por haber aceptado ser parte de mi Comité, y así haber podido contar con sus valiosas observaciones.

A mis compañeros de maestría y licenciatura pertenecientes al Laboratorio de **Etología, Producción Porcina y Fauna Silvestre (EPPyFaSi)** de la **Universidad Autónoma Metropolitana-Unidad Xochimilco**, por el gran apoyo que me brindaron para la realización de la fase experimental de la presente tesis.

Al **Ing. Miguel Munguía** por las facilidades brindadas en el Centro de Producción donde se llevó a cabo la fase experimental de esta tesis.

Agradezco el apoyo para la compra de consumibles de gasometría por el **Programa de Mejoramiento del Profesorado (PROMEP-SEP)** a través de la Solicitud de Apoyo a la Incorporación de **Nuevos Profesores de Tiempo Completo (PTC) No. UAM-PTC-028, cuenta 2115-34019**, gestionado por el **Dr. Daniel Mota Rojas**.

# Contenido

	Pág.
LISTA DE CUADROS .....	VII
LISTA DE FIGURAS .....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
RESUMEN .....	VIII
ABSTRACT .....	X
I. INTRODUCCIÓN .....	1
II. ANTECEDENTES .....	6
1. Hormona del crecimiento .....	6
1.1. Regulación de la síntesis .....	7
1.2. Efectos metabólicos .....	9
2. Otras Hormonas relacionadas con la hormona del crecimiento .....	23
2.1 Hormonas tiroideas .....	24
2.2 Intracción entre la ST y la insulina .....	26
3. Factores de crecimiento parecidos a insulina .....	13
3.1. Estructura molecular .....	14
3.2. Síntesis .....	14
3.3 Acciones fisiológicas .....	15
3.4 Actividad específica del IGF-1 .....	15
3.5 Receptores .....	16
3.6 Regulación de los receptores .....	18
3.7 Proteínas fijadoras de IGF's .....	18
4. La Placenta .....	27
4.1 Funciones de la placenta. ....	27
4.2 Transporte transplacentario. ....	29
4.3 La importancia de la placenta en la transferencia de nutrientes al feto .....	31
5. Crecimiento fetal .....	36
5.1 Principales factores involucrados en el crecimiento fetal .....	36
5.2 Papel fisiológico de las IGF's durante la gestación .....	39
5.3 Relación entre IGF's, IGBP's y crecimiento fetal .....	42
6 Asfisia neonatal porcina .....	50
6.1 Hipoxia fetal .....	51
6.2 Fisiopatología .....	54

III. JUSTIFICACIÓN ..... 53

IV. HIPÓTESIS ..... 4

V. OBJETIVOS ..... 5

    Objetivos específicos ..... 5

VI. MATERIAL Y MÉTODOS ..... 57

    1. Población ..... 57

    2. Tratamientos ..... 57

    3. Variables de estudio ..... 59

    4. Valoración del grado de tinción de meconio ..... 59

    5. Clasificación del tipo de mortinato ..... 59

    6. Toma de muestras ..... 59

    7. Análisis estadístico ..... 60

VII. RESULTADOS ..... 61

    1. Gasometría de la cerda ..... 61

    2. Variables obstétricas ..... 65

    3. Variables críticas sanguíneas en el neonato ..... 66

    4. Morfometría del recién nacido ..... 69

    5. Morfometría de órganos internos ..... 70

VIII. DISCUSIÓN ..... 74

IX. CONCLUSIONES ..... 81

X. REFERENCIAS ..... 83

# Lista de Cuadros

## Pág.

Cuadro 1. Escala de viabilidad neonatal.....	58
Cuadro 2. Efecto del uso de somatotropina porcina recombinante durante la primera etapa de gestación, sobre los gases sanguíneos, electrolitos y niveles de lactato y glucosa en cerdas, antes y después del parto.....	61
Cuadro 3. Efecto del uso de somatotropina porcina recombinante durante la primera etapa de gestación, sobre indicadores productivos e indicadores somatométrico.....	65
Cuadro 4. Efecto del uso de somatotropina recombinante porcina sobre la gasometría sanguínea, temperatura corporal y vitalidad del lechón recién nacido.....	66
Cuadro 5. Efecto del uso de somatotropina recombinante porcina sobre el peso y morfometría del recién nacido.....	69
Cuadro 6. Efecto del uso de somatotropina recombinante porcina sobre el peso de órganos en lechones nacidos muertos.....	70
Cuadro 7. Efecto del uso de somatotropina recombinante porcina sobre la morfometría de órganos en lechones nacidos muertos.....	71



## Lista de Figuras

Pág.		
	Figura 1. Regulación de la hormona del crecimiento.	9
	Figura 2. Acciones de la hormona del crecimiento.	12
	Figura 3. Efecto del uso de somatotropina en los niveles de pH sanguíneo en cerdas gestantes, antes y después del parto.	62
	Figura 4. Efecto del uso de somatotropina en los niveles de pCO <sub>2</sub> sanguíneo en cerdas gestantes, antes y después del parto.	63
	Figura 5. Efecto del uso de somatotropina en los niveles de pO <sub>2</sub> sanguíneos en cerdas, antes y después del parto.	63
	Figura 6. Efecto del uso de somatotropina en los niveles de K <sup>+</sup> sanguíneo en cerdas gestantes, antes y después del parto.	64
	Figura 7. Efecto del uso de somatotropina en los niveles de glucosa sanguíneos en cerdas gestantes, antes y después del parto.	65
	Figura 8. Efecto del uso de somatotropina en los niveles de HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> sanguíneo en lechones recién nacidos.	67
	Figura 9. Efecto del uso de somatotropina en los niveles de pO <sub>2</sub> sanguíneo en lechones recién nacidos.	67
	Figura 10. Efecto del uso de somatotropina en los niveles de calcio sanguíneo en lechones recién nacidos.	68
	Figura 11. Efecto del uso de somatotropina en los niveles de lactato sanguíneo en lechones recién nacidos.	68
	Figura 12. Efecto del uso de somatotropina en el peso de lechones al nacimiento.	70
	Figura 13. Efecto del uso de somatotropina sobre la morfometría del bazo de lechones nacidos muertos.	72
	Figura 14. Efecto del uso de somatotropina sobre la morfometría del riñón derecho de lechones nacidos muertos.	73
	Figura 15. Efecto del uso de somatotropina sobre la morfometría del riñón izquierdo de lechones nacidos muertos.	73

## Resumen

La hipoxia es una causa importante de muerte fetal y/o factor determinante en la supervivencia neonatal. El objetivo principal del estudio fue determinar el perfil sanguíneo y vitalidad del neonato asfíctico, nacido de cerdas multíparas tratadas con somatotropina recombinante porcina (rpST) durante el primer tercio de la gestación. Se utilizaron los lechones de 20 cerdas entre 2 y 4 partos (Large White x Landrace). Las cerdas se asignaron aleatoriamente en 2 grupos. El grupo testigo recibió 1 ml de solución salina (IM), el segundo grupo recibió 6 mg de rpST (IM) del día 10 a 27 de gestación. Para conocer los niveles de glucosa plasmática, la  $p\text{CO}_2$ ,  $\text{HCO}_3^-$  y el pH del recién nacido, se tomó una muestra sanguínea incidiendo la vena cava en el primer minuto de vida. La presión parcial de bióxido de carbono ( $p\text{CO}_2$ ), la glucosa plasmática, el lactato, el  $\text{HCO}_3^-$  y el pH se analizaron simultáneamente. La temperatura corporal se registró en el primer minuto de vida del neonato. El monitoreo del neonato así como la toma de muestras se realizaron en todos los nacidos. Se pesaron y realizaron mediciones zoométricas en los neonatos para determinar el posible efecto de distocia fetal por desproporción fetopélvica. Las muestras sanguíneas para la madre se tomaron por punción de la vena cava, 24 h previas al parto y una segunda muestra 24 h después del parto. Las muestras sanguíneas para el lechón se tomaron inmediatamente después de su nacimiento. Los resultados respecto a los niveles de  $p\text{O}_2$  fueron significativamente más elevados (ST=  $26.32 \pm 1.46$  Vs. T=  $22.47 \pm 1.24$ ) en los lechones nacidos de cerdas tratadas con ST ( $P < 0.05$ ), versus los lechones de las cerdas del grupo testigo (T). Por otra parte los niveles de  $\text{HCO}_3^-$  (C= $27.21 \pm 0.58$  Vs. ST=  $24.84 \pm 0.56$ ), lactato (T= $68.34 \pm 2.98$  Vs. ST= $53.23 \pm 2.09$ ) y calcio (T= $1.58 \pm 0.01$  Vs. ST= $1.50 \pm 0.01$ ) fueron significativamente mayores en los lechones que nacieron de cerdas del grupo testigo ( $P < 0.01$ ). Por otro lado, el peso al nacimiento (T= $1.41 \pm 0.03$  Vs. ST= $1.52 \pm 0.03$ ) estuvo afectado por el tratamiento con ST siendo significativamente mayor en los lechones de este grupo ( $P = 0.0216$ ). En las morfometrías de los neonatos no se presentaron diferencias significativas entre grupos. Respecto a las morfometrías (ancho y largo) y pesaje realizadas a los

órganos vitales de los lechones nacidos muertos, tampoco no se presentaron diferencias significativas entre los grupos, posiblemente debido al número reducido de muestras, pero se pudo observar una diferencia numérica en los pesos de órganos como corazón ( $T=9.60\pm 1.35$  Vs.  $ST=13.42\pm 2.49$ ) y pulmones ( $T=23.70\pm 2.81$  Vs.  $ST=28.14\pm 4.80$ ), órganos que intervienen de manera importante en el proceso de asfixia. Se concluye que la aplicación de ST en cerdas gestantes en el primer tercio de la gestación incrementa directamente el peso al nacimiento del lechón, y favorece la capacidad para tolerar un proceso de asfixia al reducirse los niveles de lactoacidemia e hipercapnia.

## Abstract

Hypoxia is a major cause of piglet fetal death and/or a determining factor for neonatal survival. The main objective of this study is to determine the blood profile and vitality of swine asphyxiated during birth, born of multiparous pregnancies under recombinant porcine somatotropin (PST) treatment during the first third period of gestation. Piglets from 20 sows which had previously given birth between 2 to 4 times (Large White x Landrace). The sows were selected randomly and separated in two groups. The witness group received 1 ml of solution saline (IM), the second group received 6 mg of (PST) (IM) from the 10<sup>th</sup> to the 27<sup>th</sup> day of gestation. A blood sample was taken to measure the glucose levels of plasma, pCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> and pH of the newborn, a blood sample was taken from the vena cava in the first minute of life. Partial carbon dioxide pressure was examined (pCO<sub>2</sub>), along with plasma glucose, lactate, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, and pH simultaneously. The body temperatures of the neonatal were also measured in the first minute of life. Monitoring and samples were carried out on all neonatal. Body measurements and weight were recorded in order to determine the possible effect of fetal dystocia caused by fetal-pelvic disproportion. Blood samples from the mother were taken from the vena cava, 24 h before birth took place and a second sample was taken 24 h after the piglets were born. Blood samples from the piglets were taken immediately after they were born. Results of the pO<sub>2</sub> were significantly higher (ST= 26.32±1.46 Vs. T= 22.47±1.24) for piglets treated with (PST) (P<0.05), vs. the witness group piglets (T). On the other hand HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> levels (C=27.21±0.58 Vs. ST= 24.84±0.56), lactate (T=68.34±2.98 Vs. ST=53.23±2.09) and calcium (T=1.58±0.01 Vs. ST=1.50±0.01) were significantly higher in the witness group of piglets (P<0.01). Weight at birth (T=1.41±0.03 Vs. ST=1.52±0.03) was affected by (PST) treatment since it was higher in piglets from this group (P=0.0216). There was no significant difference between the neonatal concerning morphometries. There were no significant differences between groups regarding the organs of the stillborn piglets, possibly due to a reduced level of samples, but we did see numeric differences between the weight

of organs such as the heart ( $T=9.60\pm 1.35$  Vs.  $ST=13.42\pm 2.49$ ) and lungs ( $T=23.70\pm 2.81$  Vs.  $ST=28.14\pm 4.80$ ), organs that are important in the asphyxiation process. We conclude that the application of (PST) in pregnant sows in the first third of gestation directly increases weight of piglets at birth and favors capacity to tolerate the asphyxiation process by reducing the lacticacidemia and hypercapnia levels.

## I. INTRODUCCIÓN

En la especie porcina aproximadamente 6% de los lechones nacen muertos (Zaleski y Hacker, 1993), e incluso en algunos de los nacidos vivos la viabilidad podría estar reducida, principalmente por la duración de la asfixia al momento del parto (Randall, 1972).

Durante el parto la asfixia es un evento común en muchas especies (Svendsen *et al.*, 1986) siendo la especie porcina la que se caracteriza por presentar un porcentaje de mortalidad neonatal más elevado, esto es debido principalmente a que el proceso del parto es largo y debido a las contracciones del miometrio, la circulación sanguínea de los cordones puede obstruirse, incluso se puede dar la ruptura del cordón umbilical *in utero*, no obstante que los neonatos porcinos son considerados maduros al nacimiento (Flores, 1996).

La frecuencia de muertes que ocurren durante el proceso de parto aumentan con el orden del nacimiento, por lo tanto los lechones nacidos al final corren mayor riesgo de morir como resultado de problemas durante el parto, por tal motivo, la hipoxia prolongada es una causa importante de muerte neonatal durante el proceso de parto y, que si no es fatal puede ser un factor serio en la determinación de la supervivencia de los recién nacidos (Rice, 1994).

Por otra parte, los fetos y/o neonatos cuentan con diversas estrategias de adaptación para reducir el consumo total de oxígeno y proteger órganos vitales como corazón, pulmón y cerebro durante la asfixia (Hübner, 2001), procesos que pueden ser influenciados por el desarrollo, crecimiento y madurez de los lechones en el momento del parto. Un bajo crecimiento y desarrollo fetal están asociados a altos niveles de mortalidad fetal y neonatal, esto se refleja en alteraciones como bajos pesos al nacimiento, aumento a la susceptibilidad a

enfermedades, entre otros factores (English, 1998). La regulación del crecimiento fetal es compleja y pobremente entendida (Rehfeldt *et al.*, 2001).

El crecimiento fetal es el resultado de la interacción entre el genoma fetal y el medio uterino determinado por la funcionalidad de la placenta, de la disponibilidad y facilidad con que se transfieren los nutrientes, y el aporte de oxígeno de la madre al feto. El papel de los factores endocrinos y metabólicos en la interacción feto-placenta es fundamental. Por lo tanto, la regulación del crecimiento del feto no puede ser separada de los procesos de diferenciación celular y organogénesis. De esta manera el eje somatotrópico materno tiene un papel sumamente importante en estos procesos (Schneider *et al.*, 2002).

Diferentes estudios señalan que la administración de somatotropina porcina recombinante (rpST) aplicada a cerdas en diferentes periodos de gestación afecta el crecimiento fetal y el peso de la placenta (Sterle *et al.*, 1995), incrementando los niveles maternos del factor de crecimiento semejante a insulina tipo 1 (*insulin-like growth factor 1*, IGF-I), los cuales incrementan la transferencia de nutrientes a través de la placenta materna, fomentando así la secreción de IGF-1 fetal y a su vez, incrementando los niveles sanguíneos de insulina, ácidos grasos y glucosa, la cual es el promotor de su crecimiento (Lassare *et al.*, 1991).

Sin embargo, no hay estudios que demuestren que los embriones o fetos que experimentan mayor crecimiento puedan tolerar en mayor grado el proceso de asfixia durante el proceso del parto (Trujillo *et al.*, 2006, 2007), por lo que se realizó el presente estudio para evaluar el efecto de la aplicación de somatotropina porcina recombinante (STpr) durante el primer tercio de gestación, sobre el crecimiento y maduración fetal, y la tolerancia a la asfixia del neonato porcino, a través de la valoración de variables críticas sanguíneas. El objetivo del presente estudio fue determinar el perfil sanguíneo y vitalidad del neonato asfíctico, nacido de cerdas multíparas tratadas con rpST durante el primer tercio de la gestación.

## **II. Antecedentes**

### **1. HORMONA DEL CRECIMIENTO**

#### **GENERALIDADES**

Características bioquímicas.

La Somatotropina (ST) es un polipéptido de 191 aminoácidos (aa) con peso de 22 kDa, aunque hay una variante de 20 kDa que representa alrededor del 10% del total de la presentación de la hormona, en la placenta se produce una forma glicosilada de 25kDa.

Existen cuatro isoformas de la hormona, según sea el residuo 127 valina o isoleucina, y el carboxilo terminal puede ser alanita o fenilalanina.

La molécula tiene 2 puentes disulfuro y es sintetizada como una prohormona de 217 aminoácidos.

El gen para la ST es parte de un conjunto compacto de genes que codifican tanto para la ST como para la somatotropina coriónica; solo uno de ellos se expresa en las células de la pituitaria y el resto en la placenta (Bolander, 1994).

La somatotropina puede circular libremente en el plasma sanguíneo con una vida media de alrededor de 20 min, de donde es eliminada por el hígado (unos de sus mayores órganos blanco) y por filtración renal (Etherton *et al.*, 1998).

Parte de la ST circula unida a una proteína ligadora que es un fragmento del dominio extracelular de su receptor, que se libera por hidrólisis enzimática; esta porción ligada de ST tiene vida media circulante de 50 min, como en el caso de prolactina la ST actúa a través de un receptor de membrana ligado a enzimas que activa la ruta de trasducción de JaK2-STAT por la dimerización de los receptores al ser unidos con su ligando. Por lo que se ha demostrado la reacción cruzada de la ST con receptores a prolactina (Aranda *et al.*, 2001).



La síntesis y secreción de la ST es regulada por hormonas liberadoras (GHRH) y por hormonas inhibitoras (GHIH) específicas, producidas por el hipotálamo y transportadas en el sistema portal de la adenohipófisis.

La somatostatina (GHIH) es un péptido de 14 aminoácidos (aa's) con estructura cíclica que resulta de la formación de un puente disulfuro entre sus residuos de cistina. GHIH se produce principalmente en el área periventricular anterior del hipotálamo y es parte de una familia de péptidos, donde hay uno de 28 aa's que también muestra actividad inhibitoria para la ST.

El factor liberador o GHRH es un péptido de 44 aa's derivado de una proteína precursora de 108 aa's.

El sitio principal de producción de GHRH es en las neuronas situadas alrededor del núcleo arcuato, cerca de la eminencia media del hipotálamo. Hay alrededor de 27 sustancias químicas que estimulan la secreción de ST y al menos 4 que la inhiben (dopamina, GAP, GABA, AC), pero de manera inespecífica, además de un secretagogo, que actúa a través de un receptor unido a proteína G, y que aún no se ha caracterizado (Bolander, 1994).

En el siguiente apartado se revisará cómo es que se regula la hormona del crecimiento, y sus efectos metabólicos a nivel de carbohidratos, lípidos y proteínas.

### **1.1 Regulación de la síntesis de la hormona del crecimiento (HC)**

#### **FACTORES QUE ESTIMULAN LA SECRECIÓN DE LA HC:**

- GHRH (aumenta la síntesis y libera HC con cada pulso)
- Ayuno:
  - ✓ Una disminución de glucosa y ácidos grasos libres: disminuye la síntesis de somatostatina que inhibe la respuesta de somatótropos a GHRH
- Ingestión de aminoácidos:

- Estadios III y IV de sueño: incrementan los niveles de serotonina en cerebro lo que aumenta la sensibilidad de los somatotropos a GHRH
- Ejercicio: estimula liberaciones episódicas de HC, estimulación alfa-adrenérgica aumenta el efecto.
- Estrés (extracción de sangre, anestesia, fiebre, traumatismos y cirugía mayor: estimula liberaciones episódicas de HC, estimulación alfa-adrenérgica aumenta el efecto.
- Pubertad: estrógenos y andrógenos aumentan sensibilidad de somatotropos a GHRH
- Dopamina, noradrenalina, acetilcolina; estimula la liberación de GHRH.

#### FACTORES QUE INHIBEN LA SECRECIÓN DE LA HC

Somatostatina: inhibe los estímulos de la GHRH a nivel somatotropo: reduce la frecuencia de pulsos de HC, estimula la síntesis de la somatostatina.

- GHRH: por retroalimentación negativa ultra-corta: estimula la síntesis de la somatostatina.
- Insulina: reduce la expresión del gen de HC.
- Factores de crecimiento semejantes a insulina (IGF-1 E IGF-2) o somatomedinas.
- Péptidos de origen múltiple (fuente principal: hígado).
  - ✓ Aumentan la síntesis y liberación de somatostatina
  - ✓ Inhiben la respuesta de los somatotropos a la GHRH
  - ✓ Elevadas concentraciones de cortisol: reduce la respuesta de los somatotropos a la GHRH
- Agonistas B-adrenérgicos: disminuyen los efectos positivos que el ejercicio, estrés, hipoglucemia y la administración de glicina ejercen sobre la liberación de HC.
- Senectud (Eherton *et al.*, 1998)

En la Fig. 1 se muestran de manera resumida las vías de retroalimentación para la estimulación o inhibición de la secreción de la hormona del crecimiento

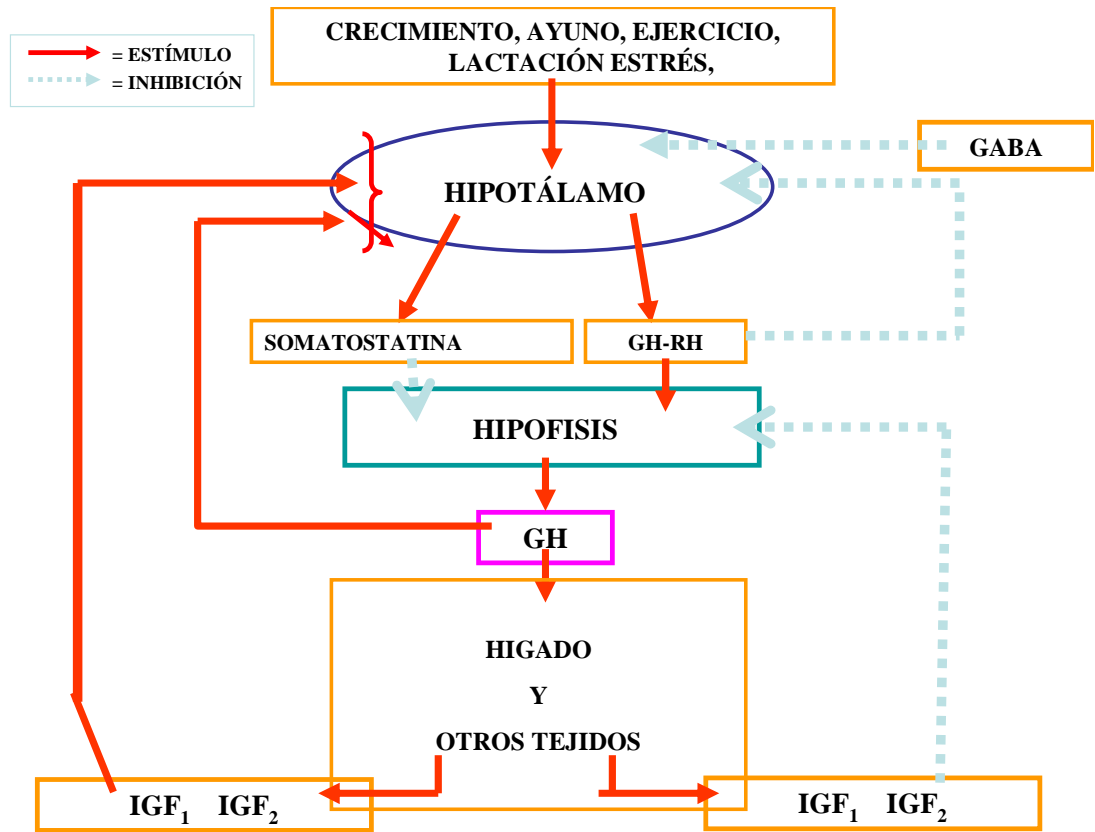


Figura 1. Esquema de la regulación de la hormona del crecimiento.

## 1.2 Efectos metabólicos

Se atribuyen a la ST efectos como el regular el crecimiento de los tejidos blandos y del esqueleto, del metabolismo, de la homeostasis, de los parámetros hemáticos, y mucho más.

En el caso de los animales de producción, es de suma importancia por su participación en mejorar la conversión alimenticia, el rendimiento de cortes magros en animales de carne, la presencia de la lactancia, y la coordinación de los ajustes homeostáticos en periodos de desequilibrio nutricional.

La mayoría de estas acciones son combinadas con, o mediadas por los factores de crecimiento semejantes a insulina, que se sintetiza en el hígado por acción de la ST (Bolander, 1994).

Algunos de los efectos metabólicos de la ST son:

- Aumenta la movilización de ácidos grasos y la concentración de estos en sangre. De esta manera se comporta ahorrando proteínas y carbohidratos, poniendo a disposición los ácidos grasos para ser utilizados como combustible.

A nivel de carbohidratos:

- Disminuye la utilización de estos como combustible para obtener energía.
- Satura rápidamente los depósitos de glucógeno.
- Disminuye el transporte de glucosa intracelular (quizá por la previa saturación de los depósitos celulares y disminución en la utilización).
- Aumenta la glucemia (por la disminución del transporte de glucosa a la célula).

A nivel de proteínas:

- Aumenta el transporte de aminoácidos al interior celular.

- Aumenta la transcripción del ADN Aumenta la actividad ribosomal para incrementar la síntesis de proteínas.
- Disminuye el catabolismo proteico (probablemente por su aumento en la utilización de ácidos grasos como combustible).
- Promueve la estimulación hepática para la síntesis de somatomedinas. Estos actúan sobre el hueso y el cartílago promoviendo su crecimiento. Esto genera un efecto indirecto de la ST sobre el crecimiento del hueso y el cartílago (Etherton *et al.*, 1998). La somatotropina también estimula la síntesis de RNA y proteína, lo que puede justificar sus efectos sobre el desarrollo induciendo el crecimiento de los tejidos, en particular, el cartílago y después el hueso. El crecimiento tisular estimulado por la ST se produce por un aumento en el número de células, más que por un incremento del tamaño. Por lo que muchos de los efectos de crecimiento de esta hormona son por aumento del número de células. El efecto incluye el músculo esquelético. También fortalece los tejidos conectivos como el cartílago y los tendones. En la figura 2 se pueden observar en resumen los efectos de la hormona del crecimiento sobre sus diversos órganos blanco.

En el siguiente capítulo se presentan las interacciones que tiene la hormona del crecimiento con otras hormonas, para así llevar a cabo sus efectos metabólicos, de entre los cuales podemos destacar a la insulina y a las hormonas tiroideas.

## 2. Otras hormonas relacionadas con la somatotropina

La HC o los IGFs interactúan con varias hormonas durante los procesos de crecimiento y desarrollo, dentro de las más importantes se encuentran: insulina, andrógenos (estrógenos), glucocorticoides, lactógeno placentario, prolactina y adrenalina.

Algunas de las acciones de la ST en conjunto con estas hormonas se citan a continuación:

El lactógeno placentario (LP), junto con otros factores de crecimiento de origen placentario y la insulina, actúan a nivel hepático induciendo la síntesis y liberación del IGF-I (Ren *et al.*, 1999).

Los glucocorticoides suministrados por períodos prolongados reducen la tasa de crecimiento, aumentan las IGFBP-1 y -2 (*insulin-like growth factor binding protein*) y reducen los niveles plasmáticos de IGFBP-5 (Jones *et al.*, 1995).

La prolactina actúa de manera parecida a los IGF, tiene papel importante en la reproducción de algunas especies. Actúa también incrementando los niveles de HC, de insulina y de prolactina, también una adecuada nutrición estimula su producción. En cambio los estrógenos y el cortisol antagonizan su formación (Wang, 1999). El desarrollo y diferenciación de las células mamarias, junto con el cortisol y la ausencia de P4, inicia la lactogénesis (Jubiz, 1996).

La biosíntesis de los IGFs es regulada fundamentalmente por la HC, la insulina y la prolactina; también una adecuada nutrición estimula su producción. En cambio los estrógenos y el cortisol antagonizan su formación.

### 2.1 Hormonas tiroideas

Otras de las hormonas de suma importancia para que la ST lleve a cabo su función metabólica son las hormona tiroideas.

Las hormonas tiroideas se denominan T4, tetrayodotironina o tiroxina y T3 o triyodotironina. Son detectadas en plasma por R.I.A. (radioinmunoanálisis).

Ambas son aminoácidos yodados (tirosina). Tanto T4 como T3 tienen actividad fisiológica, pero principalmente T3 (3 a 5 veces más activa que T4).

Se forman en el coloide del parénquima tiroideo por yodación y condensación del aminoácido tirosina y se mantienen unidas o secuestradas a un tipo de proteína intra-folicular denominada tiroglobulina (Burch, 1984).

Una vez hidrolizados los enlaces peptídicos de unión entre hormonas tiroideas y tiroglobulinas por proteasas lisosomales, la T4 y T3 son secretadas a los capilares intersticiales. Para su transporte en el plasma, las hormonas tiroideas son captadas por proteínas tipo albúmina, pre-albúmina y globulina en un elevado porcentaje (99.9%).

Las hormonas tiroideas, a diferencia de otras hormonas de origen aminoacídico, ingresan directamente al citosol y se unen a receptores nucleares y luego al DNA.

Por otra parte, la hormona estimulante de la tiroides (TSH) comparte la misma subunidad alfa de las hormonas LH, FSH y HCG, por lo que, se le vincula indirectamente con el sistema reproductivo (Van-Wyk, 1985).

Durante el desarrollo las hormonas tiroideas y la ST trabajan sinérgicamente para promover el crecimiento tisular. Los efectos de la ST depende en gran medida del estado de desarrollo del animal: el neonato es relativamente insensible a la hormona del crecimiento, pero se vuelve más sensible a medida de que crece.

En conjunto con la somatotropina (ST) u hormona del crecimiento, son esenciales para la formación del tejido óseo tanto en mamíferos como en anfibios (Senger, 1999).

La ST no sólo estimula directamente la proliferación de las células, sino que también estimula al hígado para producir a los factores de crecimiento semejantes a insulina (*insulin-like growth factors*, IGF) que también actúan sobre las células para estimular el crecimiento. Se sabe poco sobre los receptores

celulares de superficie que se unen a la hormona del crecimiento o sobre las rutas de transducción intracelular estimuladas por la unión de la hormona. Sin embargo, la aplicación de la ST en tejidos de animales jóvenes inhibe la actividad de la adenilato ciclasa y por tanto, conduce a una disminución de los niveles de adenosin monofosfato cíclico (AMPc) (Bolander, 1994).

#### Acción de las hormonas tiroideas

Hoy día se considera que las hormonas tiroideas tienen receptores en todos los tejidos, y como resultado de su acción, entre otros efectos, ocurren los siguientes: estímulo de la calorificación, aumento de la síntesis y degradación de proteínas, incremento de glicógeno, así como de la utilización de la glucosa y de la lipólisis. Además, regulan las mucoproteínas y agua extracelular y son necesarias para la formación de la vitamina A (Van-Wyk, 1985).

Son necesarias también para la contractilidad del miocardio, para la actividad del sistema nervioso central, para la síntesis del factor de crecimiento neural (NGF o *neural growth factor*), para los procesos de la motilidad intestinal, y participan en el desarrollo y erupción dental (Rosenfeld *et al.*, 1990).

Para realizar estas disímiles acciones, el organismo cuenta con un complejo sistema de regulación de la función tiroidea, que se han agrupado para su mejor comprensión en 3 niveles: tiroideo, plasmático y celular (Senger, 1999).

## **2.2 Interacción entre la hormona del crecimiento y la insulina**

Muchos de los diversos efectos metabólicos de la GH son opuestos a los de la insulina. Por ejemplo, esta induce la movilización de la grasa almacenada para el metabolismo energético, mientras que la insulina induce la deposición de grasa. Los ácidos grasos liberados del tejido adiposo se transforman en el hígado en cuerpos cetónicos para su liberación a la circulación. La ST también estimula la



captación de ácidos grasos en el músculo promoviendo su posterior utilización como fuente de energía (Bolander, 1994).

Al contrario de la insulina, que provoca una disminución de los niveles de glucosa, la hormona del crecimiento causa una elevación de la glucosa en sangre. Así pues la ST contrarresta la hipoglucemia, mientras que la insulina disminuye la hiperglucemia. La ST eleva la glucosa sanguínea por tres mecanismos: estimula la glucogénesis a partir de lípidos, bloquea la captación de glucosa por otros tejidos distintos al sistema nervioso, promoviendo la utilización de ácidos grasos en lugar de la glucosa. Por lo tanto, el glucagón, que estimula la degradación del glucógeno hepático, y la ST actúa para mantenerlos niveles de glucosa en sangre. La hormona del crecimiento alcanza su máximo plasmático varias horas después de la ingesta de alimento, cuando los suministros inmediatos de energía (por ejemplo, la glucosa, aminoácidos y ácidos grasos en sangre) han empezado a disminuir. Además la somatotropina estimula la secreción de insulina, directamente a través de su acción sobre las células beta pancreáticas e indirectamente al elevar los niveles de glucosa plasmática (Trujillo *et al.*, 2006).

Como hemos visto, la hormona del crecimiento estimula varios procesos metabólicos en todas las células del organismo, pero una de las acciones mejor entendidas e importantes, es la producción de IGF's. Aunque la hormona del crecimiento estimula la expresión del gen de IGF en la mayoría de los tejidos, su principal sitio de producción es el hígado. Debido a la importancia que ejercen los IGFs en el crecimiento celular, en el siguiente capítulo hablaremos ampliamente de los efectos locales autocrinos y paracrinos que ejercen sobre estas.

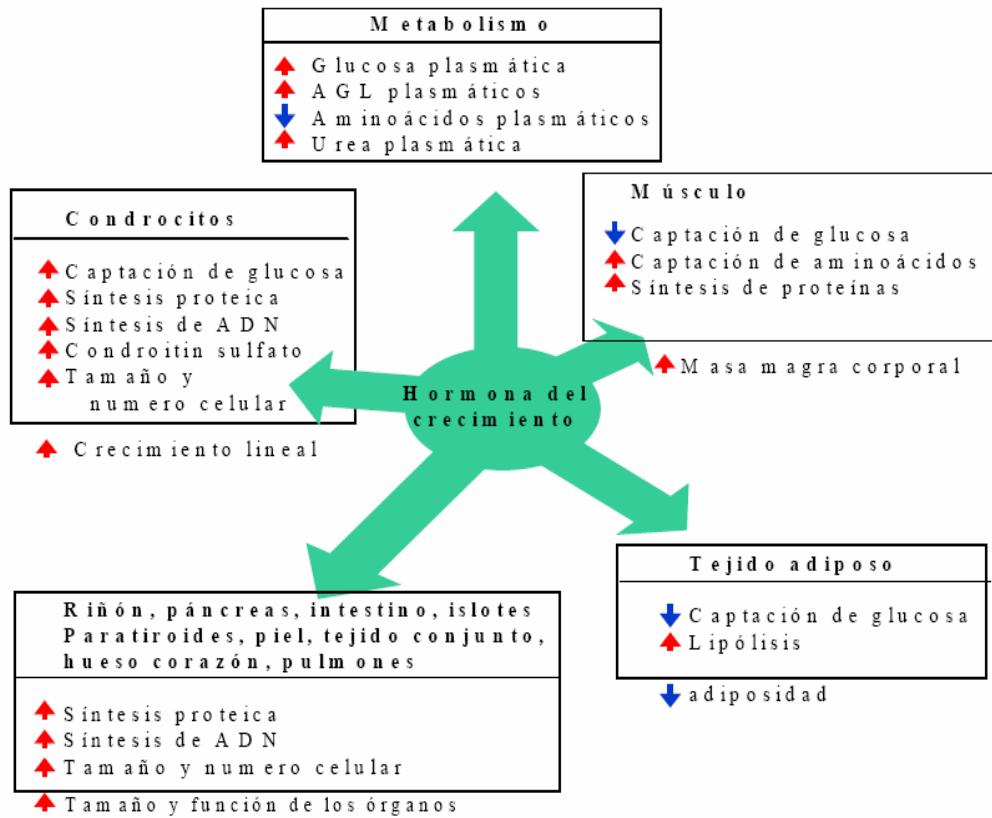


Figura 2. Esquema general de las acciones de la hormona del crecimiento.

### 3. FACTORES DE CRECIMIENTO SEMEJANTES A INSULINA (IGFs)

Los factores de crecimiento semejantes a insulina se conocieron y estudiaron en función de su habilidad para estimular la sulfatación de cartílago, actividad que también presenta la ST (Thissen, 1994).

A principios de los años 1970's dichos factores de sulfatación fueron nombrados somatomedinas, indicando que eran mediadores de los efectos de la somatotropina (Job *et al.*, 1983).

Las somatomedinas se incluyeron en la lista de los factores de crecimiento junto con el factor de crecimiento derivado de plaquetas, de fibroblasto y epidérmico.

En los años 70's se identificaron varias somatomedinas, entre ellas la somatomedina A o SMA, la somatomedina C o SMC, la somatomedina B y la MSA (*Multiplication Stimulating Activity*) que es la única que no se ha aislado en la especie humana (Job *et al.*, 1983).

Se observó que las somatomedinas ejercían un efecto similar a la insulina pues también tenían la capacidad de inducir la incorporación de la glucosa a las células. Sin embargo, el efecto no se eliminaba al adicionar anticuerpos contra la insulina por lo que el nombre de somatomedinas cambió al de factores no suprimibles con actividad semejante a la de la insulina, (*nonsuppressible insulin-like activity* o NSILA), su secuencia fue determinada en 1978 por Rinderknecht y Humbel, observando que había un 48% de homología con la molécula de la proinsulina humana. Así que su nombre cambió nuevamente y en la actualidad se les conoce como factores de crecimiento semejantes a la insulina (*insulin-like growth factors*, IGFs). Debido al cambio de nomenclatura, la antes conocida como somatomedina A, ahora se llama IGF-II y la somatomedina C se conoce como IGF-I.

La pregunta que surgió fue si los IGFs se unían al receptor de la insulina dado que su estructura era muy similar a la de la proinsulina. Encontrándose que

aunque el receptor de la insulina unía levemente a los IGFs, éstos cuentan con receptores especiales (Clemons, 1995).

El advenimiento de la biología molecular ha permitido clonar los IGFs y sus receptores con lo cual se han aclarado ciertos mecanismos de acción; sin embargo, aún quedan muchas preguntas por contestar.

### **3.1 Estructura molecular**

Los IGFs son polipéptidos con peso molecular aproximado de 7550 Da. El IGF-I está constituido por 70 aminoácidos y el IGF-II por 67 aminoácidos (Rinderknecht *et al.*, 1978).

Su estructura molecular contiene un dominio B y uno A análogos a los dominios de la proinsulina. Además poseen un dominio C que es más pequeño que el dominio C de la proinsulina. El dominio C para IGF-I es de 12 aminoácidos, mientras que para IGF-II es de 8. Un dominio D adicional se extiende a partir del carboxilo terminal del dominio A (Froesch, 1995).

En humanos el gen codificador de IGF-I se localiza en el brazo largo del cromosoma 12 y está conformado por 6 exones (regiones que se traducen en una secuencia de aminoácidos). El que codifica al IGF-II está localizado en el brazo corto del cromosoma 11, cerca del gen de la preproinsulina (Styne, 1997).

### **3.2 Síntesis**

El hígado es la principal fuente de IGFs aunque también se forman en menores cantidades en el riñón y otros tejidos.

El IGF-I ha sido encontrado en varios fluidos biológicos de diferentes especies, por ejemplo, en la rata se ha detectado IGF-I en suero, leche, fluido amniótico y bilis; también ha sido detectado en la bilis de adulto humano.

En algunos experimentos se ha encontrado que la concentración de IGF-I en la bilis es más alta en las ratas neonatas que en las adultas. Se cree que el IGF-I en

la bilis debe tener un papel importante en el crecimiento del tracto gastrointestinal (Kong, 1995).

### **3.3 Acciones fisiológicas**

Los IGFs son factores de crecimiento que ejercen sus efectos biológicos en varios tipos de células, actúan por mecanismos autocrinos, parácrinos y endocrinos (Thissen, 1994).

Entre las actividades generales de los IGFs están (Job *et al.*, 1983):

1. Ser agentes mitógenos, por tanto favorecen la diferenciación y replicación celular (Nonoshita, 1994).
2. Inducen la incorporación de prolina en la colágena y de sulfato en los proteoglicanos con lo cual se estimula el crecimiento del cartílago.
3. Acción de tipo insulínica sobre el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteína de tejido conjuntivo, adiposo y fibroso.

En el músculo estimulan el transporte de aminoácidos y la incorporación de glucosa en el glucógeno (Jubiz, 1996).

4. Estimulación de la síntesis proteínica y hormonal.

### **3.4 Actividad específica del IGF-I**

El IGF-I tiene una gran variedad de actividades metabólicas en las células y tejidos donde exista el receptor para el IGF-I.

Las acciones biológicas que se presentan a continuación son específicas del IGF-I:

1. Participa en la regulación del desarrollo perinatal. La síntesis del IGF-I se ha observado en varias especies en el estado embrionario (Kong *et al.*, 1995).
2. Tiene una función importante en el control de la secreción de la hormona del crecimiento al inhibir su liberación. Cuando baja la concentración de IGF-I se estimula la secreción de la GH.

3. Protege a muchas células de la apoptosis. Como resultado es posible que células cancerosas productoras de IGF-I sean resistentes a la apoptosis inducida por quimioterapia. Se ha demostrado que la formación de aductos de DNA formados por los agentes anticancerígenos doxorrubicina y paclitaxel disminuyen al administrar IGF-I. Este fenómeno puede deberse a la inhibición de la apoptosis o a una proliferación celular inducida por el IGF-I (Gooch *et al.*, 1999).
4. Tiene un papel específico en el funcionamiento cardiaco pues promueve el crecimiento del músculo cardiaco, aumenta la contractilidad y el volumen cardiaco (Ren *et al.*, 1999).
5. Favorece el transporte de sodio en los túbulos renales (Wang, 1999).

### 3.5 Receptores de los IGFs

#### Receptor tipo 1

Los efectos biológicos de los IGFs dependen de la unión a glicoproteínas de membrana que funcionan como sus receptores.

Hay dos receptores que reconocen específicamente a los IGFs. Estos receptores están presentes en todos los tipos de células. El receptor del IGF-I o receptor tipo 1 está localizado principalmente en fibroblastos, condrocitos, osteoblastos y células renales. En el riñón normal, los receptores de IGF-I están localizados en el glomérulo y en algunos segmentos del túbulo distal y proximal así como en los ductos colectores (Wang *et al.*, 1996).

Se calcula que el receptor de IGF-I tiene un peso molecular de 300 KDa. Dicho receptor se parece al receptor de la insulina ya que ambos contienen dos cadenas alfa y dos cadenas beta; además ambos contienen dominios ricos en cisteína en la subunidad alfa y dominios tirosina cinasa homólogos en las subunidades beta. La subunidad alfa tiene 706 aminoácidos y la subunidad beta tiene 626 aminoácidos.

El receptor maduro está compuesto por dos subunidades alfa extracelulares y 2 subunidades beta transmembranales.

Ambas subunidades se unen por puentes disulfuro para formar un holo-receptor (alfa-beta).

La especificidad de unión la confiere la región rica en cisteína del dominio extracelular alfa, mientras que la actividad de tirosina cinasa reside en el dominio citoplasmático beta. El receptor tipo 1 une a IGF-I e IGFII con afinidad similar y a la insulina la une débilmente cuando ésta se encuentra en altas concentraciones (Rechler, 1985). Es decir, el receptor tipo I presenta una afinidad de unión en el siguiente orden: IGF-I>IGF-II>Insulina.

La activación del receptor IGF-I ocurre después de la unión con el ligando e involucra la autofosforilación de la subunidad beta del receptor.

La fosforilación ocurre inicialmente en los residuos de tirosina 1131, 1135 y 1136, también se puede dar en residuos de serina y treonina.

La autofosforilación de la subunidad beta produce la actividad tirosina cinasa. Varias proteínas más son fosforiladas después de la estimulación con IGF-I (Werner *et al.*, 1994).

La autofosforilación produce la iniciación de por lo menos dos cascadas de señalización. La primera es la activación de la cinasa inositol trifosfato (IP3) y la formación de fosfatidilinositol trifosfato (PIP3), lo que puede servir como un marcador de crecimiento celular.

La segunda vía involucra a las proteínas cinasas activadoras de la mitosis (MAPK por sus siglas en inglés).

### Receptor tipo 2

El receptor del IGF-II o receptor tipo 2 es el mismo que el receptor de manosa 6-fosfato y su peso molecular es de 250 KDa (Rechler, 1985).

Este receptor es una proteína transmembranal de una sola cadena. El sitio de unión para los IGFs es diferente que aquel en el que se une la manosa-6 fosfato.

No contiene dominios tirosina cinasa como el receptor tipo 1; probablemente se encuentra unido a una proteína G (Jones *et al.*, 1995).

El receptor tipo 2 une a IGF-II mejor que a IGF-I y no une a la insulina. Las diferencias en cuanto a la unión de sustratos radica principalmente en las diferencias de las subunidades alfa (Werner *et al.*, 1994).

Tanto el IGF-I como el IGF-II se unen al receptor de la insulina, pero solamente con el 1% de la afinidad que presenta la insulina (Thissen *et al.*, 1994).

### **3.6 Regulación de receptores**

El receptor tipo 1 es regulado a la baja por las concentraciones de IGFs e insulina, es decir el aumento de IGFs o de insulina produce una disminución en el número de receptores y viceversa.

Sin embargo, el receptor tipo 2 no es regulado de la misma manera. Un aumento en la concentración de insulina incrementa la afinidad del receptor tipo 2 por el IGF-II, pero el número de receptores no se altera (Rechler, 1985).

### **3.7 Proteínas de unión de IGFs (IGFBPs)**

Los niveles de IGF-I en el suero son de 40 nmol/L, pero menos de 1% del IGF-I en el suero está presente en forma libre. Más de 99% está unido a proteínas fijadoras de IGFs específicas conocidas en inglés como *insulin-like growth factors binding proteins* (IGFBPs). Los IGFs pueden estar presentes en el suero humano en altas concentraciones (arriba de 1 µg/mL) sin causar hipoglucemia debido a la unión con las proteínas vectoras.

En otras palabras, los IGFs están presentes en el suero en exceso por lo que éste probablemente sirve como reserva de IGFs en el organismo (Froesch *et al.*, 1995).



Las IGFBPs modulan la interacción de IGFs con sus receptores y por tanto controlan indirectamente su acción biológica. Es decir, cuando los IGFs se encuentran unidos a alguna de las IGFBPs no interaccionan con los receptores. Por otro lado, la unión de IGF-I con IGFBPs aumenta la vida media en la circulación de 10-30 minutos a 12 horas y reduce la biodisponibilidad a los sitios de unión del receptor presente en los tejidos.

Existen 6 tipos diferentes de IGFBPs: IGFBP-1, IGFBP- 2, IGFBP-3, IGFBP-4, IGFBP-5 e IGFBP-6 cuyos pesos moleculares van de 22.8 a 31.3 KDa. De las 6 diferentes IGFBPs que se han identificado, solamente 4 han sido detectadas en la sangre humana: IGFBP-1, 2, 3 y 4 (Smith *et al.*, 1993).

Las proteínas ligadoras tipo 1, 3,4 y 5 unen a IGF-I e IGF-II con igual afinidad, mientras que IGFBP-2 y 6 tienen mayor afinidad por IGF-II que por IGF-I. Dicha interacción IGF-IGFBP está regulada por una gran variedad de modificaciones post-traduccionales, incluyendo fosforilación, glucosilación y proteólisis (Werner *et al.*, 1995).

Las regiones más conservadas en las moléculas de IGFBPs son la región hidrofóbica rica en cisteína, la región amino terminal, la región carboxilo terminal y la alineación de 18 cisteínas en dichas regiones.

Se ha observado que la fenilalanina es un aminoácido muy importante para la asociación de las proteínas fijadoras a los IGFs, al igual que los residuos adyacentes de leucina (Bereket *et al.*, 1995).

La fosforilación de IGFBP-1,2 y 3 en los residuos de serina afianza la afinidad hacia IGFs. La cadena beta de la molécula de IGF-I parece jugar también un papel muy importante en la unión a los IGFBPs (Werner *et al.*, 1995).

La mayor parte del IGF sérico (75%) circula como un complejo ternario de 150 KDa conformado por IGFBP-3, una subunidad ácido-lábil (ALS) y el IGF-I o IGF-II. ALS es una glicoproteína de 88 KDa que contiene varios dominios ricos en leucina, que se sabe facilitan las interacciones proteína-proteína (Jones *et al.*, 1995).

El complejo ternario funciona como una reserva de IGF circulante, mientras los IGFs se encuentren asociados al complejo ternario, éstos no podrán abandonar el compartimento vascular (Giudice, 1995).

El otro 25% restante de IGFs se unen a las otras cinco IGFBPs formando complejos binarios de 50 KDa.

Así como el complejo ternario con IGFBP-3 y ALS funciona como una reserva, se ha observado que la unión de IGFs a la IGFBP-1 sirve para que haya una liberación rápida de IGFs cuando sea requerido.

Las IGFBPs se producen en el hígado al igual que los IGFs y han sido encontradas en varios fluidos biológicos como sangre, leche, líquido amniótico y cerebrovascular. Además, las células del tejido conectivo sintetizan cuatro de las IGFBPs (IGFBP-2 a 5), mientras que en humanos la síntesis de IGFBP-3 por parte de los fibroblastos es regulada por cambios en los niveles de cAMP intracelular, y mediante mecanismos post-transcripcionales la concentración de IGFs regulan la producción de IGFBP-4 y 5 en las mismas células. Por otra parte se ha visto que la IGFBP-3 es la única que también se produce en las células de Kupffer no parenquimatosas (Smith *et al.*, 1993).

La presencia de IGFBPs en el sistema reproductor femenino ha sido establecida en las células de la granulosa, en el líquido folicular y en el endometrio, y se ha postulado que están involucradas en la regulación de la maduración celular, en la proliferación del endometrio y en el crecimiento de la placenta.

También se han encontrado IGFBPs en el plasma seminal; sin embargo, su origen no ha sido totalmente dilucidado puesto que no se sabe si las IGFBPs son producidas por la próstata, las vesículas seminales, los túbulos seminíferos, las células de Leydig, las células de Sertoli o las células germinales (Rosenfeld *et al.*, 1990).

Se ha encontrado que la síntesis de IGFBP-3 depende de la HC y del IGF-I, mientras que las concentraciones de IGFBP-1 e IGFBP-2 tienen una relación inversa con la de HC. Además, los niveles de IGFBP-1 cambian rápidamente en respuesta a modificaciones en los niveles de insulina, aumentan en

insulinopenia; mientras que los niveles de IGFBP-3 no se alteran (Giudice, 1995). Algunas serina proteasas también regulan los niveles de IGFBPs.

Se han detectado altos niveles de proteasas para IGFBP-3 en el suero de mujeres con embarazos normales, con embarazos múltiples, y en el suero de adultos con *diabetes mellitus* no insulino-dependiente. Por lo que se cree que incrementan la biodisponibilidad de IGF de una manera lenta. También se ha observado que la terapia con insulina a niños diabéticos insulino-dependientes disminuye la actividad de la proteasa de IGFBP-3.

El efecto de la insulina sobre dicha proteasa puede deberse a que la insulina disminuye su actividad o incrementa la producción de IGFBP-3 o ambas (Bereket *et al.*, 1995).

Aún existe controversia en cuanto al tipo de modulación que puedan ejercer las IGFBPs sobre los IGFs, puesto que pueden tanto inhibir como potenciar sus efectos, a continuación se describirán ambos tipos de acciones de las IGFBPs.

#### Acción estimuladora

Anteriormente se pensaba que los IGFs unidos a las IGFBPs no podían interaccionar con los receptores.

Esto hacía pensar que las IGFBPs tenían una acción inhibitoria, sin embargo se ha visto que casi todas las formas de IGFBPs tienen la propiedad general de adherirse a la superficie celular (Smith *et al.*, 1993).

La asociación de IGFBPs con proteínas de la superficie celular o de matriz extracelular (ECM) da como resultado un aumento en la concentración local de IGFs en la vecindad del receptor, Y también baja la afinidad de las IGFBPs por los IGFs llevando a la proteólisis del complejo IGFBP-IGF. Esto hace que se libere IGF y se una a su receptor, estimulando las actividades mitogénicas y metabólicas (Werner *et al.*, 1995).

Por ejemplo, la IGFBP-5 se adhiere fuertemente a la matriz extracelular del fibroblasto, potenciando el efecto de IGF-I (Jones *et al.*, 1995).

#### Acción inhibitoria

Varios experimentos muestran que las IGFbps inhiben de cierta manera la acción de los IGFs. Por ejemplo, cuando se adiciona IGFBP-1, 2, 3 y 4 en exceso, la actividad de IGF-I disminuye respecto a la estimulación de la síntesis de DNA.

Además la IGFBP-1 inhibe el transporte de glucosa lo cual previene la habilidad del IGF-I de inducir hipoglucemia.

Otras observaciones sugieren que la fosforilación de IGFBP-1 en sus residuos de serina 101,119 y 169 produce una respuesta inhibitoria. La IGFBP-2 parece inhibir particularmente las acciones de IGF-II, sin embargo en ciertos tipos celulares parece ser un modesto estimulador del IGF-I. La IGFBP-4 no parece unirse a las superficies celulares por lo que su principal acción parece ser inhibitoria; tal vez proteja a las células de la sobre-estimulación por IGFs. La IGFBP-5 también tiene una función principalmente inhibitoria (Jones *et al.*, 1995).

## **4. LA PLACENTA**

La placenta es un órgano muy especializado, característico de los mamíferos superiores, que interviene de forma decisiva en la nutrición del feto, así como en la regulación de su crecimiento y de su metabolismo (Myatt, 2006). Además de ser una barrera para el intercambio de sustancias entre la madre y el feto, también tiene la función de secretar sustancias de vital importancia para mantener y llevar a término la gestación; desarrollando una actividad endocrina importante, es decir la placenta es un órgano endocrino durante la gestación.

El feto, dentro de la cavidad uterina, no se comporta como un ser pasivo que crece y se desarrolla gracias a las aportaciones que le llegan desde la madre. Durante toda la gestación, desempeña un papel activo y para ello se sirve de un órgano que tiene su mismo origen y que, como él, experimenta una evolución histológica y funcional. Por ello, en el momento actual, se considera al feto y a la placenta como componentes de una unidad funcional: la unidad feto-placentaria (Myatt, 2006).

### **4.1 Funciones de la placenta**

La placenta tiene las siguientes funciones:

- 1) Metabólicas.
- 2) Transporte.
- 3) Secreción endocrina.
- 4) Inmunológicas.

Metabolismo placentario.

La placenta durante la etapa incipiente de gestación, sintetiza glucógeno, colesterol y ácidos grasos, y actúan como fuente de nutrientes y energía para el embrión.

Transporte de sustancias.

Una de las funciones principales de la placenta es la transferencia de oxígeno y nutrientes de la madre al feto y de CO<sub>2</sub> y metabolitos desde el feto a la madre. El área de intercambio de la placenta a término aumenta unas 6 veces.

En la placenta se tienen varias vías de transporte, como son:

1) Difusión simple: donde la velocidad de transferencia está en función del tamaño molecular y de la hidrosolubilidad. Este mecanismo es utilizado por gases, agua, etc. La capacidad de difusión total para el O<sub>2</sub> a través de toda la placenta a término, es aproximadamente de 1.2 ml de O<sub>2</sub> por minuto por cada molécula de O<sub>2</sub> a través de la membrana. Cifra que es comparable con la de los pulmones del recién nacido (Renoyolds *et al.*, 1995).

2) Difusión facilitada: es utilizado por la glucosa y lactato, las células atraviesan la placenta por su propia acción por ejemplo leucocitos maternos y *Treponema pallidum*.

3) Transporte activo: para lo cual se necesita un gasto energético, se realiza a contracorriente de las concentraciones relativas del soluto. Está mediado por transportadores. Mediante este mecanismo pasan algunos cationes, vitaminas hidrosolubles y aminoácidos.

4) Pinocitosis: es la absorción de gotitas (vacuolas) microscópicas del plasma materno del espacio intervelloso por las células de la membrana placentaria. Es utilizado por lipoproteínas y fosfolípidos.

5) Paso directo de elementos corpusculares por faltas de continuidad de la membrana placentaria y así pasan elementos corpusculares como los hematíes.

El intercambio de sustancias entre la madre y el feto a través de la placenta viene regulado por diferentes factores anatómicos, fisiológicos y bioquímicos como (Renoyolds *et al.*, 1995):

- a) Características de la membrana de intercambio.
- b) Presión hidrostática de ambos lados.
- c) Flujos sanguíneos placentarios fetal y materno.

- d) Concentración de diferentes sustancias a ambos lados de la placenta.
- e) Metabolismo placentario.

### **Intercambio de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>**

La placenta es el primer pulmón fetal. Los intercambios de la placenta se producen entre dos fases líquidas; sangre materna de la cámara hemática y sangre de los capilares (Sibley *et al.*, 1997).

La sangre que penetra en el espacio intervilloso tiene una presión de O<sub>2</sub> superior a la que hay en los capilares vellositarios. A medida que el O<sub>2</sub> disuelto en el plasma pasa desde el lado materno al fetal la Hemoglobina (Hb) va liberando dicho gas y así mantiene esa diferencia de presión (Fowden *et al.*, 2006).

La sangre fetal tiene una serie de características que la diferencian de la materna y que favorecen la captación de O<sub>2</sub> que le llega desde la madre como son (Redmer *et al.*, 2004):

- 1) La concentración de Hb. en los eritrocitos fetales es mayor que la de hematíes maternos.
- 2) La Hb fetal tiene mayor afinidad para captar oxígeno que la Hb materna.
- 3) La sangre materna transfiere O<sub>2</sub> a la fetal, a la que esta pasa CO<sub>2</sub> y otros metabolitos, que originan un descenso transitorio del valor de pH en la sangre materna.
- 4) El CO<sub>2</sub> pasa 20 veces más rápidamente a través de la membrana placentaria que el O<sub>2</sub>.

### **4.2 Transporte transplacentario**

El intercambio placentario involucra varios de los mecanismos encontrados en otros tejidos (Senger, 1999):

- Difusión simple
- Difusión facilitada

- Transporte activo.
- Moléculas que si atraviesan la placenta
- Gases y agua pasan de altas concentraciones a bajas concentraciones por difusión simple.
- Sodio, potasio y calcio son transportados por medios de bombas (transporte activo).
- Glucosa y otros metabolitos como aminoácidos son transportados por difusión facilitada por medio de moléculas específicas con función acarreadora.
- Moléculas hormonales de bajo peso molecular como esteroides, hormonas tiroideas, catecolaminas (epinefrina y norepinefrina).
- Vitaminas y minerales
- Sustancias toxicas como: alcohol etílico, plomo, fósforo y mercurio.

Drogas opiáceas y numerosos fármacos entre los cuales se encuentran los barbitúricos y antibióticos.

Moléculas que no cruzan la placenta

- Con la excepción de algunas inmunoglobulinas, las proteínas maternas no cruzan la barrera placentaria.
  - Los lípidos maternos
- Pépticos grandes como la TSH, ACTH, HC, insulina y glucagon (Senger, 1999).

La glucosa representa el mayor aporte de energía para el feto la cual proviene mayoritariamente de la circulación materna, hacia el final de la gestación el consumo de glucosa por parte del feto es excepcionalmente alta.

Por otra parte, el feto sintetiza sus proteínas a partir de los aminoácidos proporcionados por la madre. Además, aumenta la retención de calcio, hierro y fósforo (Senger, 1999).



### 4.3 La importancia de la placenta en la transferencia de nutrientes al feto

En los mamíferos el mayor determinante del crecimiento fetal son los nutrientes que le transfiere la madre a través de la placenta, los cuales son transportados a través de esta por difusión simple y transporte activo (Sibley *et al.*, 1997).

De esta manera estos procesos son afectados por el tamaño, morfología, aporte sanguíneo de la placenta, y por los procesos metabólicos y síntesis de nutrientes que llevan a cabo en la misma (Fowden *et al.*, 2006).

Factores que afectan la transferencia de nutrientes al feto.

Nutrición materna

Durante la gestación, los nutrientes generalmente son repartidos en varios tejidos del cuerpo materno, la prioridad del aporte nutrimental depende de la tasa de metabolismo que estos tengan, de esta forma tejidos con menor tasa metabólica recibirán cuantitativamente menos nutriente (Myatt, 2006).

La organogénesis en gran parte es completada en la gestación temprana, mientras que el crecimiento exponencial del feto se lleva a cabo en el último tercio de la gestación. Por su parte, el crecimiento placentario en términos de volumen, se lleva a cabo dentro de los primero dos tercios de la gestación (Renoyolds *et al.*, 1995). De esta manera cuando el feto solamente ha obtenido el 10% del peso que tendrá al nacimiento, la placenta ya ha alcanzado su máximo desarrollo.

Por otra parte la alimentación de la madre es uno de los factores extrínsecos mas importantes para que se de un desarrollo y crecimiento fetal adecuado (Redmer *et al.*, 2004).

En un estudio en el cual se sometió a ovejas gestantes a una restricción alimenticia de los días 28 a 80 de gestación, se encontró una reducción del 32% en el peso fetal (Redmer *et al.*, 2004).

De hecho, la nutrición materna además de alterar la concentración de nutrientes, regula la expresión de factores de crecimiento como son las IGFs y las IGFbps en la sangre y en los tejidos. En diversos estudios se ha encontrado que un tratamiento con somatotropina durante la gestación incrementa la secreción de IGFs y la concentración de nutrientes en la placenta (Rehfeldt *et al.*, 2004).

Por ejemplo la aplicación de somatotropina en la gestación temprana (10 a 27 días de gestación) modifica el crecimiento y composición del útero materno (endometrio) y las estructuras fetales de la placenta (corion) y en la placenta se incrementan el peso, la materia seca, la composición proteica (Rehfeldt *et al.*, 2001), e incrementa el área contacto del útero con la placenta (Sterle *et al.*, 2003).

Debido a que la ST materna no puede atravesar la placenta, su efecto en el feto es indirecto, incrementando la viabilidad de los nutrientes y facilitando su paso a través de la placenta (Rehfeldt *et al.*, 2004).

Los nutrientes cuya transferencia hacia el embrión es incrementada son la glucosa, los ácidos grasos y los aminoácidos, observándose con ello un incremento en el volumen de los líquidos amniótico y alantoideo (Rehfeldt *et al.*, 2001).

Por otra parte, los IGFs secretados en el hígado materno, tiene un efecto en el crecimiento y metabolismo de la placenta ya que actúan directamente sobre receptores placentarios (Gatford *et al.*, 2004).

Dietas por debajo de los requerimientos nutricionales de las hembras gestantes, se reflejan en un decremento de las concentraciones de IGF e IGFbps, tanto en la madre como en el feto. Por lo que es de suma importante no perder de vista la interacción existente entre la dieta y el estado corporal de la cerda gestante al momento de aplicar el tratamiento, ya que las estrategias de alimentación de la

cerda durante la gestación pueden ocasionar grandes diferencias en la concentración de los metabolitos (IGF) y hormonas involucradas en el crecimiento fetal (Rehfeldt *et al.*, 2004).

En conclusión, severas restricciones en la alimentación dan como resultado efectos negativos en el crecimiento fetal y postnatal, placentas de bajo peso, nacimientos prematuros, y una alta mortalidad de los animales nacidos bajo estas condiciones antes de cumplir el año. Respecto a esto último existen claras evidencias de que el peso al nacimiento está correlacionado con variables de producción y/o salud, por ejemplo en el cerdo la ganancia diaria de peso está correlacionada positivamente con el peso al nacimiento (Redmer *et al.*, 2004).

Tamaño placentario. El tamaño de la placenta afecta directamente el transporte de nutriente a través de esta; cambios en la superficie donde se lleva a cabo el transporte, o un mayor peso de la placenta, están positivamente correlacionados con un mayor rango de pesos en los productos al nacimiento. (Baur, 1977; Mellor, 1983).

Morfología placentaria. Cambios en la morfología y la estructura de la placenta ocurren al ir avanzando la gestación en respuesta al estado nutricional y endocrinológico (Sibley *et al.*, 2005). Por ejemplo, durante la gestación en cobayos cuando el crecimiento de la placenta es deteriorado por la desnutrición, el peso total de la placenta y la superficie de contacto con las estructuras fetales se ven reducidas de un 60 a 70% (Roberts *et al.*, 2001). Además las estructuras de la placenta involucradas en el transporte de nutrientes al feto se ven severamente reducidas bajo estas condiciones.

En cerdos, el incremento del peso fetal, en la transferencia de embriones, ha traído como consecuencia un incremento tanto en la vascularización de la placenta, como en su peso (Fowden *et al.*, 2006).

Disponibilidad de las moléculas transportadoras.

El paso de los nutrientes a través de la placenta por medio de transporte activo está mediado por la abundancia, localización y afinidad de las proteínas acarreadoras.

La actividad de las proteínas acarreadoras de glucosa y aminoácidos están influenciadas por la etapa de la gestación y otros factores ambientales como son el estrés calórico, hipoxia, desnutrición y sobrenutrición, al igual que factores hormonales como los glucocorticoides, la hormona del crecimiento y las leptinas (Ward *et al.* 2004).

Síntesis de nutrientes y metabolismo.

La liberación de nutrientes placentarios hacia el feto está determinada por la utilización y producción de nutrientes en la placenta misma. Así mismo, la placenta produce varias hormonas incluyendo esteroides, péptidos, glicoproteínas y eicosanoides. Algunas de las hormonas producida, como la progesterona o el lactógeno placentario, tienen efectos metabólicos sobre la placenta, lo cual favorece la transferencia de glucosa al feto (Roberts *et al.*, 2001).

Otras hormonas como son las prostaglandinas (PG)  $F_2\alpha$  y  $E_2$ , afectan directamente las funciones endocrinas del feto, el aporte regional sanguíneo y la contractilidad del miometrio, e indirectamente afectan la transferencia de nutrientes y oxígeno (Whittle *et al.* 2001).

La placenta durante la gestación está en constante crecimiento y diferenciación; existe evidencia epidemiológica que relaciona el bajo peso al nacer y el bajo peso de la placenta.

Adicionalmente, alteraciones en el transporte de la glucosa y aminoácidos en mujeres diabéticas, dan como consecuencia anomalías en el neonato, como son el retardo del crecimiento intrauterino y la pre-eclampsia (Myatt, 2006).

Por otro lado, el retardo del crecimiento fetal también ha sido asociado directamente con la hipoxia, procesos oxidativos y estrés, todos ellos afectan directamente a la placenta.

Sin embargo, en el primer tercio de la gestación la hipoxia tiene un papel fisiológico importante, una baja presión de oxígeno en la placenta es la llave para que se lleve a cabo la diferenciación del trofoblasto, provocando una hipercapilarización y una mayor llegada de sangre hacia la placenta (Myatt, 2006).

En resumen, la placenta se encarga de las funciones nutritivas y respiratorias que se requieren para conservar la vida intrauterina. No es de sorprender, por tanto, que la enfermedad placentaria pueda causar alteración del crecimiento fetal. Por otro lado, la interacción de las IGFs con la placenta pueden incrementar el crecimiento fetal, tema que abordaremos en el siguiente capítulo.

## 5. CRECIMIENTO FETAL

### 5.1 PRINCIPALES FACTORES QUE INTERVIENEN EN EL CRECIMIENTO FETAL

El crecimiento fetal es una serie de complejos procesos que dependen de la transferencia de nutrientes de la madre al feto a través de la placenta y de la expresión de factores de crecimiento, tanto fetales como placentarios (Sterle *et al.*, 1995).

Se caracteriza por una secuencia de patrones del crecimiento de los tejidos y órganos, diferenciación y maduración, que es determinada por el ambiente materno, las funciones útero placentarias, y el correspondiente potencial de crecimiento genético del feto (Price, 1994).

Durante la gestación, las necesidades nutricionales del producto (embrión/feto) son satisfechas por dos mecanismos: 1) en la fase de preimplantación, el blastocisto absorbe los nutrientes del líquido intersticial presentes en el tracto reproductivo (endometrio y tejido materno envolvente, que ha experimentado la proteólisis como consecuencia de la invasión del trofoblasto) y 2) a partir de la implantación hasta el desarrollo completo de la placenta, los nutrientes son obtenidos directamente de la sangre materna (Han *et al.*, 1992).

El feto necesita diferentes sustratos para llevar a cabo su crecimiento normal. Los requerimientos energéticos los obtiene mayormente por el catabolismo de la glucosa, cuerpos cetónicos, ácidos grasos, glicerol y aminoácidos suministrados por la madre a través de la placenta. Si la disponibilidad de cualquiera de estos sustratos disminuye de forma persistente, la capacidad del feto para lograr su peso potencial se verá limitada.

La contribución de cada tejido u órgano en el peso corporal durante la vida fetal y postnatal refleja la maduración alcanzada por el mismo durante su desarrollo, según su capacidad de síntesis o almacenamiento de nutrientes para el periodo

fetal o postnatal con el fin de suplir las necesidades metabólicas (Unterman *et al.*, 1993).

De esta manera el ambiente intrauterino (microambiente) y extrauterino (macroambiente) están íntimamente ligados y ambos influyen poderosamente en el desarrollo y crecimiento fetal. Entre los factores intrauterinos tenemos la edad de la madre, que determina: grado de vascularidad y perfusión de los tejidos (placenta), inserciones anormales del cordón, infartos y sorioangiomas placentarios y desprendimientos prematuros de la placenta todos ellos han sido relacionados con retrasos en el crecimiento (Pollack, 1997). El estado nutricional y el estado de salud previo a la concepción también son factores intrauterinos que afectan el desarrollo del feto.

Entre los factores extrauterinos tenemos: la cantidad y la calidad de la ingesta calórica, la existencia de microorganismos y tóxicos en el agua, en el alimento y en el aire (Dahri *et al.*, 1991).

La alimentación de la madre en la etapa de gestación influye directamente sobre el crecimiento del feto, por lo que dependiendo de los niveles de nutrimentos que circulen en la sangre materna, el feto se nutrirá adecuadamente. Entre las fuentes de energía que son requeridas por el feto entre ellos la especie porcina, la principal fuente la constituye la glucosa transportada desde la sangre materna (Pond y Houpt, citados por Fuentes *et al.*, 1998), la cual aumenta la concentración de insulina favoreciendo la síntesis proteica, incluso a nivel uterino.

La glucosa es un carbohidrato que se encuentra en la naturaleza en su forma D y se produce en forma comercial por la hidrólisis del almidón de maíz. Tiene particular importancia en la nutrición animal porque forma la mayor parte de los productos finales de la digestión de carbohidratos en los no rumiantes y constituye la principal fuente de energía que se encuentra circulando en la sangre de todos los mamíferos (Maynard, 1987).

La glucosa es usada tanto para el metabolismo oxidativo como el no oxidativo en el útero y es a su vez una fuente importante de carbono para los procesos metabólicos en el feto durante la etapa final de gestación, por lo que el déficit persistente y grave de sustratos puede amenazar las posibilidades de supervivencia del feto (Fowden *et al.*, 1997). En circunstancias normales, los cambios fisiológicos producidos por la gestación en el organismo materno aseguran un adecuado y constante suministro de nutrientes al feto, así se incrementa la producción de hormonas antagonistas de la insulina, principalmente lactógeno placentario, el cual degrada el tejido graso y reserva la glucosa para su transferencia al feto. La glucosa difunde fácilmente por la placenta debido a una menor concentración de la glicemia fetal, la cual se mantiene 20 mg por debajo del nivel materno.

Aunque la insulina materna no atraviesa la placenta, constituye el principal mediador para la transferencia de nutrientes al feto (Han *et al.*, 1992). Así, cuando la insulina materna es liberada normalmente, permite la transferencia de nutrientes al feto en cantidad adecuada. Estos nutrientes estimulan el páncreas fetal y determinan la producción y liberación de insulina y de IGF (Dahri *et al.*, 1991). Estos actúan como hormona de crecimiento fetal que permiten el crecimiento y desarrollo de los tejidos sensibles: músculo, hueso y grasa (Han *et al.*, 1992).



## 5.2 PAPEL FISIOLÓGICO DE LAS IGFS DURANTE LA GESTACIÓN

Durante la gestación se establece una interrelación morfológica y fisiológica entre la madre y el feto en desarrollo. Esta interrelación es finamente regulada por factores hormonales que regulan el metabolismo materno, el funcionamiento óptimo de la placenta y garantizan el crecimiento adecuado del feto en desarrollo. La vía común de acción de la hormona de crecimiento es mediada por la generación de factores reguladores de crecimiento insulínico, IGF's y sus IGFBPs. Estos factores proteínicos son producidos virtualmente por todos los órganos fetales desde etapas muy tempranas del desarrollo y son potentes estimuladores de la división y la diferenciación celular (Jones *et al.*, 1995).

Durante la gestación, la madre por gran número de adaptaciones fisiológicas, incluyendo aumento anabólico en el tamaño de los tejidos maternos, con gran competencia con el desarrollo del concepto para dar sus sustratos esenciales. Algunos estudios en ovejas preñadas demuestran que la administración de IGF-1 exógeno puede incrementar el paso de aminoácidos por la placenta e incrementar los niveles plasmáticos maternos de glucosa, lo que promueve la transferencia de glucosa al feto (Langford *et al.*, 1998).

Los niveles de IGF-I en suero materno aumentan a medida que avanza la gestación. Después del parto los niveles de IGF-I descienden rápidamente. No existe correlación entre los niveles de esta proteína en suero materno y los encontrados en sangre de cordón umbilical a término, ni con el peso del recién nacido posterior (Holland *et al.*, 1997; Colmes *et al.*, 1998). Es conocido que la producción fetal y materna de IGF-I es independiente, y que el paso de IGF-I a través de la barrera placentaria es improbable (Bauer *et al.*, 1998).

Los niveles circulantes de IGFBP-I en la madre se elevan tempranamente en la gestación; la mayor parte del incremento de IGFBP-I resulta de la secreción de la decidua endometrial, y un menor porcentaje es sintetizado por el hígado materno

bajo la influencia de niveles elevados de estrógenos y progesterona (Hills *et al.* 1996).

Se ha encontrado RNAm de IGF-1 en todos los tipos celulares de placenta, así como en células del estroma de la decidua materna, donde tal vez actúan como factores autocrinos y paracrinos (Han *et al.*, 1996). Los IGFs se han observado en etapas muy tempranas del embarazo humano y en la circulación materna a partir de la semana 11 de la gestación (Hills *et al.*, 1996).

El IGF-I es el factor de crecimiento que mejor se correlaciona con el peso del feto en desarrollo a lo largo de la gestación; observándose alteraciones en sus concentraciones circulantes en condiciones en las cuales el crecimiento fetal se ve comprometido.

La síntesis del IGF-I y de sus IGFbps es regulada por mecanismos endocrinos, paracrinos y autocrinos (Pollack, 1997). Por factores hormonales como la GH, las hormonas tiroideas, la insulina y por factores nutricionales como el consumo de proteínas, energía y micro nutrientes (Tovar *et al.*, 1999). El receptor unido a IGF-1 y 2 inicia señales transmembranales que activan el metabolismo celular y la síntesis de DNA (Han *et al.*, 1996).

Los efectos biológicos de IGF son muchos y pueden dividirse en dos categorías: efectos metabólicos a corto plazo, y mitógenos a largo plazo. Los efectos metabólicos incluyen hipoglucemia, hipoinsulinemia y aumento de la filtración glomerular. Los efectos a largo plazo son estimulación de la diferenciación celular y proliferación (Langford, 1998).

Durante la gestación, la producción hipofisaria de GH está disminuida, mientras que la concentración de IGF-I aumenta a lo largo de la gestación, alcanzándose las mayores concentraciones al final de la gestación. Este aumento se asocia al incremento en la síntesis de GH placentaria cuya estructura es muy similar a la hipofisaria pero es codificada por un gen diferente (Alsat *et al.*, 1998). La GH placentaria es secretada a la circulación materna, donde ejerce un efecto importante en la estimulación de la producción hepática de IGF-I en la madre. En el compartimiento fetal la GH placentaria no presenta efectos en la regulación del

crecimiento fetal ya que no es capaz de cruzar la barrera placentaria por lo que probablemente esta hormona no influye en el crecimiento fetal, por que son muy pocos los receptores de hormona de crecimiento en el hígado fetal (Handwergwer *et al.*, 2000).

Si bien existe la presencia de la HC y de sus receptores en el feto, pero en menor concentración que en los adultos. Su acción se ve limitada por una inmadurez de los receptores, lo que limita su acción en el hígado y su influencia en la secreción de IGF-I. Se sabe que la HC prenatal tiene un predominante efecto lipolítico y anti-insulínico (Bauer *et al.*, 1998).

El IGF-I durante la gestación, estimula la división celular y el crecimiento de los tejidos maternos, a la vez que estimulan los procesos anabólicos que dan como resultado el incremento del tejido graso, de las reservas de glucógeno hepático, así como el desarrollo de las glándulas mamarias, entre otras modificaciones. En esencia el IGF-I tiene efectos similares a los de la insulina sobre el músculo y la placenta al estimular el transporte de aminoácidos y glucosa, así como inhibir la lipólisis en el tejido adiposo (Clemmons *et al.*, 1995).

Por otra parte, el IGF-I juega un papel importante en el crecimiento como lo demuestra la estrecha correlación entre las concentraciones circulantes de este factor y la velocidad de crecimiento fetal.

### 5.3 RELACIÓN ENTRE IGFS, IGBPS Y CRECIMIENTO FETAL

Durante la gestación, el IGF-I y sus IGFBPs son importantes para el crecimiento y diferenciación tanto de los tejidos maternos como fetales. Desde etapas muy tempranas del desarrollo, tanto la placenta como el resto de los tejidos fetales producen estos péptidos y expresan sus receptores específicos (Han *et al.*, 1996).

La IGF-I es el principal factor endocrino-parácrino regulador del crecimiento fetal. El déficit homocigoto del gen de IGF-I y/o su receptor derivan en casos marcado retraso en el crecimiento. Cambios en el aporte de nutrientes en el feto influyen en la secreción de IGF-I, disminuyendo sus niveles en casos de desnutrición (Nonoshita *et al.*, 1994).

Estudios utilizando técnicas de “mutagénesis dirigida” en ratón para determinar la importancia de los IGFS en el crecimiento y desarrollo fetal, mostraron que la progenie heterocigota (con uno de los locus para el gen IGF-2 dañado) tuvo un tamaño de 60% con respecto a sus compañeros de crianza control. Concluyendo que hay relación de causa entre la eliminación de un alelo IGF-2 y la deficiencia del crecimiento (Dechiara *et al.*, 1990). Por otra parte la mutagénesis dirigida a ambos alelos del IGF-1 y su receptor, también produjeron ratones recién nacidos pequeños en un 60% en comparación con los compañeros de crianza controles. Además los ratones recién nacidos homocigotos para las mutaciones del gen del receptor de IGF-1 invariablemente tuvieron más retraso del crecimiento y murieron poco después de nacer. Esos datos indican que IGF-1, IGF-2 y el receptor de IGF, tienen un papel importante en el crecimiento y desarrollo del embrión de ratón (Liu *et al.*, 1993).

La IGF-I influye en el transporte placentario de la glucosa a través de un aumento de la secreción de insulina. La insulina es el principal regulador del IGF-I, y aunque en menor medida la HC también lo regula, se ha comprobado la síntesis placentaria de IGF-I e IGF-II, y la posibilidad de la utilización de estos factores por el feto a partir de su abastecimiento a la circulación fetal, existiendo una

relación feto-placentaria en el control del crecimiento fetal (Gluckman *et al.*, 2003). Esto se ha estudiado experimentalmente, utilizando como modelo a la oveja, extirpando quirúrgicamente sitios de implantación placentaria, causando con esta restricción un retraso asimétrico del crecimiento fetal. Los productos del subgrupo de tratamiento pesaron 17% menos que los del grupo control. Además se encontró que la concentración fetal de IGF-1 disminuyó y tenía relación directa con el peso del feto (Kind *et al.*, 1995). También la concentración del RNAm para IGF-1 en hígado, músculo y riñón tuvieron relación positiva con el peso fetal. Estos datos indican que la expresión genética de IGF-1 se disminuyó después de la inducción experimental del retardo en el crecimiento fetal, lo que origina baja del IGF-1 circulante.

Por su parte la IGF-II participa como inductor de la síntesis proteica, favoreciendo la mitogénesis y posterior crecimiento celular. La IGF-II es promotor del crecimiento local e intraútero, siendo clara su implicación en el periodo de preimplantación, la etapa embrionaria y estadios tempranos de la gestación. Niveles suprafisiológicos de esta hormona se relacionan con crecimientos tumorales (D'Ercole *et al.*, 1996).

Estudios realizados en ovejas reportan la importancia del IGF-2 puesto que demuestran una intensa expresión de este péptido en el mesodermo durante el período de crecimiento y proliferación rápidos de los placentomas ovinos.

La producción local de IGFBP-2,-3 y -4 por el estroma materno sugiere que las proteínas de unión están involucradas en la organización y control del crecimiento fetal de los placentomas ovinos (Tracey *et al.*, 1997).

Las concentraciones del IGF-I tanto fetal como maternas, aumentan a lo largo y al final de la gestación, su concentración se correlaciona positivamente con el peso al nacer (Gluckman *et al.*, 1983)

Los recién nacidos que han sufrido de retraso del crecimiento, como ocurre bajo condiciones nutricionales desfavorables, presentan menores concentraciones circulantes de IGF-I e IGFBP-3 y mayores concentraciones de IGFBP-1 en

comparación con los recién nacidos con el peso adecuado para la edad gestacional (Giudice *et al.*, 1995).

Por otro lado, la IGFBP-1 es la proteína transportadora predominante en el fluido amniótico y una de las más abundantes en el plasma fetal (Drop *et al.*, 1984). La IGFBP-1 se incrementa a lo largo de la gestación tanto en la circulación materna como en la fetal, y al final de esta su concentración se asocia negativamente con el peso al nacer, lo que sugiere un papel inhibitorio sobre el crecimiento fetal y un modulador local de la acción del IGF-I (Wang *et al.*, 1996).

El grado de fosforilación de la IGFBP-1 afecta la afinidad por el IGF-I, siendo las más fosforiladas las de mayor afinidad. Durante la vida posnatal, la IGFBP-1 se sintetiza y se mantiene en circulación como una única isoforma altamente fosforilada (Verhaeghe *et al.*, 2000).

Se ha demostrado que al inducir el retardo en el crecimiento por la ligadura bilateral de la arteria uterina en la rata, se presentaba un decremento de 50% en IGF-1 circulante así como una cuadruplicación de IGFBP-1 (Unterman *et al.*, 1993). Los autores sugirieron que el aumento de la concentración de IGFBP-1 circulante disminuía la biodisponibilidad de IGF-1 y por tanto, inhibía el crecimiento fetal.

Durante la gestación, la IGFBP-1 de origen decidual y hepático se sintetiza también como una isoforma única altamente fosforilada. Sin embargo, en la circulación materna, fetal y el líquido amniótico la IGFBP-1 sufre cambios ya que se encuentra como una mezcla de isoformas altamente fosforiladas, de menor grado de fosforilación y desfosforiladas (Westwood *et al.*, 1994). Las isoformas que presentan menor grado de fosforilación tienen menor afinidad por el IGF-I y potencian los efectos biológicos del IGF-I, mientras que las isoformas altamente fosforiladas de la IGFBP-1 inhiben la actividad biológica del IGF-I (Yu *et al.*, 1998).

Estudios recientes se han enfocado a estudiar el efecto de las proteínas de unión a la IGF y su estímulo en diferentes tipos celulares. La familia de las IGFBP han sido purificadas, clonadas, secuenciadas y se tiene su DNA complementario. Se

conoce que entre las funciones de estas proteínas de unión se encuentran el transporte de los IGFs por circulación al espacio extracelular, modulan la acción de IGF en tejidos blanco.

Iwashita *et al.* (1998), demostraron que los recién nacidos con bajo peso al nacer poseen igual cantidad de la forma no fosforilada de la IGFBP-1 que los recién nacidos con peso adecuado para la edad gestacional, pero la cantidad de la forma altamente fosforilada era mayor, por lo que la relación isoforma no fosforilada/IGFBP-1 total era menor en los recién nacidos con bajo peso al nacer para la edad gestacional; lo que sugiere que no solamente la cantidad total de IGFBP-1 sino que la proporción de isoformas con diferentes grados de fosforilación son importantes para la regulación del crecimiento fetal.

La presencia de IGF y IGFBP en embriones pre-implantatorios indica la influencia de estas proteínas sobre el desarrollo fetal, incluso de manera previa a su implantación (Han *et al.*, 1996).

Durante el primer trimestre gestacional, las membranas fetales (corion y amnios) influyen en el desarrollo fetal mediante la secreción local de IGF-I. En el segundo trimestre, la IGF-I y la IGF-II son abundantes en muchos tejidos fetales (epitelio intestinal, pulmonar, renal, etc.) (Hill *et al.*, 1999).

Los niveles de IGF-I en sangre fetal son menores que en los adultos. Sin embargo su concentración aumenta a medida que avanza la gestación (Lanford *et al.*, 1998). La regulación intraútero de la IGF-I está influenciada por el transporte placentario de glucosa, el cual regula al mismo tiempo la secreción de insulina fetal.

El IGF-I está presente en el tejido neural mesenquimal indiferenciado, y en las etapas tempranas del desarrollo por lo que tiene un papel determinante en el crecimiento y desarrollo cerebral (Anlar *et al.*, 1999).

El RNAm de IGF-1 y IGF-2 ha sido localizado en el cerebro de la rata durante el desarrollo pre y postnatal (Wood *et al.*, 1990). Este factor estimula la mitogénesis

en células astrogliales y oligodendrogliales y promueve la supervivencia y el estímulo del crecimiento neuronal *in vitro*.

Existe una relación directa entre los niveles de IGF-I en sangre de cordón umbilical y el peso del recién nacido en el momento del parto. Niveles bajos de IGF-I se han relacionado con casos de retraso en el crecimiento.

Se ha estudiado la IGF-I en líquido amniótico, siendo sus niveles menores que en sangre de cordón y aumentando, de la misma manera, a medida que avanza la gestación. Actualmente, no se conoce totalmente la función de la IGF-I en el primer trimestre de la gestación (Nonoshita *et al.*, 1994), pero se sabe que la IGF-I es responsable de la proliferación y diferenciación celular (Spencer *et al.*, 1995). La IGF-I existente en líquido amniótico también contribuye en la maduración gastrointestinal (Gluckman *et al.*, 2003).

Los genes de las IGF y IGFBP se expresan en diferentes tejidos endocrinos fetales relacionados con la secreción de esteroides sexuales. La mutación del gen de la IGF-I produce un retraso en el desarrollo de los órganos sexuales primarios (Han *et al.*, 1996).

La presencia simultánea de IGF-I e IGFBP-I en diferentes tejidos, indica que los sitios de acción de la IGF-I están determinados por la distribución de IGFBP-I.

En el primer tercio gestacional, los niveles de IGFBP-I son más elevados en líquido celómico extra-embriónico, que en líquido amniótico y suero materno. En el segundo tercio de la gestación se produce una elevación marcada de IGFBP-I en líquido amniótico, siendo la IGFBP más abundante en este medio. A término, los niveles son menores que en el segundo tercio (Wathen *et al.*, 1993).

Contrariamente a la IGF-I, la IGFBP-I en sangre de cordón umbilical presenta una correlación inversa con el peso del recién nacido (Osorio *et al.*, 1996). Niveles elevados de IGFBP-I en líquido amniótico se relacionan también con casos de retraso en el crecimiento. Woodall *et al.* (1996), al revisar los efectos de la desnutrición materna sobre el eje somatotrópico materno fetal, en las ratas sometidas a restricción nutricional grave, encontraron las concentraciones del IGF-I disminuidas y las de IGFBPs aumentadas significativamente en las crías.



En casos de restricción nutricional se produce una superproducción de IGFBP-I por la placenta, siendo esta proteína un factor implicado en el retraso del crecimiento, al mismo tiempo que limita la acción de la IGF-I y/o inhibe la correcta invasión trofoblástica (Hills *et al.*, 1996). Desde que se conoce a la decidua como la principal fuente de IGFBP-I, el líquido amniótico parece ser el medio más predictivo de su afectación, en casos de patología obstétrica (Martina *et al.*, 1997).

En caso de hipoxia fetal, se han descrito variaciones de IGFBP-I, en la sangre de cordón umbilical. Los recién nacidos con sufrimiento fetal tienen valores elevados de IGFBP-I, siendo los casos de hipoxia crónica los más afectados (Hills *et al.*, 1996). Ambas, la IGF-I y la IGFBP-I, intervienen en el proceso de maduración pulmonar, encontrándose presentes en el líquido traqueal de los recién nacidos (Bauer *et al.*, 1998).

En diversos estudios se han tomado muestras de sangre obtenida de la vena umbilical de fetos con retardo en el crecimiento, las cuales muestran signos de hipoxia crónica y disminución en los niveles plasmáticos de algunos aminoácidos esenciales y glucosa. El retardo en el crecimiento y la hipoxia han sido relacionados con alteraciones de la función de células vasculares (endotelio y músculo liso esencialmente), que llevan a una disminución del flujo sanguíneo y comprometiendo seriamente el desarrollo del feto. (Zhang *et al.*, 1998).

En gestaciones complicadas por insuficiencia útero placentaria, disminuye la perfusión placentaria con una pobre transferencia de oxígeno que ocasiona una hipoxia fetal y también una pobre transferencia de nutrientes al feto. El promotor de IGFBP-1 contiene AMPc en respuesta a la inducción de 2 glucocorticoides que regulan la inducción de la transcripción del gen de IGFBP-1. Los glucocorticoides asociados con el estrés fetal producido por la asfixia pueden contribuir a elevar los niveles de la IGFBP-1.

La pobre transferencia de nutrientes puede contribuir también al elevado nivel de IGFBP-1. Estos reguladores interactúan con hipoxia en control del IGFBP-1 importante para la regulación del crecimiento fetal *in utero* (Salli *et al.*, 1998).

Entrada suficiente de nutrientes a un recién nacido prematuro es monitoreada por su peso y los índices de crecimiento. La síntesis, secreción y concentración sanguínea de IGF-I en la madre es regulada por la entrada de nutrientes y la viabilidad regulada por IGFBP-3 su principal transportador.

Es así como el IGF-I disminuye en un a dieta pobre en proteínas y calorías (Smith *et al.*, 1995) y sus niveles son restaurados por renutrición.

En conclusión podemos decir que los factores de crecimiento similar a la insulina tipo I y II (péptidos parcialmente dependientes de la ST), son importantes mediadores en el crecimiento fetal y postnatal, siendo el IGF-I, el factor de crecimiento que mejor se correlaciona con el crecimiento fetal a lo largo de toda la gestación (Lee *et al.*, 1991).

Esta relación estrecha entre el IGF-I y el crecimiento fetal se debe al papel que este factor hormonal desempeña en la modulación del metabolismo materno, en la estimulación del crecimiento y diferenciación de la placenta y en la estimulación del transporte de nutrimentos a través de la misma (ejerce un efecto directo sobre el metabolismo de carbohidratos en la placenta, y facilita así la transferencia de sustratos al feto), lo que a su vez garantiza el adecuado crecimiento del feto en desarrollo (Liu *et al.*, 1993), por lo que la nutrición de la madre gestante juega un papel importante en la regulación de los IGFs y de sus proteínas de unión (GFbps) provocando alteración en el crecimiento fetal.

No solamente las concentraciones de IGF-I son importantes para modular el crecimiento placentario y fetal, sino también sus proteínas transportadoras las que modulan las acciones biológicas del IGF-I.

## 6. ASFIXIA NEONATAL PORCINA

La mortalidad de lechones sigue produciendo importantes repercusiones económicas en la producción porcina. Una de las etapas más importantes de mortalidad, es la neonatal que ocurre del nacimiento al destete, ésta constituye del 20 al 30% de las bajas, de las cuales la mayoría ocurren durante los primeros cuatro días de vida por distintas causas (English *et al.*, 1998).

Dentro de las causas de mortalidad neonatal se encuentran las infecciosas y no infecciosas. Las causas no infecciosas incluyen: aplastamiento del lechón por la madre, inanición, hipotermia, traumatismos, factores ambientales, defectos congénitos, intoxicaciones, deficiencias alimenticias, estrés, distocias durante el parto y anoxia fetal. Se considera que la anoxia fetal durante el parto no solo es la principal causa de las bajas intra-parto, sino que contribuye en forma importante a la mortalidad neonatal (Randall, 1972b; Edwards, 1977; Hughes, 1992).

En especies politocas como la porcina, los fetos tienden a sufrir un mayor grado de asfixia por el efecto acumulado de las contracciones sucesivas del útero, reduciendo el oxígeno disponible en los que aún no han nacido o porque hay un mayor riesgo de desprendimiento de la placenta durante el proceso (English y Wilson, 1982).

La mortalidad de lechones se divide de acuerdo al tiempo de presentación en: muertes ante-parto, intra-parto y neonatales (Sprecher *et al.*, 1974).

La frecuencia de las muertes fetales que ocurren durante el proceso del parto son originados por causas como tamaño de la camada mayor a 9 lechones (aumenta con el orden del nacimiento, por lo tanto los lechones nacidos al final corren un mayor riesgo de morir como resultado de acontecimientos durante el parto), incremento de la duración del parto, cerdas demasiado obesas (Zaleski y Hacker, 1993ab) así como el uso de oxitócicos.

Por otro lado, Lucia *et al.* (2002) concluyen que la duración del parto y los lechones que nacen con los mayores pesos son dos factores de riesgo asociados a la mortalidad neonatal.

El cordón umbilical es de naturaleza elástica y tiene capacidad de distensión considerable, por lo que la mayoría de los lechones nacen con el cordón todavía adherido a la placenta y algunos pueden inclusive alcanzar la ubre con el cordón todavía intacto, pero en condiciones de distocia en el parto se puede dar la ruptura del mismo (González, 2002).

Los fetos de cerdo tienen una tolerancia muy baja a la anoxia por asfixia que ocurre durante los primeros 5 min después de la ruptura del cordón umbilical, impidiendo el flujo sanguíneo, lo que puede ocasionar daño cerebral irreversible (Curtis, 1974).

### **6.1 Hipoxia fetal**

Desde el punto de vista fisiológico, la hipoxia fetal se puede definir como la insuficiencia de oxígeno en el sistema circulatorio del feto o del neonato asociada a grados variables de hipercapnia y acidosis metabólica, siendo secundaria a patología materna, fetal o neonatal (Hübner, 2001).

El feto y el neonato son particularmente vulnerables a la asfixia durante el trabajo de parto e inmediatamente después del nacimiento (Mota-Rojas *et al.*, 2006a).

Existen 4 mecanismos básicos para la producción de asfixia durante esos momentos (Flores, 1996): a) por la reducción del flujo sanguíneo umbilical placentario asociado con las contracciones uterinas, como sucede durante el trabajo de parto (Mota *et al.*, 2002a); b) asfixia fetal por alteración del intercambio de oxígeno a través de la placenta, como ocurre en el desprendimiento placentario; c) asfixia fetal por la inadecuada perfusión de la placenta, por ejemplo la hipotensión materna, y d) asfixia neonatal por fracaso en la expansión pulmonar al nacer o en el incremento del flujo pulmonar o ambos.

La hipoxia causa redistribución de la sangre del feto con peristaltismo intestinal incrementado y relajación del esfínter anal, lo que permite el pasaje de meconio al líquido amniótico, por lo que el nacimiento de lechones teñidos con meconio es considerado un indicador de hipoxia (Mota *et al.*, 2001ab, 2002c).

Si la hipoxia persiste, como un acto reflejo el feto trata de jalar aire y en su lugar aspira líquido amniótico contaminado con meconio.

La aspiración de meconio puede llevar al desarrollo de un proceso conocido en humanos como el síndrome de aspiración de meconio (SAM) (Jasso, 2002). De acuerdo a la concentración de meconio aspirada, se puede producir muerte por asfixia o la obstrucción de vías aéreas distales con atelectasia, enfisema o el desarrollo de una “neumonía química”, con importantes secuelas en sobrevivientes (Hübner *et al.*, 1991).

Los siguientes son algunos eventos que sobrellevan a la asfixia del lechón (Hübner, 2001):

- 1) Interrupción de la circulación umbilical como compresión, accidentes del cordón o prolapso del cordón.
- 2) Alteraciones del intercambio gaseoso a nivel placentario como un desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa sangrante e insuficiencia placentaria.
- 3) Alteraciones del flujo placentario como en la hipertensión arterial, hipotensión materna y alteraciones de la contractilidad uterina.
- 4) Deterioro de la oxigenación materna.
- 5) Incapacidad del recién nacido para establecer una transición con éxito de la circulación fetal a la cardiopulmonar neonatal.
- 6) La última causa puede ser secundaria a una obstrucción de la vía aérea, excesivo líquido en el pulmón, presencia de meconio o por un esfuerzo respiratorio débil. Alternativamente esto puede ocurrir como resultado de

la asfixia por cualquiera de las causas descritas en que el lechón se encuentra con acidosis y apneico al nacer.

La placenta es el órgano de la respiración fetal y normalmente provee suficiente oxígeno para el crecimiento fetal, bajo condiciones de metabolismo aeróbico. Cuando la transferencia de O<sub>2</sub> se restringe, completar el metabolismo de carbohidratos a CO<sub>2</sub> y agua es imposible (Myatt, 2006).

El metabolismo fetal se debe realizar entonces a través de las vías anaeróbicas y se acumula un exceso de ácido láctico.

Los iones H<sup>+</sup> reaccionan con el bicarbonato de la sangre fetal bajando la concentración de este y causando acidosis metabólica.

La acumulación de ácidos no volátiles también disminuye la concentración de bicarbonato (Guyton y Hall, 1997).

Hay numerosos trabajos que reportan valores de pH bajos en los vasos sanguíneos umbilicales obteniendo sangre de cordón al nacimiento o bien haciendo una cordocentesis para conocer el estado bioquímico del neonato o del feto respectivamente. Esto se ha intentado definir como “acidemia del cordón” (González, 2002).

Actualmente se considera que la acidosis reflejada solo a través de la valoración del pH de la sangre del cordón umbilical no es predictor exacto de la asfixia neonatal, y no siempre relacionada con la pérdida de la viabilidad neonatal, ya que la acidosis fetal depende de factores adicionales como la duración de la misma, la tolerancia a niveles elevados de CO<sub>2</sub> fetal, el peso del feto, su adaptación cardiovascular, edad, tipo de parto y complicaciones neonatales, entre otros (Mota-Rojas *et al.*, 2006a).

## 6.2 FISIOPATOLOGÍA

Los fetos y/o los recién nacidos sanos cuentan con diversas estrategias de adaptación para reducir el consumo total de oxígeno y proteger órganos vitales.

En las primeras etapas de la asfixia el volumen cardiaco es mantenido en forma radical, por una vasoconstricción, además se produce una vasoconstricción regional selectiva para reducir el flujo sanguíneo hacia los órganos y tejidos menos importantes como el intestino, riñón, músculos y piel; mientras que el flujo sanguíneo de órganos vitales como cerebro, corazón, pulmones y glándulas suprarrenales, se mantiene o aumenta, incrementándose así, la permeabilidad de los vasos sanguíneos (Jasso, 2002).

Lo anterior fundamenta dos hallazgos clínicos relevantes en los neonatos: el primero referente a la coloración de la piel. Al respecto, Mota *et al.* (2003b-2004a), señalan una mayor palidez y cianosis del hocico de los neonatos porcinos asfixiados, cuyas madres fueron tratadas con oxitocina, corroborando que las intensas contracciones uterinas tienen un efecto directo en el cordón umbilical de los fetos comprimiéndolos, dando como resultado la falta de irrigación y la hipoxia, es por eso que clínicamente el neonato adquiere sucesivamente los colores “azul manchado” y blanco en la piel, por la presencia de la vasoconstricción periférica.

Lo anterior es también sustentado por una mayor frecuencia de cordones rotos, teñidos con meconio en forma severa y muertos intra-parto en animales nacidos de partos distócicos o tratados con oxitocina (Mota *et al.*, 2001b, 2003a).

El otro aspecto clínico relevante respecto a los cambios circulatorios que señala Jasso (2002) ha sido reportado por Mota y Ramírez (1997ab), quienes reportan la presencia de abundante edema ácido en el saco pericárdico y cavidades torácica y abdominal (hidropericardio, hidrotórax y ascitis) en el 100% de los lechones nacidos muertos por asfixia durante el parto.

La lesión aguda ocurre cuando la gravedad de la asfixia excede a la capacidad del sistema para conservar el metabolismo celular dentro de las regiones vulnerables.

Como el daño tisular resulta del suministro inadecuado de oxígeno y de sustratos, determinados por el grado de hipoxia e isquemia, estas lesiones se describen como hipóxicas e isquémicas.

Si se restablece con rapidez la oxigenación y el flujo sanguíneo, la lesión es reversible y la recuperación es completa (González, 2002).

La redistribución del flujo sanguíneo ayuda a mantener un aporte adecuado de oxígeno a los órganos vitales, aunque el contenido de oxígeno de la sangre arterial este disminuido (Flores, 1996).

La hipoxia y la acumulación de dióxido de carbono estimulan la vasodilatación cerebral. El aumento de la actividad parasimpática libera adrenalina y noradrenalina lo que, unido a la actividad de los quimiorreceptores aumenta la resistencia vascular periférica.

En el cerebro se produce también una redistribución de flujo que favorece al tronco encefálico lo pero disminuye hacia la corteza. Esta redistribución de sangre también produce isquemia relativa en otros órganos y puede ser en parte, responsable de la asociación de asfixia y alteraciones como la enteritis necrosante, insuficiencia renal (Phibbs, 1994), disfunción mitocondrial y activación de la fagocitosis a nivel cerebral (Bracci *et al.*, 2001).

El feto, responde con bradicardia a la asfixia para lo que cuenta con quimiorreceptores desarrollados que detectan de inmediato la hipoxia, y reducen la frecuencia cardiaca a través de una estimulación vagal.

La vasoconstricción periférica adicional aumenta la presión arterial y estimula los barorreceptores arteriales y se conserva la bradicardia. A medida que el feto se torna más hipóxico, depende ahora de la glicólisis anaeróbica (Jasso, 2002). En esta etapa, la glucosa se metaboliza hacia piruvato y lactato produciéndose acidosis metabólica.

El metabolismo anaeróbico aumenta el consumo de glucosa, disminuye la producción de energía y se produce acumulación de ácido láctico tisular (Cruz, 1994). En estados graves disminuye la derivación de sangre a los órganos vitales lo que determina una disminución del gasto cardíaco con la consecuente



hipotensión arterial, lo que determina una disminución del flujo sanguíneo cerebral e isquemia.

El cerebro pierde la capacidad de la autorregulación (los rangos de presión sanguínea en la que el flujo cerebral se mantiene constante) y en estas condiciones el flujo sanguíneo cerebral se torna pasivo a los cambios de presión arterial (Hübner *et al.*, 1991).

Por otro lado, la hipertensión pulmonar arterial es frecuente y fatal complicación de la aspiración de meconio en mortinatos, comúnmente atribuida a un engrosamiento en la musculatura arterial pulmonar y vaso reactividad como una respuesta al estrés intrauterino crónico (Murphy *et al.*, 1984). Al respecto, se ha reportado un incremento de los niveles de catecolaminas en la sangre arterial del cordón umbilical de fetos teñidos de meconio, lo que sugiere que el incremento de la actividad del sistema nervioso simpático esta asociado con el paso de meconio (Westage *et al.*, 2001).

En los últimos años se ha centrado la atención en la determinación del estado acido-base de los vasos umbilicales y ha sido utilizado como un criterio más para diagnosticar asfixia. Sin embargo para definir en forma más objetiva la condición del recién nacido se han analizado varios índices bioquímicos derivados del desastre metabólico que produce el déficit de oxígeno en los tejidos, tales como la valoración de: pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, lactato, glucosa, hematocrito, minerales y electrolitos (Ca<sup>++</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>) (Villanueva-García *et al.*, 2006).

### **III. Justificación**

Debido a que no hay estudios que demuestren que los fetos que experimentan mayor crecimiento, puedan tolerar en mayor grado el proceso de asfixia durante el proceso del parto, se realizó el presente estudio para evaluar el efecto de la aplicación de somatotropina porcina recombinante (STpr) durante el primer tercio de gestación, sobre el crecimiento y maduración fetal, y la tolerancia a la asfixia del neonato porcino, a través de la valoración de variables críticas sanguíneas (temperatura,  $pO_2$ ,  $pCO_2$ ,  $HCO_3^-$ , glucosa, lactato,  $Ca^{++}$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  y pH).

#### **IV. Hipótesis**

Los lechones nacidos de cerdas tratadas con somatotropina tendrán un mayor peso al nacer, por lo que serán más tolerantes a la asfixia intra-parto, presentando niveles bajos de  $p\text{CO}_2$  y lactato, y niveles más elevados de  $p\text{O}_2$  sanguíneos al nacimiento, comparados con los nacidos de cerdas no tratadas.

## V. Objetivos

### Objetivo general

Determinar el perfil sanguíneo y vitalidad del neonato asfíctico, nacido de cerdas multíparas tratadas con rpST durante el primer tercio de la gestación.

### Objetivos específicos

1. Determinar los perfiles sanguíneos de  $p\text{CO}_2$ ,  $p\text{O}_2$ , lactato y  $\text{HCO}_3^-$ , a través del analizador de gases en sangre, durante el primer minuto de vida, de neonatos que cursaron por un proceso de asfixia *in utero*, y neonatos que nacieron sin evidencia clínica de sufrimiento fetal agudo.
2. Determinar el perfil glucémico a través del analizador de gases, durante el primer minuto de vida de neonatos que cursaron por un proceso de asfixia *in útero*.
3. Evaluar la vitalidad del neonato, a través de un protocolo de calificación.
4. Comparar los niveles de  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{HCO}_3^-$  y glucosa del neonato asfíctico con los de la madre durante el proceso de parto.
5. Establecer el efecto del tratamiento sobre las diferencias morfométricas de los neonatos y el perfil sanguíneo.

## VI. MATERIAL Y METODOS

### 1. Población

Para el presente estudio se trabajó con veinte cerdas multíparas entre 2 y 4 partos (Large White x Landrace), las cuales fueron inseminadas artificialmente al segundo estro. Durante la gestación las cerdas se alojaron en jaulas individuales.

Las cerdas se asignaron aleatoriamente en 2 grupos.

### 2. Tratamientos

El grupo 1, testigo recibió 1 ml de solución salina (IM); el grupo 2, recibió 6 mg de rpST (IM) del día 10 a 27 de gestación de acuerdo a estudios realizados previamente (Rehfeldt *et al.*, 2001).

Estos tratamientos se aplicaron en la tabla del cuello, en los músculos de la región post-auricular, con jeringas estériles de 3 ml, calibre de aguja 20.

Se muestrearon en total 193 lechones, 101 nacidos de cerdas tratadas con somatotropina, 87 nacidos de cerdas del grupo testigo y 6 lechones nacidos muertos, a estos últimos se les realizó una necropsia para medir y pesar sus órganos.

Variables	Testigo	STpr
Lechones nacidos vivos	86	101
Lechones nacidos muertos	4	2
Total	90	103

Con el objeto de conocer los niveles de glucosa plasmática, la  $p\text{CO}_2$ ,  $\text{HCO}_3^-$  y el pH del recién nacido, se tomó una muestra sanguínea en el 1er minuto de vida, incidiendo en la vena cava con aguja calibre 21.

La presión parcial de bióxido de carbono ( $p\text{CO}_2$ ), la glucosa plasmática, el lactato, el  $\text{HCO}_3^-$  y el pH se analizaron simultáneamente usando el gasómetro GEM Premier 3000.

La temperatura corporal se registró en el primer minuto de vida del neonato, y se tomó de forma instantánea (1 seg.) a través del termómetro óptico ThermoScan Braun® (GMBH, Kronberg, Germany). Se evaluó el sexo, peso, temperatura,

intervalo de expulsión, morfología del cordón umbilical, mediciones corporales y peso de la placenta. Para las mediciones ancho de la cabeza y de la cadera se utilizó un vernier, para el resto de las mediciones se utilizó una cinta métrica.

Los cordones umbilicales de los neonatos fueron evaluados al nacimiento y clasificados como adheridos (normal) y rotos.

Se utilizó una escala de viabilidad neonatal de Randall (1971) modificada por Zaleski y Hacker (1993) (Cuadro 1).

Parámetros	Calificación		
	0	1	2
Frecuencia cardiaca	<120/min	Entre 120 y 160/Min	>161/min
Latencia a intento de inspiración	Más de 1 min	Entre 16 seg y 1 min	Antes de 15 seg
Tinción de Meconio	Severo	Moderado	Leve
Color	Pálido	Cianótico	Rosado
Latencia a ponerse de pie	> 5 min	1 a 5 min	< 1 min

**Cuadro 1.** Escala de viabilidad neonatal Modificado de la versión de Zaleski y Hacker (1993).

La frecuencia cardiaca se midió inmediatamente después de la expulsión con la ayuda de un estetoscopio.

La frecuencia respiratoria se evaluó a través de los movimientos torácicos del recién nacido.

### **3. Variables de estudio**

En el lechón: glucosa plasmática, gases sanguíneos ( $p\text{CO}_2$  y  $\text{HCO}_3^-$ ), lactato, pH sanguíneo, peso, ancho y largo de la cabeza, perímetro torácico y abdominal, ancho de hombros y grupa, longitud corporal.

En la cerda: glucosa plasmática, gases sanguíneos ( $p\text{CO}_2$  y  $\text{HCO}_3^-$ ), lactato, pH sanguíneo, ancho de la cadera y largo de la abertura vulvar, grosor de grasa dorsal y peso de la placenta.

### **4. Valoración del grado de tinción de meconio**

Los lechones teñidos con meconio en piel se clasificaron de acuerdo a una escala basada en la concentración aparente de meconio (Mota *et al.*, 2006). Los grados de tinción fueron: leve (cualquier indicio de meconio por mínimo que sea y que no rebase el 20 % de la superficie corporal del neonato), moderado (tinción de meconio en piel que ocupa entre 21 y 60% de la superficie corporal) y severo (tinción de meconio en piel que ocupa más del 60% de la superficie corporal).

### **5. Clasificación del tipo de mortinato**

Para clasificar la mortalidad de neonatos (ante-parto o Tipo I contra intra-parto o Tipo II) se utilizó el protocolo de necropsias, basado en los trabajos previos de Randall y Penny (1970), Randall (1972b); Sprecher *et al.* (1974, 1975), y Svendsen *et al.* (1986).

### **6. Toma de muestras**

Se tomaron 2 muestras sanguíneas a las cerdas, una muestra anteparto (día 110 a 114) y una muestra posparto (24 hrs máximo después del parto), con una aguja de calibre 20 incidiendo la vena yugular. Se midió la grasa dorsal de las cerdas, una vez antes del parto y en una segunda ocasión una vez concluido. Esta se

tomó con un medidor de grasa dorsal Draminski (Agritech, México) a nivel de la última costilla a 7 cm de la columna vertebral.

El monitoreo del neonato y la toma de muestras se realizó en todos los nacidos.

Las muestras sanguíneas para el lechón se tomaron inmediatamente después de su nacimiento, seguido de la temperatura corporal, frecuencia cardíaca y respiratoria; y la valoración del grado de tinción de meconio.

Se pesaron y realizaron mediciones zoométricas en los nacidos para determinar el posible efecto de distocia fetal por desproporción feto-pélvica, estas mediciones fueron hechas en los primeros minutos de vida del lechón, después de tomar la muestra sanguínea y las constantes fisiológicas y antes de su primera toma de calostro.

Las mediciones fueron ancho de la cabeza, perímetro torácico y abdominal, de la caña anterior y posterior, ancho grupa, y longitud corporal.

Una vez concluido el parto se pesó la placenta con una báscula digital.

En los lechones nacidos muertos o que murieron minutos después del parto se llevó a cabo la disección sistemática de la región oral para determinar la presencia de meconio en la orofaringe. Se pesaron y se tomaron las morfometrías (ancho y largo) de los siguientes órganos: corazón, pulmones, hígado, bazo, riñones y encéfalo.

## **7. Análisis estadísticos**

Para evaluar el número de lechones nacidos vivos, muertos, duración del parto, intervalos de expulsión, tinción de meconio, morfología del cordón umbilical, intentos de inspiración y frecuencia cardíaca, se realizó un análisis de varianza de una vía. Los datos son presentados como medias  $\pm$  DE. <sup>a,b,c</sup>. Literales diferentes entre columnas indican diferencias estadísticas significativas.

Para evaluar la asociación entre las diferentes concentraciones de O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, y los diferentes indicadores de viabilidad neonatal se utilizó la prueba de Kruskal Wallis. Los niveles de pH sanguíneo corresponden a unidades logarítmicas, esta información se resumió como medianas (rangos).



## VII. RESULTADOS

### I. Gasometría de la cerda

El Cuadro 2 integra la información referente a los perfiles de las variables críticas sanguíneas de las cerdas, antes y después del parto.

**Cuadro 2. Valores de los gases sanguíneos, electrolitos, niveles de lactato y glucosa en cerdas testigo y tratadas con somatotropina, antes y después del parto.**

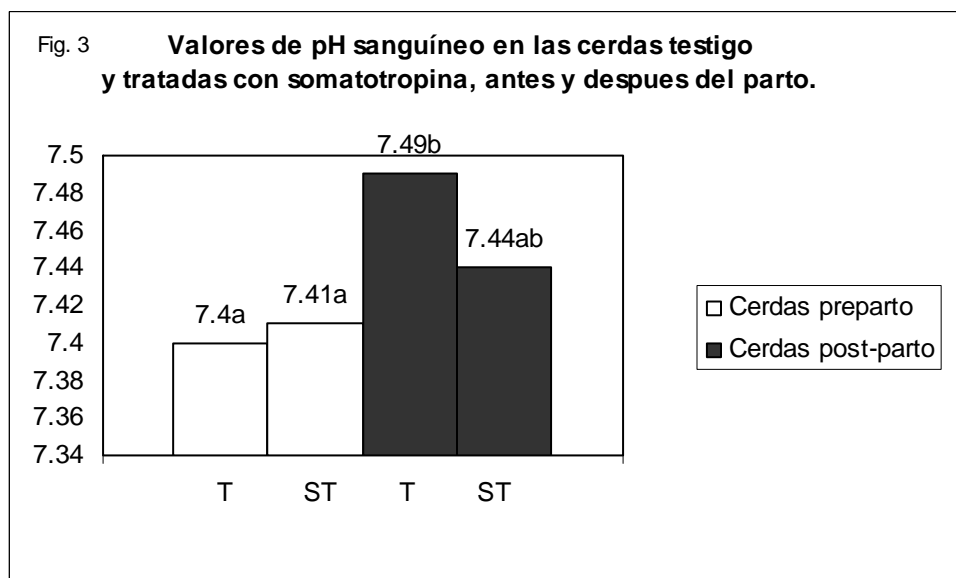
Indicadores	Gasometría Pre-parto		Gasometría 24 horas post-parto		Valor de P a la Prueba de ANDEVA
	Testigo	Somatotropina	Testigo	Somatotropina	
Temperatura otal (°C)	36.71±0.17a	36.24±0.17a	36.80±0.24a	36.81±0.15a	0.1259
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	31.16±0.95a	30.35±0.84a	29.21±0.62a	29.04±0.78a	0.2242
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	140.50±1.52a	144.0±0.49a	143.50±0.83a	143.0±0.63a	0.0639
Calcio (mmol/L)	1.26±0.02a	1.27±0.01a	1.23±0.01a	1.22±0.01a	0.2837
Lactato (mg/dL)	18.60±3.61a	25.60±3.45a	15.80±1.58a	21.20±2.29a	0.1117
Hematocrito (%)	40.40±1.36a	39.70±0.94a	39.60±1.04a	40.20±2.37a	0.9791

Los datos son presentados como medias ± DE. <sup>a,b,c</sup> Literales diferentes entre columnas, indican diferencias estadísticas significativas a la prueba de Análisis de Varianza  $P < 0.05$ . \*Los niveles de pH sanguíneo corresponden a unidades logarítmicas, esta información se resumió como medianas (rangos) y fue evaluada con la prueba de Kruskal Wallis.

La temperatura corporal de las cerdas de ambos grupos tomada preparto y posparto, no presento diferencias estadísticamente significativas.

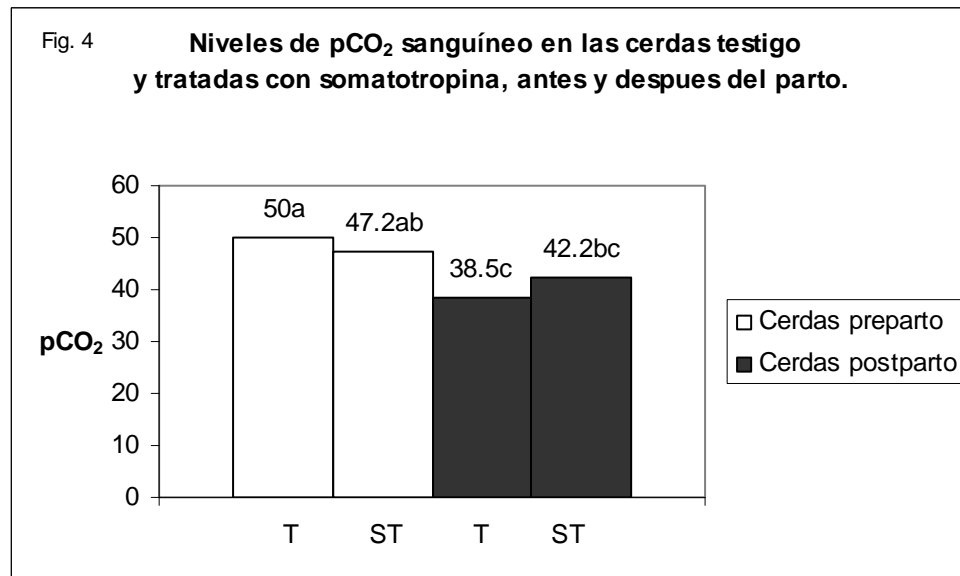
En las variables HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, lactato y hematocrito tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos de cerdas tratadas con somatotropina, y cerdas del grupo testigo en las mediciones pre y posparto.

Los valores de pH no mostraron diferencias significativas entre grupos, aunque los valores de pH más elevados fueron observados en las muestras sanguíneas tomadas después del parto, especialmente en el grupo testigo. Se puede observar que el pH sanguíneo en las cerdas después del parto es significativamente diferente ( $P < 0.05$ ) de las tomadas antes del parto tanto para el grupo testigo como para el tratado con somatotropina (Fig. 3).



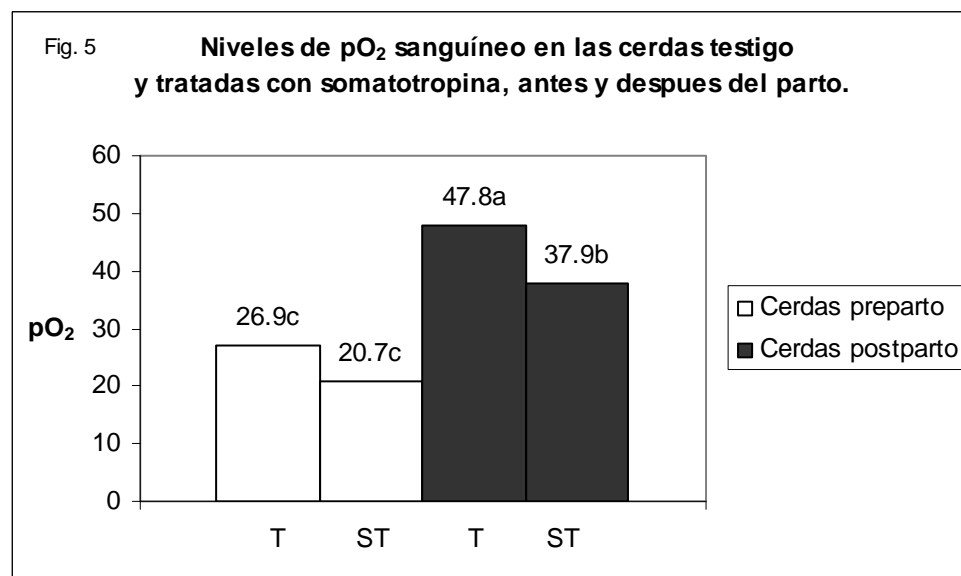
<sup>a,b,c</sup> Literales diferentes entre columnas indican diferencias estadísticas significativas a la prueba de Análisis de Varianza  $P < 0.05$ .

La  $p\text{CO}_2$  mostró diferencias significativas entre los grupos, se observó una diferencia entre los niveles de  $p\text{CO}_2$  de la muestra sanguínea del grupo de cerdas testigo después del parto, con respecto de la muestra tomada preparto, tanto del grupo testigo como del grupo tratado con somatotropina, presentándose una disminución en los niveles de la  $p\text{CO}_2$  (Fig. 4), en ambos grupos.



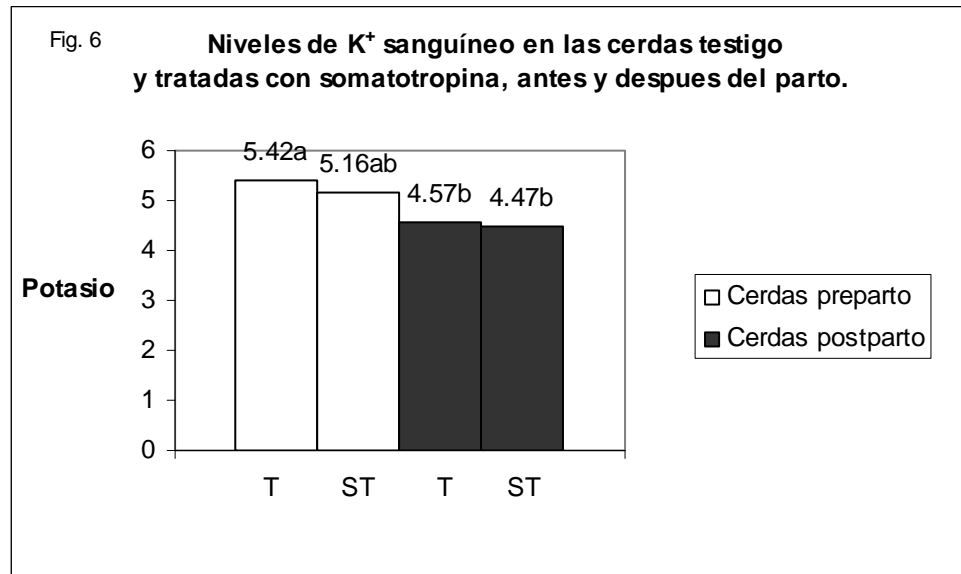
<sup>a,b,c</sup> Literales diferentes entre columnas indican diferencias estadísticas significativas a la prueba de Análisis de Varianza  $P < 0.05$ .

Los niveles de pO<sub>2</sub> presentaron diferencias significativas entre los grupos en las mediciones de las muestras sanguíneas pre y postparto. En la Fig. 5 se puede observar que los niveles de pO<sub>2</sub> resultaron más altos en las muestras sanguíneas tomadas post parto, especialmente en el grupo de cerdas testigo.



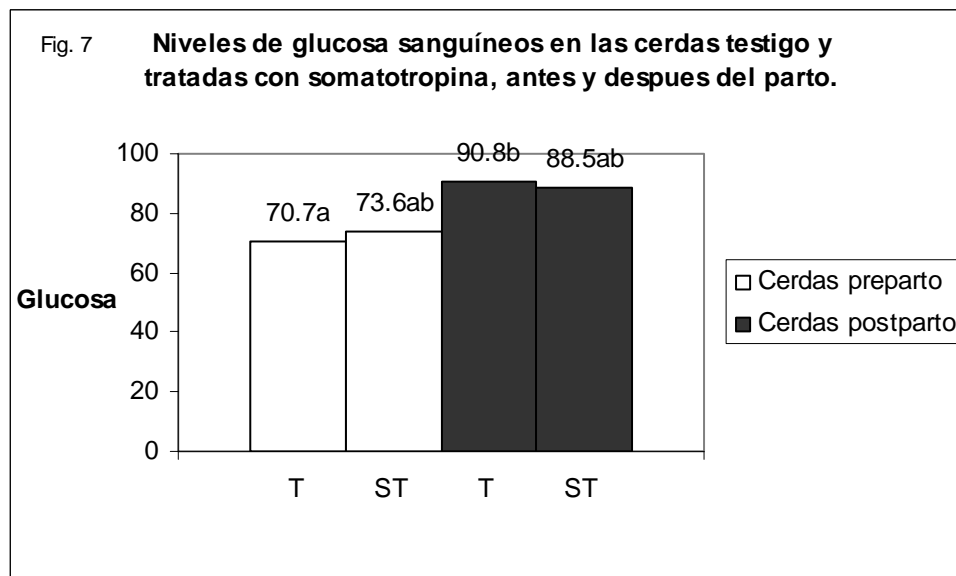
<sup>a,b,c</sup> Literales diferentes entre columnas indican diferencias estadísticas significativas a la prueba de Análisis de Varianza  $P < 0.05$ .

Los niveles de potasio también mostraron diferencias significativas entre los grupos, se encontró que los niveles de  $K^+$ , de la muestra sanguínea tomada del grupo de cerdas testigo pre-parto fue la que tuvo los niveles más altos ( $P < 0.05$ ), (Fig. 6).



<sup>a,b,c</sup> Literales diferentes entre columnas indican diferencias estadísticas significativas a la prueba de Análisis de Varianza  $P < 0.05$ .

Finalmente, los niveles de glucosa fueron significativamente diferentes en las muestras sanguíneas del grupo de cerdas testigo tomadas pre y postparto, observándose niveles de glucosa más altos en las muestras postparto, en especial en el grupo de cerdas testigo (Fig. 7).



<sup>a,b,c</sup> Literales diferentes entre columnas indican diferencias estadísticas significativas a la prueba de Análisis de Varianza  $P < 0.05$ .

## II. Variables obstétricas

No se presentaron diferencias significativas estadísticamente sobre los indicadores productivos: grasa dorsal al parto, tamaño de la camada, lechones nacidos vivos, lechones nacidos muertos, momias; ni sobre los valores somatométricos: ancho de la cadera, abertura vulvar y peso de la placenta de las cerdas tratadas con somatotropina, con respecto de las cerdas del grupo control. Sin embargo, se encontró un mayor número de lechones nacidos vivos y menos lechones nacidos muertos en el grupo tratado con somatotropina, con respecto del grupo testigo (Cuadro 3).

**Cuadro 3.** Valores para los indicadores productivos y somatométricos en las cerdas testigo y tratadas con somatotropina.

<b>Indicadores</b>	<b>Testigo n=10</b>	<b>Somatotropina n=10</b>	<b>P</b>
Grasa dorsal al parto (mm)	23.50±1.86	23.0±1.06	0.8191
Tamaño de camada	9.30±1.14	10.20±0.96	0.5554
Lechones nacidos vivos	8.60±0.99	9.80±0.98	0.4021
Lechones nacidos muertos	0.30±0.15	0.20±0.20	0.6961
Momias	0.40±0.22	0.40±0.16	1.000
Ancho de cadera (cm)	52.10±1.90	54.05±1.70	0.4548
Abertura vulvar (cm)	7.68±0.11	7.68±0.19	1.000
Peso placenta (Kg)	2.29±0.20	2.63±0.14	0.2075

### III. Variables críticas sanguíneas en el neonato

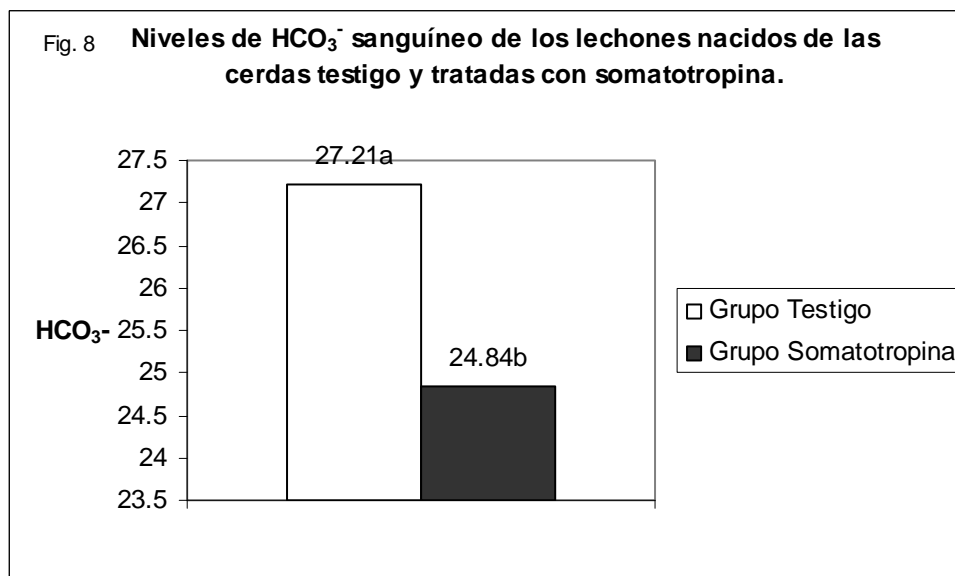
En cuanto a la temperatura corporal y la viabilidad del lechón al momento del nacimiento, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Respecto a las variables críticas sanguíneas como pH, pCO<sub>2</sub>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, glucosa y hematocrito, no presentaron diferencias significativas entre el grupo testigo y el grupo tratado.

**Cuadro 4.** Valores de la gasometría sanguínea, temperatura corporal y vitalidad de los lechones nacidos de cerdas testigo y tratadas con somatotropina.

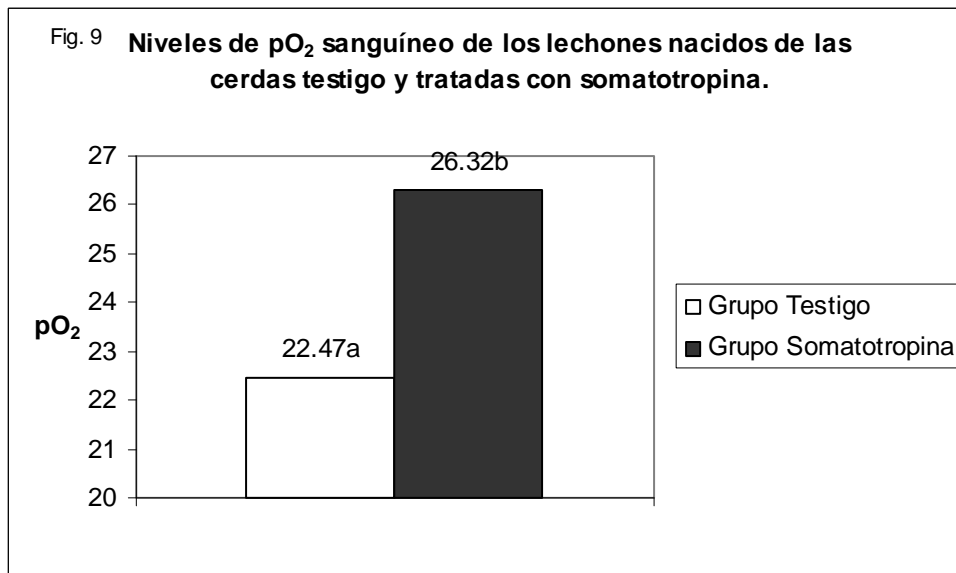
Indicadores	Testigo n=87	Somatotropina n=101	P
Calificación de vitalidad	6.96±0.10	6.85±0.04	0.4684
Temperatura otal (°C)	36.80±0.12	37.02±0.11	0.20 25
pH	7.31±0.01	7.29±0.01	0.2767
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	53.30±0.92	50.93±1.24	0.1295
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	138.24±0.34	138.73±0.37	0.3342
K <sup>+</sup> (mmol/L)	5.34±0.12	5.52±0.20	0.4716
Glucosa (mg/dL)	53.85±1.95	50.67±2.38	0.3034
Hematocrito (%)	31.57±0.58	30.52±0.74	0.2671

En el caso del HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, sí se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, los niveles fueron más elevados en el grupo testigo que en el grupo de lechones nacidos de cerdas tratadas con somatotropina (Fig. 8).



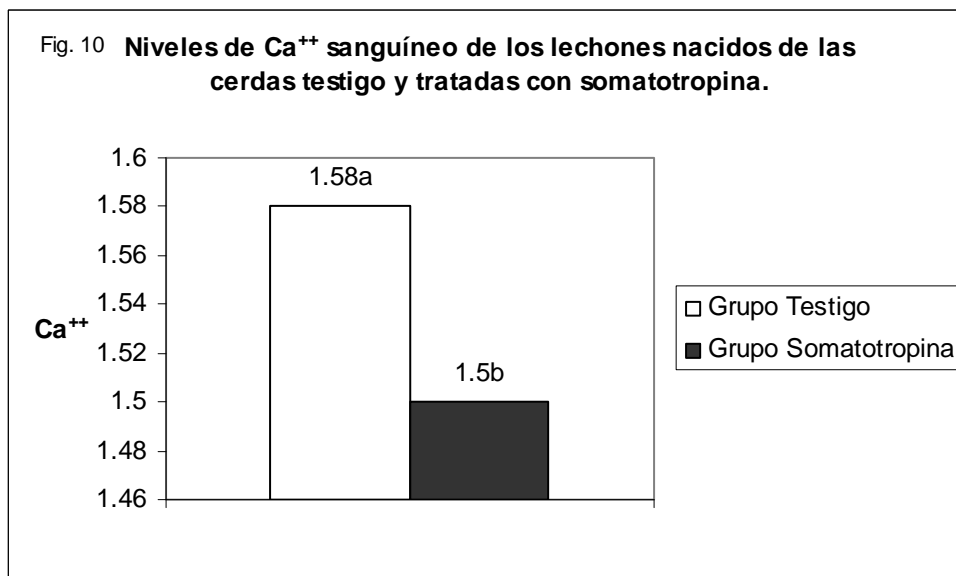
Prueba de Kruskal Wallis ( $P < 0.05$ )

En la Fig. 9 se aprecia que los niveles  $pO_2$  fueron más elevados en los lechones nacidos del grupo de cerdas tratadas con somatotropina, respecto de los nacidos del grupo de cerdas testigo ( $P<0.05$ ).



Prueba de Kruskal Wallis ( $P<0.05$ )

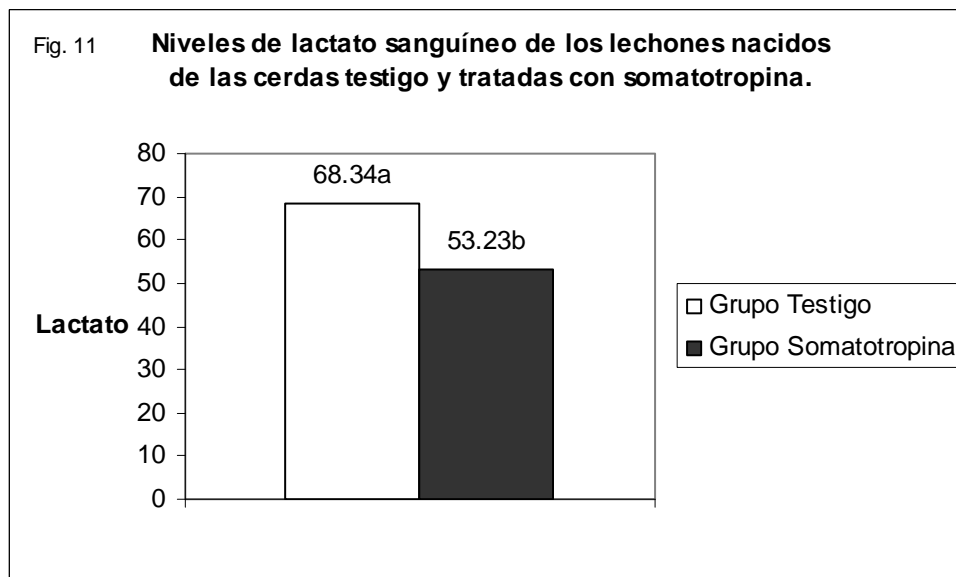
En la Fig. 10, se aprecia cómo se elevaron de forma significativa ( $P<0.05$ ) los niveles de  $Ca^{++}$  en los neonatos nacidos de las cerdas del grupo testigo.



Prueba de Kruskal Wallis ( $P<0.05$ )



Para finalizar con las variables críticas sanguíneas, en los lechones se encontraron diferencias significativas en los niveles de lactato, siendo estos superiores en los lechones nacidos de cerdas no tratadas con somatotropina (Fig. 11).



Prueba de Kruskal Wallis ( $P < 0.05$ )

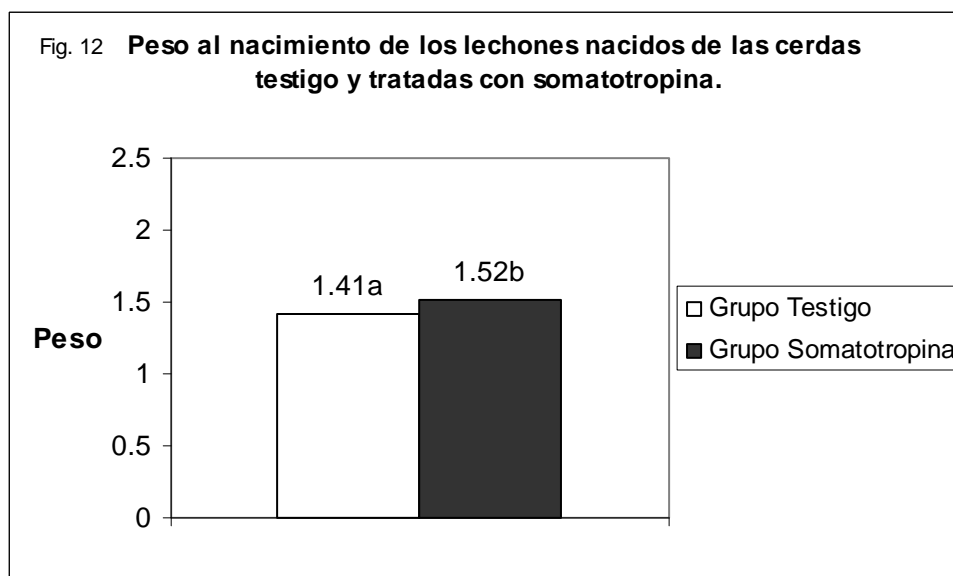
#### IV. Morfometría del recién nacido

Respecto a los valores morfométricos de los lechones, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas en los grupos para largo dorsal, perímetro torácico, ancho de la grupa, ancho de la cabeza, perímetro de caña anterior y perímetro de caña posterior. El único valor en donde se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $P < 0.05$ ) fue el perímetro abdominal, en donde hubo un mayor perímetro abdominal en los lechones nacidos del grupo de cerdas testigo.

**Cuadro 5.** Peso y morfometría de los lechones nacidos de las cerdas testigo y tratadas con somatotropina.

Indicadores (cm)	Testigo	Somatotropina	<i>P</i>
Largo dorsal	23.42±0.31	23.61±0.28	0.6626
Perímetro abdominal	20.51±0.27	19.36±0.32	0.0072
Perímetro torácico	24.70±0.30	24.49±0.27	0.6056
Ancho de la grupa	5.37±0.07	5.32±0.06	0.6028
Ancho de la cabeza	5.45±0.06	5.29±0.05	0.0544
Perímetro caña anterior	6.09±0.08	6.15±0.06	0.5915
Perímetro caña posterior	5.89±0.08	5.83±0.06	0.5918

Como se aprecia en la Fig. 12, los lechones nacidos del grupo de cerdas tratadas con somatotropina fueron más pesados que los lechones nacidos del grupo de cerdas testigo ( $P<0.05$ ).



Prueba de Kruskal Wallis ( $P<0.05$ )

### V. Morfometría de órganos de lechones nacidos muertos

En el peso de órganos vitales (corazón, pulmones, hígado, bazo, riñones y encéfalo) de los lechones nacidos muertos no se presentaron diferencias significativas entre ambos grupos, aunque sí se observó una marcada diferencia numérica, siendo los órganos más pesados los de lechones nacidos de madres tratadas con somatotropina.

**Cuadro 6.** Efecto del uso de somatotropina recombinante porcina sobre el peso de órganos en lechones nacidos muertos.

<b>Indicadores</b>	<b>Testigo</b>	<b>Somatotropina</b>	<b>P</b>
Peso (g)	n= 10	n= 7	
Corazón	9.60±1.35	13.42±2.49	0.2088
Pulmón	23.70±2.81	28.14±4.80	0.4436
Hígado	40.50±3.13	41.85±5.20	0.8276
Bazo	1.00±0.14	1.14±0.14	0.4999
Riñón derecho	5.00±0.51	5.12±0.86	0.9005
Riñón izquierdo	5.00±0.49	5.15±0.85	0.8767
Encéfalo	29.90±1.36	30.0±2.05	0.9684

Respecto a las mediciones de los órganos (ancho y largo), no se presentaron diferencias significativas entre ambos grupos en el caso del corazón, pulmones, hígado y encéfalo, así como en ancho del bazo y largo del riñón izquierdo.

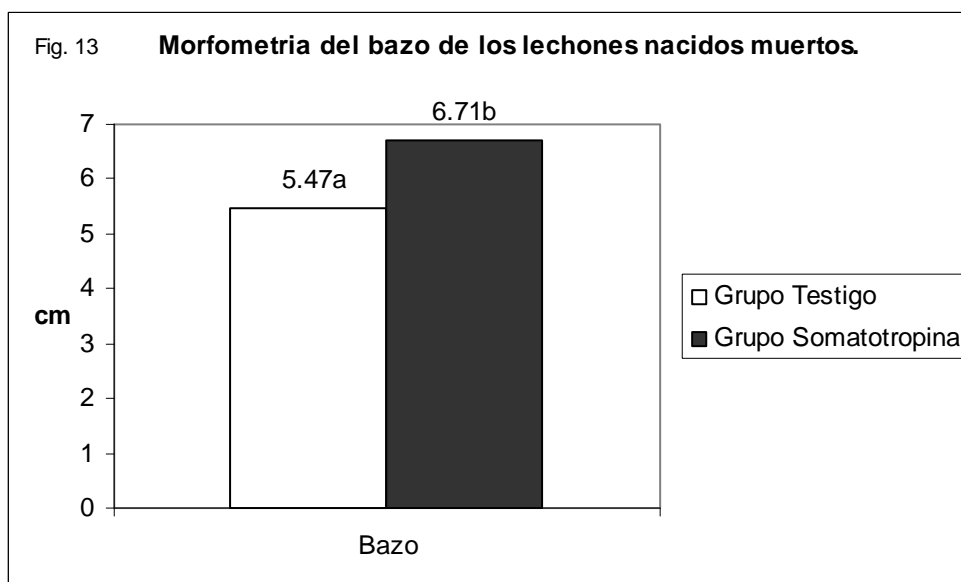
Hubo diferencias significativas ( $P<0.05$ ) en el largo del bazo, siendo mayor en los lechones del grupo de cerdas tratadas.

Como en el caso de los pesos, las morfometrías nos muestran una superioridad solo numérica en el caso de los órganos de los lechones nacidos del grupo de cerdas tratado.

**Cuadro 7.** Morfometría de los órganos de lechones nacidos muertos.

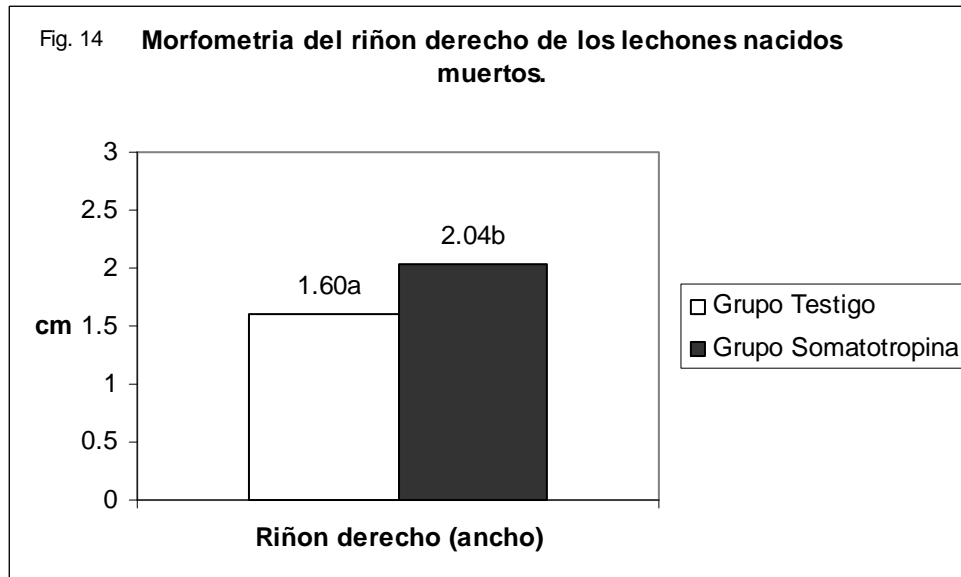
Indicadores	Testigo	Somatotropina	P
Corazón ancho	2.33±0.15	2.51±0.08	0.3262
Corazón largo	3.39±0.16	3.81±0.15	0.0843
Pulmón ancho	5.35±0.32	5.70±0.48	0.5600
Pulmón largo	5.96±0.26	6.64±0.26	0.0850
Hígado ancho	6.40±0.23	6.68±0.37	0.5378
Hígado largo	5.81±0.19	6.62±0.60	0.2365
Bazo ancho	0.97±0.13	1.18±0.06	0.1864
Riñón derecho largo	3.43±0.15	4.11±0.22	0.0307
Riñón izquierdo largo	3.49±0.16	4.10±0.24	0.0608
Encéfalo ancho	4.53±0.33	4.04±0.27	0.2840
Encéfalo largo	5.49±0.18	5.12±0.48	0.5073

En la Fig. 13 se observa que el largo del bazo fue mayor en el grupo de lechones nacidos muertos de cerdas tratadas con STrp, respecto del grupo testigo.

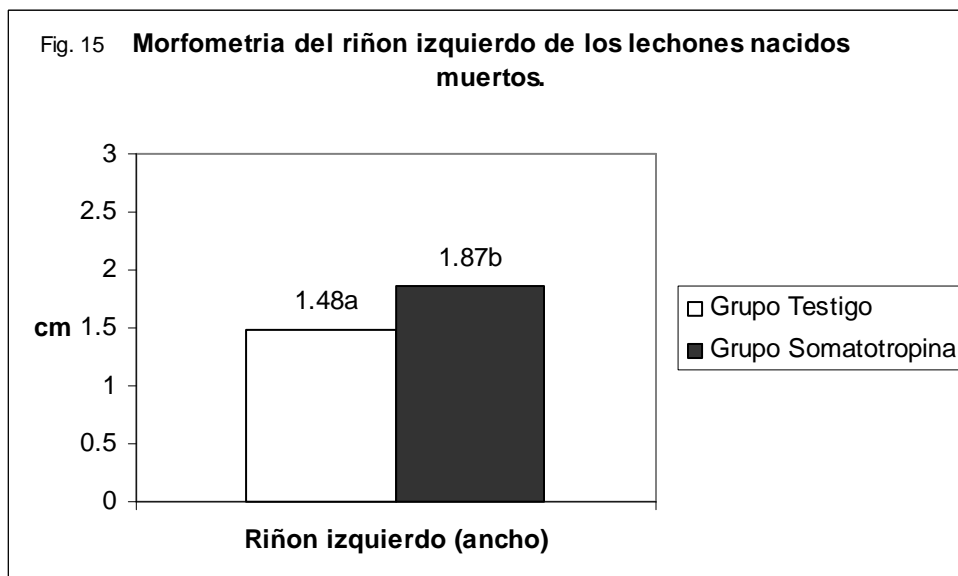


Prueba de Kruskal Wallis ( $P < 0.05$ )

Por otra parte, se presentaron diferencias significativas ( $P<0.05$ ) en el ancho del riñón derecho y ancho del riñón izquierdo, siendo mayor en los lechones del grupo de cerdas tratadas (Figs. 14 y 15, respectivamente).



Prueba de Kruskal Wallis ( $P<0.05$ )



Prueba de Kruskal Wallis ( $P<0.05$ )

## **VIII. DISCUSIÓN**

### **I. Gasometría de la cerda**

Los efectos de la aplicación de somatotropina en cerdas gestantes, se han estudiado en diferentes ocasiones.

En los análisis sanguíneos realizados a las cerdas utilizadas para este estudio se encontró que los niveles de  $pO_2$  fueron más altos y los niveles de  $pCO_2$  fueron menores en la muestra sanguínea posparto del grupo de cerdas no tratado, a diferencia del grupo tratado con somatotropina. También los niveles de glucosa y pH postparto fueron mayores en el grupo no tratado, de esta manera observamos que al haber transcurrido máximo 24 h después del parto, las cerdas del grupo no tratado tuvieron una mejor capacidad para recuperar los niveles de oxígeno, glucosa y pH que las cerdas tratadas con somatotropina. Esto demuestra que la hormona del crecimiento tiene un efecto muy marcado sobre el metabolismo materno, y funge como modulador del mismo promoviendo la movilización del tejido graso, e incrementando la síntesis de cuerpos cetónicos a nivel sanguíneo producto del metabolismo de los lípidos.

### **II. Variables obstétricas**

En el presente estudio se encontró que aunque no se presentó una pérdida significativa de grasa dorsal en las cerdas tratadas, sí hubo una disminución de este grosor dorsal de manera solo numérica; esto se debe a los efectos lipolíticos de la hormona del crecimiento, la cual actúa directamente a nivel del tejido graso promoviendo la lipólisis y el incremento de ácidos grasos a nivel sanguíneo.

En estudios previos se ha reportado que al someter a cerdas gestantes a un tratamiento de somatotropina hay una pérdida importante de grasa dorsal al ser

comparado con cerdas gestantes no tratadas con somatotropina (Trujillo *et al.*, 2006).

Los resultados del estudio no mostraron diferencias significativas en el tamaño de la camada y número de lechones nacidos vivos en los partos de las cerdas tratadas con somatotropina, por lo tanto este estudio no apoya la hipótesis de que las elevadas concentraciones de somatotropina materna durante la gestación temprana ayuden a promover una mayor supervivencia embrionaria.

Posiblemente la somatotropina no intervenga en favorecer los procesos de implantación de los embriones, el cual se da en cerdos alrededor del día 10-14 post fecundación.

Schneider *et al.* (2002), estudiaron los efectos de la aplicación de somatotropina en la gestación temprana, encontrando niveles elevados de cortisol después de la aplicación de ST, lo que puede traer efectos desfavorables en la implantación de los embriones, esto como una típica respuesta al estrés.

Por otro lado en un estudio previo, Rehfeldt *et al.* (2001) encontraron que el tratamiento con somatotropina a dosis de 6 mg de los días 10 a 27 de la gestación, no incrementaba el número de embriones o fetos viables o la supervivencia de estos en etapas subsecuentes de la gestación. Esto se contrapone a lo reportado por Kelley *et al.* (1995) ya que reportaron un incremento de la supervivencia embrionaria en cerdas que fueron tratadas con somatotropina de los días 28 a 40 de la gestación, sin embargo no se encontraron cambios en la supervivencia embrionaria con el tratamiento aplicado en los días 30 a 43 de la gestación (Sterle *et al.*, 1995).

En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas entre los pesos de las placentas de los grupos, aunque sí se puede identificar una diferencia numérica, presentándose mayor peso en las placentas de las cerdas tratadas con somatotropina. Posiblemente esto se deba a que el tratamiento con ST en la gestación temprana no afecta la composición de la placenta pero sí modifica la composición del útero materno y las estructuras fetales de la placenta, así como

un incremento el área contacto del útero con la placenta para así facilitar una mayor transferencia de nutrientes al feto.

Resultados obtenidos por Rehfeldt *et al.* (2001), mostraron incrementó en el peso, en la materia seca y en la composición proteica en la placentas de cerdas tratadas con somatotropina. Por otra parte Sterle *et al.* (1995), encontraron un posible efecto del tratamiento con somatotropina en el crecimiento fetal pero sin encontrar incremento significativo en los pesos de las placentas.

### **III. Variables críticas sanguíneas en el neonato**

Los resultados obtenidos en el presente estudio sugieren que la aplicación de somatotropina en cerdas gestantes en el primer tercio de la gestación tienen efecto sobre los valores de la gasometría sanguínea en los lechones recién nacidos.

Se encontró que los niveles de  $pO_2$  al nacimiento fueron significativamente más elevados ( $P=0.0472$ ) en los lechones nacidos de cerdas tratadas con somatotropina, en caso contrario, en los lechones nacidos de cerdas del grupo testigo se encontraron elevados niveles de  $HCO_3^-$ ,  $Ca^{++}$ ,  $pCO_2$  y lactato, posiblemente debido a la hipoxia por la que cursaron, así el feto pasa de la oxidación aeróbica de la glucosa a la glucólisis anaerobia (Flores, 1994), a través del uso de sus reservas de carbohidratos. Esta forma de obtención de energía por vía anaerobia le permite al feto resistir la hipoxia por un periodo, ya que el catabolismo de glucosa a lactato no requiere de oxígeno. Así mismo, el incremento de  $Ca^{++}$  en sangre genera la liberación de radicales libres y peroxidación causando disfunción en el cerebro hipóxico (altos niveles de  $Ca^{++}$  en sangre se han asociado en los últimos años a sufrimiento fetal agudo).

Los resultados confirman que los lechones del grupo testigo fueron más susceptibles al proceso de acidosis metabólica con una sobreproducción de ácido láctico así como un desbalance de electrolitos. Diversos estudios también



han reportado niveles elevados de glucosa en la sangre de los lechones nacidos muertos, de los lechones nacidos débiles, y en los nacidos con asfixia severa (Herpin *et al.*, 1996) lo cual ha sido asociado a la hipoxia que cursan durante el proceso del parto, que desencadena la liberación de catecolaminas y la estimulación de la glucogenólisis en el hígado.

Un hallazgo importante en nuestro estudio es que a pesar de que los neonatos del grupo testigo presentan altos niveles de lactato en sangre, estos presentan un pH fisiológico ( $7.31 \pm 0.01$ ). Resultados similares fueron reportados por Orozco *et al.* (2007), quienes encontraron que el pH en sangre de lechones con bajas calificaciones de vitalidad neonatal no fueron bajos, y que los de  $pCO_2$  tampoco estuvieron elevados, por lo que probablemente esto esté determinado por la severidad de la asfixia intraparto.

En otro estudio reciente al realizar gasometrías sanguíneas a neonatos en partos espontáneos, con el propósito de caracterizar el perfil gasométrico y metabólico al nacimiento, encontraron una correlación positiva entre los altos niveles de lactato,  $pCO_2$  y  $Ca^{++}$  y los bajos niveles de  $pO_2$ , con lechones que obtuvieron bajas calificaciones en la vitalidad neonatal, lo que indica que estos lechones sufrieron un proceso de asfixia en el momento del parto (Olmos-Hernández, 2006).

En nuestro estudio, los lechones nacidos de las cerdas tratadas con somatotropina presentaron una mayor tolerancia al proceso de asfixia que sufren durante el parto, y posiblemente se deba a que presentan órganos vitales (corazón, pulmón y cerebro) con mayor capacidad de respuesta ante un proceso de hipoxia, realizando de forma más eficiente los cambios circulatorios y metabólicos que el cerebro del feto lleva a cabo para reducir el consumo total de oxígeno y proteger a los mismos.

Estudios recientes realizados por Sánchez-Aparicio (2006), demuestran que la aplicación de citrato de sildenafil en cobayas gestantes, mejora el grado de maduración de los órganos vitales de los fetos a término, incrementando de esta manera su tolerancia a la asfixia perinatal.

#### IV. Morfometría del recién nacido

Los lechones nacidos de las cerdas tratadas resultaron más pesados que los lechones nacidos de las cerdas del grupo testigo, esto sugiere que el incremento de nutrientes disponibles en la circulación materna por efecto de la somatotropina, afectó la composición del endometrio y de las estructuras fetales de la placenta, facilitando e incrementando así la transferencia de nutrientes al embrión; esto se puede asumir como un incremento en las concentraciones de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos, los cuales son de esencial importancia para el desarrollo del feto.

Por otra parte, Trujillo *et al.* (2006), señalan que el tratamiento de rpST aplicado en el último tercio de la gestación (80-114) en cerdas primíparas, está asociado a lechones más pesados al nacimiento. Mientras que entre los días 25 a 50 de gestación existe un incremento de peso y longitud en los embriones durante el tratamiento, pero estos efectos no persisten hasta el momento del nacimiento (Gatford *et al.*, 2004).

Las morfometrías realizadas a los lechones tanto nacidos vivos como nacidos muertos del presente estudio, no mostraron indicios de un mayor crecimiento fetal, es decir no en cuanto a longitud del neonato, lo cual es indicativo de un mayor crecimiento óseo, por lo que podemos sugerir que el tratamiento con ST en el primer tercio de la gestación (10-27d) no tiene efectos sobre el crecimiento de los huesos largos.

Rehfeldt *et al.* (1993), sugieren que la administración de somatotropina recombinante porcina a cerdas en el primer tercio de la gestación (10 a 24 días), induce la formación de más células en los músculos semitendinosos de los fetos, representando esto una gran capacidad de crecimiento del músculo esquelético, de esta manera los lechones nacidos de las cerdas tratadas con somatotropina presentaron un mayor crecimiento de tejido muscular, lo que indica que hay

mecanismos durante el desarrollo embrionario temprano que son sensibles de manipulación (Kelley *et al.*, 1992).

Por último Gatford *et al.* (2004), concluyen que los efectos del tratamiento materno con pST en la progenie dependen de la duración del mismo. Actualmente las investigaciones se están enfocando a estudiar los efectos de la somatotropina en la gestación temprana (10 a 27) ya que en esta etapa se dan eventos de suma importancia para el comienzo de su desarrollo y crecimiento, como lo es el proceso de elongación del trofoblasto (10-12 días), así como el inicio de la formación de la placenta (15 días).

## **V. Morfometría de órganos de lechones nacidos muertos**

Debido a que en el primer tercio de la gestación se lleva a cabo casi por completo la organogénesis del feto, la influencia de la hormona del crecimiento en esta etapa es decisiva. En las morfometrías realizadas a los órganos vitales de los lechones nacidos muertos, se puede observar una diferencia numérica marcada entre los grupos, los órganos de los lechones nacidos de cerdas tratadas son más pesados y presentan mayor ancho y longitud que los del grupo testigo, estos resultados no fueron significativos posiblemente por el reducido tamaño de la muestra.

Anteriormente se había reportado incremento del peso en los órganos de neonatos nacidos de madres tratadas durante el primer tercio de la gestación con somatotropina,

Rehfeldt *et al.* (2001), encontraron que los órganos internos de neonatos tratados con somatotropina en primer tercio de la gestación (estómago, intestinos, hígado, bazo, riñones, timo, páncreas, tiroides, glándulas adrenales, pulmones y corazón) eran más pesados, que en los animales nacidos de madres no tratadas.

Esto demuestra que la hormona del crecimiento posiblemente pueda tener un efecto indirecto sobre la organogénesis de los fetos, la síntesis de IGF's por parte

de la placenta y de los tejidos fetales por efecto de la ST, dan como resultado un incremento en el tamaño y número de las células, favoreciendo así el desarrollo de los órganos vitales (Stefano *et al.*, 1998).

Estos resultados confirman que la maduración e incremento de los pesos de los órganos fetales como pulmones y corazón pueden contribuir a tolerar la asfixia intra-parto.

En resumen, los resultados obtenidos en el presente estudio, apoyan la hipótesis de que la aplicación de ST en la gestación temprana tiene un efecto directo sobre el metabolismo materno, y por consecuencia en el peso y maduración de órganos vitales del lechón, lo que le permite presentar una mayor tolerancia a la asfixia durante el proceso del parto.

## IX. CONCLUSIONES

La aplicación de somatotropina porcina recombinante en cerdas que se encuentran en el primer tercio de gestación tiene un efecto directo sobre la tolerancia a la asfixia por parte del lechón en el momento del parto.

Los valores de la gasometría sanguínea de los lechones nacidos de madres tratadas con somatotropina presentaron valores significativamente más elevados de oxígeno, y por el contrario niveles menores de  $p\text{CO}_2$  y de lactato.

La somatotropina aplicada en el primer tercio de la gestación incrementó el peso de órganos como corazón, pulmones, hígado, riñones, bazo y cerebro, por lo cual se incrementó el peso del lechón al nacimiento.

Por lo que podemos concluir que el incremento de peso y tamaño en los órganos vitales de los lechones nacidos del grupo de cerdas tratado, contribuyó a que presentaran una mayor tolerancia a la asfixia durante el momento del parto.

Los valores productivos de las cerdas tratadas no estuvieron afectados por el tratamiento, presentándose tamaños de camadas semejantes a las cerdas del grupo testigo.

Tampoco se vieron afectadas por el tratamiento, las variables obstétricas: lechones nacidos vivos, lechones nacidos muertos y tamaño de la camada, por lo que se concluye que en el presente estudio la aplicación de somatotropina probablemente no haya intervenido en los procesos de implantación y supervivencia de los embriones.

Por otra parte, en los pesos de las placentas no se presentaron diferencias significativas entre los grupos, lo que indica que la somatotropina no tuvo un efecto directo sobre la composición de la placenta, pero posiblemente facilitó que se llevara a cabo una mayor transferencia de nutrientes a través de esta.

Los resultados muestran que los valores de los gases sanguíneos, electrolitos y niveles de lactato y glucosa en cerdas, antes y después del parto estuvieron modificados por el tratamiento, en este caso la muestra sanguínea tomada después del parto nos muestra que el grupo de cerdas no tratadas con ST

presentan niveles más elevados de glucosa y  $O_2$  y niveles menores de  $CO_2$  así como pH menos ácido que en la cerdas tratadas, lo que muestra una mayor recuperación de los valores antes mencionados por parte de las cerdas del grupo testigo a las 24 horas postparto.

## X. REFERENCIAS

1. Alsat E., Guibourdenche J., Couturier A. and Evain-Brion D. 1998. Physiological role of human placental growth hormone. *Mol. Cell Endocrinol.* 140: 121-127.
2. Anlar B., Sullivan K. A. and Feldman E. L. 1999. Insulin-like growth factor-I and central nervous system development. *Horm. Metab. Res.* 31:120-125.
3. Aranda A. and Pascual A. 2001. Hormone receptors and gene expression. *Physiological Rev.* 81:1269-1304.
4. Bauer M. and Parvizi N. 1996. Pulsatile and diurnal secretion of GH and IGF-I in the chronically catheterized pig fetus. *J. Endocrinol.* 149:125-133.
5. Bauer M. K., Harding J. E., Bassett N. S., Breier B. H., Oliver M. H., Gallaher B. H., Evans P. C., Woodall S. M. and Gluckman P. D. 1998. Fetal growth and placental function. *Mol. Cell Endocrinol.* 140:115-120.
6. Belai Y., Goodwin T. M., Durand M., Greenspoon J., Paul R. and Walther F. 1998. Umbilical arteriovenous pO<sub>2</sub> and pCO<sub>2</sub> differences and neonatal morbidity in term infants with severe acidosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 178:13-19.
7. Blair E. and Stanley F. 1988. Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. *J. Pediatr.* 112:515-519.
8. Bolander F. F. 1994. *Molecular endocrinology.* 2nd ed. USA: Acad. Press. pp. 352-368.
9. Bracci R., Perrone S. and Buonocore G. 2001. Red blood cell involvement in fetal/neonatal hypoxia. *Biol. Neonate* 79:210-212.
10. Clemmons D. R., Busby W. H., Arai T., Nam T. J., Clarke J. B., Jones J. I. and Ankrapp D. K. 1995. Role of insulin-like growth factor binding proteins in the control of IGF actions. *Prog. Growth Factor Res.* 6: 357-366.
11. Curtis S. 1974. Responses of the piglet to perinatal stressors. *J. Anim. Sci.* 38:1031-1036.
12. Cruz H. M. 1994. *Tratado de Pediatría.* Barcelona: Edit Espaxs. pp.142.
13. Dahri S., Snocck A., Reusens-Bjllen B., Remacle C. and J. J. Hoet. 1991. Islet function in offspring of mother on low protein diet during gestation. *Diabetes.* 40; Suppl 1: 115-20.

14. DeChiara T. M., Argiris E. and Elizabeth J. R. 1990. A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting. *Nature*. 345:78-80.
15. D'Ercole A. J. 1996. Insulin-like growth factors and their receptors in growth. *Endocrin. Metab. Clin. North Am.* 25:573-590.
16. D'Souza S. W., Black P. and Cadman J. 1983. Umbilical venous blood pH: a useful aid in the diagnosis of asphyxia at birth. *Arch. Dis. Child.* 38:15-19.
17. Edwards, B. L. 1977. Causes of death in newborn pigs. *Vet. Bull.* 42:249-256.
18. English P. R. and Wilson V. 1982. Management of the sow and litter in late pregnancy and lactation in relation to piglet survival and growth. En: Cole, D.J.A., Foxcroft, G.R (Eds). *Control of pig reproduction.* 63(58):445-458.
19. English P. R., Smith W. J. and MacLean A. 1998. La Cerda, Cómo Mejorar su Productividad. México: Manual Moderno. pp. 253-278.
20. Etherton T. D. and Bauman D. E. 1998. Biology of somatotropin in growth and lactation of domestic animals. *Physiol. Rev.* 78:745-761.
21. Fowden A. L., Forhead A., Silver M. and MacDonald A. 1997. Glucose, lactate and oxygen metabolism in the fetal pig during late gestation. *Exp. Physiol.* 82(1):171-182.
22. Fowden A. L., Ward J. W., Wooding F. P. B., Forhead A. J. and Constancia M. 2006. Programming placental nutrient transport capacity. *J. Physiol.* 572:5-15
23. Flores S. M. 1996. Reanimación del recién nacido. En: Rodríguez S.R., Velásquez M. P., Nieto Z. J., Serrano S. A. (Eds.). *Urgencias en Pediatría.* México: Interamericana-MacGraw-Hill. pp. 97-100.
24. Freeman J. M. and Nelson K. 1988. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. *Pediatrics.* 82:240-249.
25. Froesch E. R., Schmid C., Schwander J. and Zapf J. 1995. Actions of insulin-like growth factors. *Ann. Rev. Physiol.* 47:443-67.
26. Gattford K. L., Owens J. A., Campbell R. G., Boyce J. M., Grant P. A., De Blasio M. J. and Owens P.C. 2000. Treatment of underfed pigs with GH throughout the second quarter of pregnancy increases fetal growth. *J. Endocrinol.* 166:227-34.
27. Gattford K. L., Ekert J. E., Blackmore K., De Blasio M. J., Boyce J. M., Owens J. A., Campbell R. G. and Owens P.C. 2003. Variable maternal nutrition and



- growth hormone treatment in the second quarter of pregnancy in pigs alter semitendinous muscle in adolescent progeny. *Br. J. Nutr.* 90:283-293.
28. Gattford K. L., Boyce J. M., Blackmore K., Smits R. J., Campbell R. G. and Owens PC. 2004. Long-term, but not but not short-term, treatment with somatotropin during pregnancy in underfed pigs increases the body size of progeny at birth. *J. Anim. Sci.* 82:93-101.
  29. Giudice L. C. 1992. Human fibroblasts and the mechanisms that regulate their secretion. *J. Biol. Chem.* 267(17):11949-11956.
  30. Giudice L. C. 1995. IGF binding protein-3 protease regulation: how sweet it is! *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80(8):2279-2281.
  31. Giudice L. C., De Zegher F., Gargosky S. E., Dsupin B. A., De las Fuentes L., Crystal R. A., Hintz R. L. and Rosenfeld R. G. 1995. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 80: 1548-1555.
  32. Gluckman P. D., Johnson-Barrett J. J., Butler J. H., Edgar B. W., Gunn T. R. 1983. Studies of insulin-like growth factor -I and -II by specific radioligand assays in umbilical cord blood. *Clin. Endocrinol.* 19: 405-413.
  33. Gluckman P. D. and Pinal C. S. 2003. Regulation of fetal growth by the somatotrophic axis. *J. Nutr.* 133(Suppl 2):1741s-1746s.
  34. Gregg A., Weiner C. 1993. Normal umbilical arterial and venous acid-base and blood gas value. *Clin. Obstet. Gynecol.* 36:24-31.
  35. Goldaber K. and Gilstrap L. 1993. Correlations between obstetric events and umbilical cord blood gas value. *Clin. Obstet. Gynecol.* 36:47-59.
  36. Golde F. A., De Alba C., Cidoncha R., Rioperez J. and Rillo M. 1998b. Effect of administration of glucose and vitamins-mineral (A,D3,E and Se) on embryo number and viability in gilts. *IPVS. Am. J. Obstet. Gynecol.* 161: 271-77.
  37. González J. D. 2002. Definición de asfixia perinatal en la bibliografía médica: necesidad de un consenso. *Rev. Neurol.* 35: 628-34.
  38. Gooch J. L., Van Den Berg C. L. and Yee D. 1999. Insulin-like growth factor 1 rescues breast cancer cells from chemotherapy-induced cell death-

- proliferative and anti-apoptotic effects. *Breast Cancer Res. Treat.* 56(1):1-10.
39. Gourmelen M., Perin L. and Le Bouc Y. 1994. IGFs and their binding proteins. *Nucl. Med. Biol.* 21(3):297-302.
  40. Guyton C. A. & Hall E. J. 1997. *Tratado de fisiología*. México: Mac Graw Hill-Interamericana. 1031 pp.
  41. Han V. K. and Hill D. J. 1992. The involvement of insulin-like growth factors in embryonic and fetal development. In *The Insulin-like Growth Factors. Structure and Biological Functions*. P. N. Schofield (Ed.). Oxford Medical Publications. USA: Oxford Univ. Press, Chapter 8, pp. 280-312.
  42. Han V. K., Bassett N., Walton J. and Challis J. R. 1996. The expression of insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding protein (IGFBP) genes in the human placenta and membranes: evidence for IGF-IGFBP interactions at the feto-maternal interface. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81: 2680-2693.
  43. Handwerker S. and Freemark M. 2000. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 13: 343-356.
  44. Herpin P., Dividich J. L., Hulin J. C., Fillaut M., De Marco F. and Bertin R. 1996. Effects on the level of asphyxia during delivery on viability at birth and early postnatal vitality of newborn pigs. *J. Anim. Sci.* 74:2067-2075.
  45. Hill D. J., Hogg J., Petrik J., Arany E. and Han V. K. 1999. Cellular distribution and ontogeny of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding protein messenger RNAs and peptides in developing rat pancreas. *J. Endocrinol.* 160:305-317.
  46. Hills F. A., English J., and Chard T. 1996. Circulating levels of IGF-I and IGF-binding protein-1 throughout pregnancy: relation to birth weight and maternal weight. *J. Endocrinol.* 148:303-309.
  47. Holland M. D., Hossner K. L., Williams S. E., Wallace C. R., Niswender G. D. and Odde K. G. 1997. Serum concentrations of insulin-like growth factors and placental lactogen during gestation in cattle. I. Fetal profiles. *Domest. Anim. Endocrinol.* 14:231-239.
  48. Holmes R. P., Holly J. M. and Soothill P. W. 1998. A prospective study of maternal serum insulinlike growth factor-I in pregnancies with

- appropriately grown or growth restricted fetuses. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 105:1273-1278.
49. Hübner M. E., Ramírez R. A. and Muñoz H. 1991. Asfixia neonatal evaluada a través del test de Apgar y pH de vena umbilical. *Rev. Pediatr.* 34:166-170.
  50. Hübner M. E. 2001 Capítulo 9 Asfixia perinatal. En: Neonatología. Nacer H. J., Ramírez F. R. (Eds). Hospital Clínico Universidad de Chile. Neonatología, Laboratorio Saval, Chile. pp. 64-69.
  51. Huddleston J. 1999. Intrapartum fetal assessment. *Clinics in Perinatol.* 3:549-567.
  52. Hughes P. E. 1992. Postnatal care in pigs. En: Varley M. A. Williams P.E.V. & Lawrence T.L.J (Eds). Neonatal survival and growth. Occasional Pub. No. 15. British Soc. of Anim. Prod. pp. 149-161.
  53. Iwashita M., Sakai K., Kudo Y. and Takeda Y. 1998. Phosphoisoforms of insulin-like growth factor binding protein-1 in appropriate for-gestational-age and small for-gestational-age fetuses. *Growth Horm. IGF Res.* 8: 487-493.
  54. Jasso G. L. 2002. Procedimientos neonatales que requieren cuidados intensivos. En: Vázquez M. I., (Ed.). Neonatología práctica. México: Manual Moderno. pp. 319-453.
  55. Job J. C. y Pierson M. 1983. Endocrinología pediátrica y crecimiento. España: Editorial Científico-Médica. pp. 548-610.
  56. Johnson J. W. and Richards D. 1997. The etiology of fetal acidosis as determined by umbilical cord acid-base studies. *Am J. Obstet. Gynecol.* 177:274-282.
  57. Jones J. I. and Clemmons D. R. 1995. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr. Rev.* 16(1):3-25.
  58. Jubiz W. 1996. Endocrinología clínica. 3a. ed. México: Manual Moderno. pp. 13-25.
  59. Kelley R. L., Jungst S. B., Spencer T. E., Owsley W. F., Rahe C. H. and Mulvaney D. R. 1995. Maternal treatment with somatotropin alters embryonic development and early postnatal growth of pigs. *Domest. Anim. Endocrinol.* 12:83-94.
  60. Kind K. L., Owens J. A., Robinson J. S., Quinn K. J., Grant P. A., Walton P. E., Gilmour R. S., and Owens P. C. 1995. Effect of restriction of placental growth on expression of IGFs in fetal sheep: relationship to

- fetal growth, circulating IGF's and binding proteins J. Endocrinol. 146: 23-34.
61. Kong W., Philipps A. F., Dvorak B., Anderson G. G., Lake M. and Koldovsky O. 1995. Presence of insulin-like growth factor I but absence of the binding proteins in the bile of rats. *Am. J. Physiol.* 268:R266-R271.
  62. Kuhn G., Kanitz E., Tuchscherer M., Nürberg G., Hartung M., Ender K. and Rehfeldt C. 2004. Growth and carcass quality of offspring in response to porcine somatotropin (pST) treatment of sows during early pregnancy. *Livest. Prod. Sci.* 85:103-112.
  63. Langford K., Nicolaidis K. and Miell J. P. 1998. Maternal and fetal insulin-like growth factors and their binding proteins in the second and third trimesters of human pregnancy. *Hum. Reprod.* 13:1389-1393.
  64. Liu Jeh-Ping, Julie B., Archibald S. P., Elizabeth J. R. and Argiris E. 1993. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulinlike growth factor I (lgt-1) and type 1 IGF receptor (Igf1r). *Cell.* 75: 59-72.
  65. Liu H., Evans P. C. and Gluckman P. D. 1994. Maternal insulin-like growth factor-I infusion alters fetoplacental carbohydrate and protein metabolism in pregnant sheep. *Endocrinol.* 135:895-900.
  66. Lucia T., Correa M. N., Deschamps J. C., Bianchi I., Donin M., Machado A. C., Meincke W. and Matheus J. E. M. 2002. Risk factors for stillbirths in two swine farms in the south of Brazil. *Prev. Vet. Med.* 53: 285-292.
  67. Magee B. A., Shooter G. K., Wallace J. C. and Francis G. L. 1999. Insulin-like growth factor 1 and its binding proteins: a study of the binding interface using B-domain analogues. *Biochem.* 38(48):15863-70.
  68. Martina N. A., Kim E., Chitkara U., Wathen N. C., Chard T. and Giudice L. C. 1997. Gestational age dependent expression of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) phosphoisoforms in human extraembryonic cavities, maternal serum, and decidua suggests decidua as the primary source of IGFBP-1 in these fluids during early pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82:1894-1898.
  69. Maynard L., Loosli J., Hintz H. y Warner R. 1989. *Nutrición animal.* 4<sup>ta</sup> ed. México: McGraw-Hill. pp. 49-55.

70. Mota-Rojas D. y Ramírez-Necoechea. 1996. Los lechones nacidos muertos representan perdidas económicas para el porcicultor. *Agro. Mex.* 18:2-6.
71. Mota-Rojas D., Martínez-Burnes J., Alonso S.M., Lopez M. A., Ramirez N. R., Trujillo O.M.E., de la Cruz N. D., Garcia C. A. and Gallegos S. R. 2002a. Meconium aspiration syndrome, a common pathology between newborn infants and piglets. 17<sup>th</sup> international Pig Veterinary Society (IPVS) Congr. Proc. June 2-5. Iowa, USA. p. 300.
72. Mota-Rojas D., Martínez-Burnes J., Trujillo-Ortega M. E., Alonso-Spilsbury M., Ramírez-Necoechea R., and Lopez-Mayagoitia A. 2002c. Effect of oxytocin treatment in sows on umbilical cord morphology and meconium staining and neonatal mortality of piglets. *Am. J. Vet. Res.* 63 (11):1571-1574.
73. Mota-Rojas D., Martínez-Burnes J., Trujillo-Ortega M. E., Lopez A., Rosales A. M., Ramirez R., Orozco R. H., Merino A. and Alonso-Spilsbury M. 2004. Uterine and fetal asphyxia monitoring in parturient sows treated with oxytocin. *Anim. Reprod. Sci.* 86:131-141.
74. Mota-Rojas D., Orozco-Gregorio H., Alonso-Spilsbury M., Villanueva-García D., Martínez-Burnes J., López-Mayagoitia A., Gonzalez-Lozano M., Trujillo-Ortega M. E., Ramírez-Necoechea R. 2006a. Asfisia perinatal en el bebé y neonato porcino. En: *Perinatología animal: Enfoques clínicos y experimentales*. Mota-Rojas D., Nava-Ocampo A. Villanueva-García D. and Alonso-Spilsbury M. México: B.M Editores pp. 293-314.
75. Mota-Rojas D., Martínez-Burnes J., Alonso-Spilsbury M.L., Lopez A., Ramírez-Necoechea R., Trujillo-Ortega M.E., Medina-Hernandez F.J. and Loredó-Osti J. 2006. Meconium staining of the skin and meconium aspiration in porcine intrapartum stillbirths. *Livestock Sci.* 102 (1):155-162.
76. Murphy J. D., Vawter G. F. and Reid L. M. 1984 Pulmonary vascular disease in fatal meconium aspiration. *J. Pediatr.* 104:758-762

77. Myatt L. 2006. Placental adaptative responses and fetal programming. *J. Physiol.* 572:25-30.
78. Nonoshita L. D., Wathen N. C., Dsupin B. A., Chard T. and Giudice L. C. 1994. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins (IGFBPs), and proteolyzed IGFBP- 3 in embryonic cavities in early human pregnancy: their potential relevance to maternal-embryonic and fetal interactions. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79(5):1249-1255.
79. Olmos-Hernández A. 2006. Caracterización del patrón del comportamiento uterino y fetal a través del monitoreo electrónico en cerdas periparturientas en dos sistemas de alojamiento, y su efecto sobre la viabilidad y grado de asfixia del neonato. Tesis de Maestría. FMVZ. UNAM. pp. 58-70.
80. Orozco H., Mota-Rojas D., Hernandez-Gonzalez R., Alonso-Spilsbury M., Nava-Ocampo, Trujillo-Ortega M. E., Velásquez-Armenta Y., Olmos A., Ramirez-Necoechea R. and Villanueva-Garcia D. 2007. Importance of blood gas measurements in perinatal asphyxia and alternatives to restore the acid base balance status to improve the newborn performance. *Am. J. Biotech. Biochem.* 3 (3):131-140.
81. Osorio M., Torres J., Moya F., Pezzullo J., Salafia C., Baxter R., Schwander J. and Fant M. 1996. Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins-1, -2, and -3 in newborn serum: relationships to fetoplacental growth at term. *Early Hum. Dev.* 46:15-26.
82. Phibbs R. H. 1994. Bases fisiológicas para la reanimación. En: Cuidados intensivos neonatales. Sola A., Urman J.(Eds.). Científica Americana. pp. 16-18.
83. Pollack R. N. 1997. Fetal growth in diabetic pregnancy. *J. Clin. Obstet. Gynecol.* 40(4): pp. 779-784.
84. Randall G.C.B 1972b. Observations on parturition in the sow II. Factors influencing stillbirth and perinatal mortality. *Vet. Rec.* 90:183-186.
85. Rechler M. M. and Nissley S. P. 1985. The nature and regulation of the receptors for insulinlike growth factors. *Ann. Rev. Physiol.* 47:425-442.

86. Redmer D. A., Wallace J. M. and Reynolds L. P. 2004. Effect of nutrient intake during pregnancy on fetal and placental growth and vascular development. *Dom. Anim. Endocrinol.* 27:199-217.
87. Rehfeldt C., Fiedler I., Weikard R., Kanitz E. and Ender K. 1993. Is it possible to increase skeletal muscle fibre in utero? *Biosci. Res.* 13:213-220.
88. Rehfeldt C., Kuhn G., Nürnberg G., Kanitz E., Schneider F., Beyer M., Nürnberg K. and Ender K. 2001. Effects of exogenous somatotropin during early gestation on maternal performance, fetal growth and compositional traits in pigs. *J. Anim. Sci.* 79:1789-1799.
89. Rehfeldt C., Nissen P.M., Kuhn G., Vestergaard M., Ender K. and Oksbjerg N. 2004. Effects of maternal nutrition and porcine growth hormone (pGH) treatment during gestation on endocrine and metabolic factors in sows, fetuses and pigs, skeletal muscle development, and postnatal growth. *Domest. Anim. Endocrinol.* 27:267-85.
90. Ren J., Samson W. K. and Sowers J. R. 1999. Insulin-like growth factor I as a cardiac hormone: physiological and pathophysiological implications in heart disease. *J. Mol. Cell Cardiol.* 31(11):2049-61.
91. Reynolds L. P. and Redmer D. A. 1995. Utero-placental vascular development and placental function. *J. Anim. Sci.* 73:1839-51.
92. Riley R. and Johnson J. W. 1993. Collecting and analyzing cord blood gases. *Clin. Obstet. Gynecol.* 36:13-23.
93. Rinderknecht E. and Humbel R. E. 1978. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J. Biol. Chem.* 253(8):2769-2776.
94. Rinderknecht E. and Humbel R. E. 1978. Primary structure of human insulin-like growth factor II. *FEBS Lett.* 89(2):283-286.
95. Roberts C. T., Sohlstrom A., Kind K. L., Karl R. A., Khong T. Y., Robinson J. S., Owens P.C. and Owens J. A. 2001. Maternal food restriction reduces the exchange surface area and increases the barrier thickness of the placenta in the guinea-pig. *Placenta* 22:177-185.
96. Russo V. C., Bach L. A., Fosang A. J., Baker N. L. and Werther G. A. 1997. Insulin-like growth factor binding protein-2 binds to cell surface proteoglycans in the rat brain olfactory bulb. *Endocrinology.* 138: 4858-4867.
97. Sánchez-Aparicio, P. 2006. Uso de sildenafil en cobayas gestantes y su efecto sobre el crecimiento uterino, desarrollo fetal y tolerancia a la

- asfixia en neonatos evaluada a través de gasometría sanguínea. Tesis de Maestría. México: FMVZ. UNAM. pp. 14-53.
98. Schneider F., Kanitz E., Gerrad D. E., Kuhn G., Brüssow K. P., Nürnberg K., Fiedler I., Nürnberg G., Ender K. and Rehfeldt C. 2002. Administration of recombinant porcine somatotropin (rpST) changes hormone and metabolic status during early pregnancy. *Dom. Anim. Endocrinol.* 23:455-474.
  99. Senger P. L. 1999. Pathways to pregnancy and parturition. 2 ed. USA: Eds. Current Conceptions. pp. 352-405.
  100. Sibley C. P., Coan P. M., Ferguson-Smith A. C., Dean W., Hughes J., Smith P., Reik W., Burton G. J., Fowden A. L. and Constancia M. 2004. Placental-specific insulin-like growth factor 2 (Igf2) regulates the diffusional exchange characteristics of the mouse placenta. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101 pp. 8204-8208.
  101. Sibley C., Turner M. A., Cetin I., Ayuk P., Boyd R., D'Souza S. W., Glazier J. D., Greenwood S. L., Jansson T. and Powell T. 2005. Placental phenotypes of intrauterine growth. *Ped. Res.* 58:827-832.
  102. Smith W. J., Jeong-Nam T., Underwood L. E., Busby W. H., Celnicker A., Clemmons D. R. 1993. Use of insulin-like growth factor-binding protein-2 (IGFBP-2), IGFBP-3 and IGF-I for assessing growth hormone status in short children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 77(5):1294-1298.
  103. Smith W. J., Underwood L. E. and Clemmons D. R. 1995. Effects of caloric or protein restriction on insulin-like growth factor- I (IGF-I) and IGF-binding proteins in children and adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80:443 - 449.
  104. Spencer J. A., Chang T.C., Jones J., Robson S.C and Preece M. A. 1995. Third trimester fetal growth and umbilical venous blood concentrations of IGF-1, IGFBP-1, and growth hormone at term. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 73:F87-90.
  105. Sprecher D. J., Leman A. D., Dziuk P. D., Cropper M. and DeDecker M. 1974. Causes and control of swine stillbirths. *JAVMA.* 165: 698-701.
  106. Sterle J. A., Cantley T. C., Lamberson W. R., Lucy M. C., Gerrard D. E., Matteri R. L. and Day B. N. 1995. Effects of recombinant porcine somatotropin on placental size, fetal growth, and IGF-I and IGF-II concentrations in pigs. *J. Anim. Sci.* 73:2980-2985.



107. Sterle J. A., Cantley T. C., Matteri R. L., Carroll J. A., Lucy M. C. and W. R. 2003. Effect of recombinant porcine somatotropin on fetal and placental growth in gilts with reduce uterine capacity. *J. Anim. Sci.* 81:765-771.
108. Styne D. G. 1997. Basic and clinical endocrinology. 5th ed. Greenspan F.S., Strewler G.J., (Eds.) USA: Appleton & Lange. pp. 157-181.
109. Sykes G. S., Johnson P. and Ashworth J. 1982. Fetal do Apgar score indicate asphyxia. *Lancet.* 1:494-496.
110. Tartaglia L. A., Dembski M., Weng X., Deng N., Culpepper J., Devos R., Grayson J. R., Campfield L. A., Clark F.T., Deeds J., Muir C., Sanker S., Moriarty A., Moore K. J., Smutko J. S., Mays G. G., Woolf E. A., Monroe C. A. and Tepper R. I. 1995. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell.* 83:1263-71.
111. Thissen J. P., Ketelslegers J. M. and Underwood L. E. 1994. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr. Rev.* 15(1):80-95.
112. Tovar A. R., Halhali A. and Torres N. 1999. Effect of nutritional rehabilitation of undernourished rats on serum insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding proteins. *Rev. Invest. Clin.* 51: 99-106.
113. Tracey S. R., Stevenson K. R., and Wathes D. C. 1997. Alterations in the expression of the insulin-like growth factor system during early placental development in the ewe. *Endocrinol.* 138:886-897.
114. Trujillo-Ortega M. E., M. R. Bárcena M. R. y Martínez V. 2006. Utilización de la somatotropina porcina recombinante en la porcicultura, FMVZ UNAM, Rancho La joya Puebla.
115. Trujillo-Ortega M. E., Mota-Rojas D., Hernández-González R., Velázquez-Armenta Y., Nava-Ocampo A., Ramírez-Necoechea R. and Alonso-Spilsbury M. 2006. Obstetric and neonatal outcome to recombinant somatotropin administered in the last third of pregnancy to first-time pregnant sows. *J. of Endocrinol.* 189:575-582.
116. Unterman T. G., Simmons R. A., Glick R. P. and Ogata E. S. 1993. Circulating levels of insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-II, and IGF binding proteins in the small for gestational age fetal rat. *Endocrinology.* 132: 327-336.
117. Verhaeghe J., Bougoussa M., Van Herck E., de Zegher F., Hennen G. and Igout A. 2000. Placental growth hormone and IGF-I in a pregnant woman with Pit-1 deficiency. *Clin. Endocrinol.* 53 (5): 645-647.

118. Villanueva-García D., Mota-Rojas D., Hernández-González R., Sánchez-Aparicio P., Alonso-Spilsbury M., Trujillo-Ortega M.E., Necochea R.R. and Nava-Ocampo A. 2007. A systematic review of experimental and clinical studies of sildenafil citrate for intrauterine growth restriction and pre-term labour. *J. Obstet. Gynaecol.* 27(3):255-259.
119. Ward J. W., Wooding F.P.B and Fowden A. 2004. Ovine feto-placental metabolism. *J. Physiol.* 554:529–541.
120. Wang H. S., Lim J., English J., Irvine L. and Chard T. 1996. The concentration of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-1 in human umbilical cord serum at delivery: relation to fetal weight. *J. Endocrinol.* 129: 459-464.
121. Wang S. N., Lapage J. and Hirschberg R. 1999. Glomerular ultrafiltration of IGF-I may contribute to increased renal sodium retention in diabetic nephropathy. *J. Lab. Clin. Med.* 134(2):154-162.
122. Wathen N. C., Egembah S., Campbell D. J., Farkas A. and Chard T. 1993. Levels of insulin-like growth factor-binding protein-1 increase rapidly in amniotic fluid from 11 to 16 weeks of pregnancy. *J. Endocrinol.* 137:R1-4.
123. Werner H., Adamo M., Roberts C. T. and Leroith D. 1994. Molecular and cellular aspects of insulin-like growth factor action. *Vitam. Horm.* 48:1-39.
124. Westage J. A., Bennet L., Brabyn C., Williams E. and Gunn A. J. 2001. St waveform changes repeated umbilical cord oclussions in near-term fetal sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 184:743-751.
125. Westwood M., Gibson J. M., Davies A. J., Young R. J. and White A. 1994. The phosphorylation pattern of insulin-like growth factor-binding protein-1 in normal plasma is different from that in amniotic fluid and changes during pregnancy. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 79: 1735-1741.
126. Whittle W. L., Patel F. A., Alfaidy N., Holloway A. C., Fraser M., Gyomovey S., Lye S. J., Gibb W. and Challis J.R.G. 2001. Glucocorticoid regulation of human and ovine parturition: the relationship between al

- hypothalamic-pituitary adrenal axis activation and intrauterine prostaglandin production. *Biol. Reprod.* 64:1019–1032.
127. Woodall S. M., Breier B. H., Johnston B. M., and Gluckman P. D. 1996. A model of intrauterine growth retardation caused by chronic maternal undernutrition in the rat: effects on the somatotrophic axis and postnatal growth. *J. Endocrinol.* 150:231-242.
128. Wood T. L., Brown A. L., Rechler M. M., and Pintar J. E. 1990. The expression pattern of an insulin-like growth factor (IGF)-binding protein gene is distinct from IGF-II in the midgestational rat embryo. *Mol. Endocrinol.* Aug. 4:1257 - 1263.
129. Yu J., Iwashita M., Kudo Y. and Takeda Y. 1998. Phosphorylated insulinlike growth factor (IGF)-binding protein-1 (IGFBP-1) inhibits while non phosphorylated IGFBP-1 stimulates IGF-I-induced amino acid uptake by cultured trophoblast cells. *Growth Horm. IGF Res.* 8:65-70.
130. Zhang J., Patel J.M. and Block E.R. 1998. Hypoxia-specific upregulation of calpain activity and gene expression in pulmonary artery endothelial cells. *Am J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 275:L461-L468.
131. Zaleski H. M. and Hacker R. R. 1993a. Effect of oxygen and neostigmine on stillbirth and pig viability. *Anim. Sci.* 71:298-305.
132. Zaleski H. M. and Hacker R. R. 1993b. Variables related to the progress of parturition and probability of stillbirth in swine. *J. Can. Vet.* 34:109-113.