



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

## MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA PRODUCCIÓN Y DE LA SALUD ANIMAL

### VALORACIÓN DEL RESTABLECIMIENTO METABÓLICO Y ÁCIDO-BASE POR EFECTO DEL USO DE CAFEÍNA EN NEONATOS PORCINOS CON ASFIXIA PERINATAL

#### TESIS

Que para obtener el grado de:

**MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**DAN JAFHET BOLAÑOS LÓPEZ**

**Tutor:**

Dra. María Elena Trujillo Ortega

**Comité Tutorial:**

M en C. Héctor Oscar Orozco Gregorio  
Dr. Daniel Mota Rojas

México, D.F.

Mayo, 2010.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**La Maestría en Ciencias de la Producción y de la Salud Animal de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México (FMVZ-UNAM), pertenece al Padrón de Posgrados de Excelencia del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT). El autor fue becario de dicho Consejo con número de registro 254652.**

## **ASESORES DE TESIS**

### **Dr. Daniel Mota Rojas**

Investigador del Departamento de Producción Agrícola y Animal  
de la Universidad Autónoma Metropolitana, Xochimilco  
Área: Ecodesarrollo de la Producción Animal  
Laboratorio de Etología y Producción Porcina  
Universidad Autónoma Metropolitana  
México, Distrito Federal.

### **Dra. María Elena Trujillo Ortega**

Secretaria General de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia  
de la Universidad Nacional Autónoma de México.  
Profesora Investigadora  
Línea de investigación: Producción porcina.  
Universidad Nacional Autónoma de México  
México, Distrito Federal.

### **M en C. Héctor Oscar Orozco Gregorio**

Investigador del Departamento de Producción Agrícola y Animal  
de la Universidad Autónoma Metropolitana, Xochimilco  
Área: Ecodesarrollo de la Producción Animal  
Laboratorio de Etología y Producción Porcina  
Universidad Autónoma Metropolitana  
México, Distrito Federal.

## HONORABLE JURADO DE EXAMEN:

**Presidente:** M. en C. Enrique Núñez Hernández

Jefe del Departamento de Medicina y Zootecnia de Equinos,  
Anestesiología y Farmacología Clínica  
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia  
Universidad Nacional Autónoma de México  
México, Distrito Federal.

**Secretario:** Dra. María Elena Trujillo Ortega

Secretaria General de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia  
de la Universidad Nacional Autónoma de México.  
Profesora Investigadora  
Línea de investigación: Producción porcina.  
Universidad Nacional Autónoma de México  
México, Distrito Federal.

**Vocal:** Dra. María de Lourdes Alonso Spilsbury

Profesora Investigadora  
Cuerpo Académico Etología, Producción Porcina y Fauna Silvestre  
Departamento de Producción Agrícola y Animal  
Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco  
México, Distrito Federal.

**Suplente:** M. en C. Marcelino Becerril Herrera

Profesor Investigador  
Línea de Investigación: Producción Pecuaria Integral  
Escuela de Ingeniería Agrohidráulica, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla  
Teziutlán, Puebla. México

**Suplente:** Dra. Sara del Carmen Caballero Chacón

Jefa de Departamento de Fisiología y Farmacología  
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia  
Universidad Nacional Autónoma de México  
México, Distrito Federal.

## DEDICATORIA

## AGRADECIMIENTOS

- A mis padres **Martha** y **Raymundo**, por su gran apoyo moral, por depositar en mí: esperanza, perseverancia, honestidad e integridad, y sobretodo por inculcar el amor por la docencia y la investigación.
- A mi amado hermano **Marath**, por regalarme tiempos de alegría, reflexión y conciencia social, “por que cuando todo está perdido sólo queda molestar”.
- A mi familia, a **Sofía, Susana, Maria Re, Simonei, Blanca, Aldo, Glenn** y **Magdaleno**, por su amor, apoyo moral y tiempos de calidad.
- A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, por permitirme desarrollarme y madurar en tan bellas y cálidas instalaciones, por arraigar en mí la pasión a la investigación y el amor por mi país.
- A la **Universidad Autónoma Metropolitana**, que gracias a sus fundamentos científicos he podido consolidar y concretar un paso más en mi vida profesional, a cada uno de los egresados de ésta Casa Abierta al Tiempo que estuvieron cerca del desarrollo de este proyecto.
- A mis asesores, **Maria Elena Trujillo Ortega**, por su cálido trato y ejemplo de trabajo y compromiso; a **Héctor Orozco Gregorio** por ser una gran apoyo en el desarrollo de este proyecto y por ser un gran amigo; y a **Daniel Mota Rojas** por darme el ejemplo de integridad, honestidad, perseverancia, confidencialidad, trabajo, responsabilidad y compromiso.
- Al Pueblo de México por financiar la beca CONACYT para la realización de este proyecto.
- A Dios, por haberme permitido iniciar, permanecer y terminar este proyecto, a ÉL, a quien le debo todo.
- *Y por último, a los que siempre voy a recordar y amar, mi más grande motivo de vida, a esa innumerable lista de más de **100 amigos**, ustedes mis hermanos y hermanas, universitarios y amigos de confianza, ustedes que me enseñaron mas de mil matices, ustedes con los que compartí: amistad, felicidad, conocimiento, aprendizaje, investigación, confidencialidad, consejo, camaradería, alegría, quebranto, llanto, reflexión, corrección y gozo, a ustedes que con su presencia y amor me dieron motivos para creer que todo es posible.*

## RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue valorar el efecto de la administración de 35 mg de cafeína en los cambios hemodinámicos del neonato porcino con evidencia de asfixia perinatal de acuerdo a su peso al nacimiento. Se utilizaron 152 lechones hipóxicos, que se dividieron en cuatro grupos de acuerdo al peso al nacimiento: **[1]** Bajo peso (BP; n=34), **[2]** Bajo peso con cafeína (BPC; n=39), **[3]** alto peso (AP; n=40) y **[4]** alto peso con cafeína (APC; n=39). Al momento del nacimiento y a las 24 horas posteriores a este, se midió la temperatura corporal y los siguientes parámetros sanguíneos: glucosa, lactato, pH, colesterol y triglicéridos. Para cada lechón de cada grupo se les administró por vía oral una cápsula al nacimiento y una cada 24 horas durante 5 días [BP y AP (cápsula placebo); BPC y APC (cápsula cafeína con 35 mg)]. Además se midió la ganancia diaria de peso (GDP) y el peso ganado total (PGT) a los 8 días de edad. Los lechones de BPC mostraron parámetros sanguíneos a las 24 horas post-nacimiento que repercutieron en su desarrollo productivo en comparación con los demás grupos; la glucosa y la temperatura corporal disminuyeron significativamente ( $P<0.05$ ), mientras que el lactato aumentó significativamente ( $P<0.05$ ) y aunque el pH aumentó ligeramente de forma significativa ( $P<0.05$ ), fue un signo que caracterizó a los lechones de este grupo con una acidosis respiratoria producto de una asfixia perinatal prolongada. Para el caso de los lechones de APC, el efecto que produjo la dosis de cafeína empleada, optimizó los parámetros antes mencionados, incluso mejoró el desempeño productivo: la glucosa, los triglicéridos, la temperatura corporal ( $P<0.05$ ) y el pH ( $P<0.05$ ) aumentaron significativamente 24 h después, en comparación a los parámetros medidos al nacimiento y en comparación a los demás grupos durante el desarrollo del experimento. La GDP, PGT y peso a los 8 días de edad, el grupo APC mostró un mejor desempeño en los pesos con marcadas diferencias significativas ( $P<0.05$ ), en cambio los lechones de BPC tuvieron bajos GDP, peso ganado y peso a los 8 días en comparación con los demás grupos. La presencia de lechones muertos en BPC y BP fueron de 14 (35.8%) y 1 (2.9%), respectivamente, mientras que

para AP y APC no se registraron decesos. En conclusión, la dosificación de 35 mg/Kg de cafeína mejora la vitalidad y por ende el desempeño productivo de los neonatos porcinos durante la primera semana de vida, cuando estos presentan al nacimiento un peso igual o mayor a 1000 g.

**Palabras claves:** Lechón, asfixia perinatal, cafeína, ganancia de peso.

## ABSTRACT

The aim of the present study was to assess the hemodynamic changes from pig neonates with perinatal asphyxia after the administration of caffeine in order to avoid ongoing apnea after intrapartum asphyxia and to try to increase low birthweight, piglet vitality and weight gain during their first week of life. A total of 152 asphyxiated piglets were classified in 4 groups according to their birthweight: [1] Low birthweight (LBW; n=34), [2] LBW with caffeine (LBWC; n=39), [3] High birthweight (HBW; n=40) and [4] HBW with caffeine (HBWC; n=39). At birth and 24h of life body temperature and the following blood profiles were measured: glucose, lactate, pH, cholesterol and triglycerides. For all groups piglets were orally administered one gelatin capsule at birth and every 24h during 5 days [LBW and HBW (placebo groups a gelatin capsule); LBWC and HBWC (treatment groups, a gelatin capsule with caffeine's powder, 35 mg)]. In addition, daily weight gain (DWG) and the total weight gain (TWG) were monitored until eight postnatal days. The LBWC group showed significant blood variable differences at postnatal 24h in the production performance compared with the other three groups, glucose and body temperature decreased significantly ( $P<0.05$ ), whereas lactate increased significantly ( $P<0.05$ ) and although pH increased slightly but significantly ( $P<0.05$ ) this sign characterized piglets from this group showing respiratory acidosis from prolonged perinatal asphyxia. The HBWC group showed an improved performance compared to the other groups, DWG, TWG and weight at 8 days age were significantly higher ( $P<0.05$ ); for these variables, the worst productive performance was observed in the LBWC piglets. In addition, piglets from the HBWC group had better vitality scores and haemodynamic changes: glucose, triglycerides, body temperature ( $P<0.05$ ) and pH ( $P<0.05$ ) were significantly higher compared to the variables measured at birth and with the other groups during the course of the experiment. In conclusion, the administration of 35 mg/kg caffeine powder improved the vitality and productive performance during the first week of life in low birthweight  $\geq 1000$ g piglets.

**Keywords:** piglet, birthweight, caffeine, perinatal asphyxia, weight.

# ÍNDICE GENERAL

	Página
<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>II. REVISIÓN DE LITERATURA.....</b>	<b>3</b>
1. El parto de la cerda: cambios físicos y hormonales.....	3
2. Factores predisponentes a la asfixia perinatal.....	5
2.1. <i>Efecto de las prostaglandinas en el bienestar del neonato porcino</i> .....	5
2.2. <i>Efecto de la oxitocina en la integridad del lechón al parto</i> .....	7
2.3. <i>Síndrome de Aspiración de Meconio (SAM)</i> .....	8
3. El lechón recién nacido y la asfixia perinatal.....	9
4. Farmacología de la cafeína.....	12
<b>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>14</b>
<b>IV. HIPÓTESIS.....</b>	<b>17</b>
<b>V. OBJETIVOS GENERAL.....</b>	<b>18</b>
<b>VI. OBJETIVO ESPECÍFICOS.....</b>	<b>18</b>
<b>VII. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>19</b>
7.1. Animales.....	19
7.2. Fármaco.....	19
7.3. Escala de vitalidad.....	19
7.4. Diseño del experimento.....	20
7.5. Muestreo Sanguíneo y Temperatura corporal.....	21
7.6. Análisis Estadístico.....	21
7.7. Modelo Matemático.....	22
<b>VIII. RESULTADOS.....</b>	<b>23</b>
<b>IX. DISCUSIÓN.....</b>	<b>26</b>
<b>X. CONCLUSIONES.....</b>	<b>32</b>
<b>XI. ANEXO FOTOGRÁFICO.....</b>	<b>34</b>
<b>XII. REFERENCIAS.....</b>	<b>36</b>
<b>XIII. APÉNDICE: DIAGRAMAS, CUADROS Y FIGURAS.....</b>	<b>42</b>

## ÍNDICE DE DIAGRAMAS

---

	Página
<b>Diagrama 1.</b> Farmacocinética y efectos adversos del uso de cafeína en neonatos.	[42]

## ÍNDICE DE CUADROS

---

	Página
<b>Cuadro 1.</b> Escala de vitalidad aplicada a lechones.	[43]
<b>Cuadro 2.</b> Distribución de los lechones en los diferentes grupos. Todos los lechones incluidos en el estudio reprobaron la escala de vitalidad al nacimiento.	[43]
<b>Cuadro 3.</b> Comparación de los parámetros sanguíneos (media y error estándar) en lechones que reprobaron la escala de vitalidad al nacimiento. Los lechones se clasificaron como: bajo peso sin cafeína (BP), bajo peso con cafeína (BPC), alto peso sin cafeína (AP) y alto peso con cafeína (APC).	[44]
<b>Cuadro 4.</b> Comparación de los parámetros sanguíneos en lechones que reprobaron la escala de vitalidad a las 24 h posnacimiento. Los lechones se clasificaron como: bajo peso sin cafeína (BP), bajo peso con cafeína (BPC), alto peso sin cafeína (AP) y alto peso con cafeína (APC).	[44]
<b>Cuadro 5.</b> Comparación del número de LV (Lechones Vivos) y LM (Lechones Muertos) por grupo durante el experimento distribuidos por sexo.	[45]
<b>Cuadro 6.</b> Parámetros sanguíneos (media y error estándar) en lechones que aprobaron la escala de vitalidad al nacimiento con una calificación de entre 6 a 10.	[45]
<b>Cuadro 7.</b> Concentraciones sanguíneas de Lactato y Glucosa (media y error estándar) de lechones que reprobaron la escala de vitalidad al nacimiento expresado en mg/dL y mmol/L al nacimiento y a las 24 horas de vida. Los lechones se clasificaron como: bajo peso sin cafeína (BP), bajo peso con cafeína (BPC), alto peso sin cafeína (AP) y alto peso con cafeína (APC).	[46]

---

## ÍNDICE DE FIGURAS

---

	Página
<b>Figura 1.</b> Diseño y seguimiento del experimento	[47]
<b>Figura 2.</b> Comparación de los parámetros sanguíneos de pH (Mediana y error estándar) y Lactato (Media y error estándar) medidas al nacimiento en lechones recién nacidos que reprobaron la escala de vitalidad y que fueron tratados con cafeína. Los lechones se clasificaron como: bajo peso sin cafeína (BP), bajo peso con cafeína (BPC), alto peso sin cafeína (AP) y alto peso con cafeína (APC).	[48]
<b>Figura 3.</b> Comparación de los parámetros sanguíneos pH y Lactato (medidas a las 24 horas en lechones que reprobaron la escala de vitalidad y que fueron tratados con cafeína. Los lechones se clasificaron como: bajo peso sin cafeína (BP), bajo peso con cafeína (BPC), alto peso sin cafeína (AP) y alto peso con cafeína (APC).	[49]
<b>Figura 4.</b> Comparación del Peso Ganado Total (PGT) y el Peso Total durante los primero 8d de edad en los cuatro grupos de lechones con calificación de la vitalidad reprobada. Los lechones se clasificaron como bajo peso sin cafeína (BP), bajo peso con cafeína (BPC), alto peso sin cafeína (AP) y alto peso con cafeína (APC).	[50]
<b>Figura 5.</b> Comparación de la GDP de los cuatro grupos experimentales durante la primera semana de vida. Los lechones se clasificaron como bajo peso sin cafeína (BP), bajo peso con cafeína (BPC), alto peso sin cafeína (AP) y alto peso con cafeína (APC).	[51]

---

# I. INTRODUCCIÓN

La mortalidad en los lechones durante los primeros tres días de vida sigue siendo un problema para las granjas porcinas de producción intensiva (Tuchscherer et al., 2000), con una tasa de mortalidad que varía entre 10 y 20% (Spicer et al., 1986), dependiendo del sistema de alojamiento (Mota *et al.*, 2005a, 2006; Olmos *et al.*, 2008). Randall (1973) reporta el 40% de las muertes pre-destete ocurren al nacimiento y en el primer día de vida del lechón, de estas, en muchos casos del 10 al 15% corresponde a los lechones nacidos muertos (Herpin, et al. 2001), resultado generalmente de un proceso de asfixia perinatal (Foto 1A) (Randall, 1971), la cual es considerada como la principal causa de mortinatos en cerdos (Foto 1B) (Alonso *et al.* 2005).

En el parto de una cerda se pueden presentar un porcentaje de lechones nacidos muertos, éste porcentaje se estima en un 6% y algunos lechones vivos tienen una menor viabilidad (Randall, 1972a). Esto se debe principalmente a una hipoxia durante el parto prolongado, como lo muestra la estrecha relación entre el grado de viabilidad al nacer y la magnitud de la hipoxia sufrida por los lechones durante el parto (Zaleski y Hacker, 1993). Todos estos factores originan un menor consumo de calostro, un inadecuado estado de protección inmunológica y una disminución de la temperatura corporal (Mota *et al.*, 2002). Una reducción en el peso del lechón al nacimiento significa un incremento en el riesgo de una tasa elevada de mortalidad al pre destete (Alonso *et al.*, 2005, 2007) con su consecuente compromiso en la vitalidad neonatal (Mota *et al.*, 2002).

Aunado a lo antes mencionado,

Por otro lado, en medicina humana en el área de neonatología, el tratamiento farmacológico de primera elección para el tratamiento de la apnea del neonato prematuro, se lleva a cabo con metilxantinas: aminofilina, teofilina y cafeína, los cuales son antagonistas inhibidores no específicos de receptores de adenosina

(Millar y Schmidt, 2004). En este sentido, la respiración periódica en neonatos es usualmente un proceso de tipo benigno, sin embargo, cuando la pausa respiratoria es mayor de 20 segundos, es llamada apnea (Rigatto, 1986 y 1988).

Las metilxantinas disminuyen la frecuencia de la apnea, y la necesidad de la ventilación mecánica durante los primeros siete días de tratamiento (Schmidt, 2005). El rango de administración terapéutica de este fármaco en la apnea neonatal es de 5 a 20 mg/Kg, aunque recientemente se han propuesto dosis de 30 a 35 mg/Kg (Lee *et al.*, 2002). No obstante, en la literatura científica de medicina veterinaria, se observa una ausencia de metodologías orientadas en el restablecimiento de neonatos porcinos con evidencias de asfixia intraparto y posteriormente mejorar la vitalidad del recién nacido porcino. Por tal motivo, el objetivo de esta investigación fue valorar el efecto de la administración de 35 mg/Kg de cafeína en el neonato porcino para el restablecimiento metabólico como resultado de un proceso de asfixia intraparto prolongado.

## **II. REVISIÓN DE LITERATURA**

### **1. El parto de la cerda: cambios físicos y hormonales**

La gestación de la cerda tiene un periodo de 112 a 116 días. La progesterona en el cuerpo lúteo mantiene la preñez durante toda la gestación; se requieren aproximadamente de 4 a 6 cuerpos lúteos para la producción de suficiente progesterona para mantener la gestación tardía. El mantenimiento y término de la gestación son regulados por cambios en las concentraciones hormonales sanguíneas, tanto de la madre como de los productos que permiten que ocurran ambos procesos. El parto o trabajo de parto se define como un proceso fisiológico y el útero preñado expulsa su(s) producto(s) hacia el exterior. El parto es un evento complejo y estresante, y para que ocurra es necesario un sin número de cambios, tanto en la madre como en el feto. Estos cambios son básicamente eventos endócrinos que desencadenan transformaciones de tipo morfológico (Maul *et al.*, 2003). En pocas horas la madre cursa por diferentes eventos, cambios hormonales, dilatación cervical, contracciones uterinas, correcta posición de los fetos en el canal cérvico-uterino y expulsión de los mismos, así como la separación y expulsión de la placenta (Taverne, 1992; van Rens y van der Lende, 2004). El progreso del parto representa un gran impacto en la supervivencia de los recién nacidos.

En especies domésticas como la rata, ratona, coneja, borrega, cabra, vaca, cerda y perra, se requiere la progesterona para mantener la gestación. Esta hormona es secretada en la circulación materna por el cuerpo lúteo de la gestación, y en especies como la yegua, la oveja y la mujer, la placenta toma este papel en diferentes momentos durante la gestación (Jenkin y Young, 2004). Cabe señalar que en la cerda, la progesterona producida en los cuerpos lúteos posteriormente a la cubrición, mantiene la gestación de la cerda hasta su término, jugando un papel esencial en diversos aspectos para conservar la preñez (Gordon, 1999). Las concentraciones elevadas de ésta hormona acumuladas durante la gestación,

contribuyen a favorecer la quiescencia del miometrio (Gimpi y Fahrenholz, 2001; Jenkin y Young, 2004), además disminuye la actividad eléctrica espontánea del miometrio, dando un menor número de uniones de hendidura entre las células musculares lisas e inhibiendo de la biosíntesis de prostaglandinas (Kniss e Iams, 1998).

Por otro lado, en el núcleo paraventricular del hipotálamo del feto, inicia la señal para que inicie el parto, en un inicio de las hidroxilasas esteroides cortico-suprarrenales se expresan hacia los 103 días de edad gestacional, esta activación inicial de la corteza suprarrenal fetal, puede considerarse como el primer paso fundamental en el inicio de la cascada endócrina del parto. Antolovich *et al.*, (1990), realizaron una prueba de origen hipotalámico de la señal del parto, y mostraron que la remoción quirúrgica del hipotálamo fetal prolonga la preñez e interrumpe la liberación de cortisol en el plasma fetal. Esta investigación reveló que es necesaria una conexión vascular intacta entre la neurohipófisis y el hipotálamo para el desarrollo normal del parto.

Aunado al aumento prematuro de cortisol fetal hacia la sangre del mismo, hay un incremento en la sensibilidad a la hormona adenocorticotropina (ACTH), dado como resultado del aumento del número de receptores de ACTH (Durand, 1979). Además, hay un aumento en la expresión de enzimas hidroxilasas esteroides P450, 17- $\alpha$ -hidroxilasa (P45017 $\alpha$ ) y 21-hidroxilasa (P450c21) corticosuprarrenales, estas enzimas incrementan antes del parto la síntesis a cortisol a partir del colesterol en la suprarrenal fetal (Myers y Nathanielsz, 1993). Esto indica que es necesaria una señal del feto para que se desencadene el parto.

Normalmente el parto de la cerda tiene una duración de 2 a 4 horas. Las cerdas primerizas pueden prolongar el parto de 1 hora a 1 hora y media; las cerdas más viejas entre 2 y 4 horas. Este periodo se prolonga si la cerda es molestada, ocasionándole estrés agudo, lo cual indica la inhibición de la secreción de

oxitocina mediada por opioides endógenos (endorfinas y encefalinas) (Lawrence *et al.*, 1994).

Algunos autores (Bäckström, 1973; Alonso, 1994) sugieren que el parto es más prolongado en cerdas confinadas que en cerdas alojadas en sistemas de pastoreo (Alonso *et al.*, 1998) o en corrales. Los partos prolongados han sido asociados con medios donde no hay estímulos físicos y hormonales que estimulen el parto, ocasionando desordenes en el comportamiento de la cerda (Lammers y de Lange, 1986), un aumento en la tasa de mortinatos y una predisposición a problemas de anoxia generando lechones más débiles (Randall, 1972b).

## **2. Factores predisponentes a la baja vitalidad del neonato porcino.**

### ***2.1. Efecto de las prostaglandinas sobre el bienestar del neonato porcino***

En las cerdas se utiliza la inducción del parto para predecir puntualmente el momento de la expulsión de los productos, permitiendo una mejor supervisión del proceso del parto (Stephens *et al.*, 1988), dando como resultado la reducción de la tasa de mortalidad de lechones al nacimiento. Hay una gran diversidad de fármacos y métodos utilizados para la inducción del parto en cerdas, en la década de los 80's se demostró que la administración de una dosis de prostaglandinas  $F_{2\alpha}$  o bien de alguno de sus análogos, proporcionan los resultados más efectivos (Einarsson, 1981; Holtz *et al.*, 1983; Diehl y Eargle, 1985; Martin *et al.*, 1985).

Algunas recomendaciones de los fabricantes de prostaglandinas  $F_{2\alpha}$  o de alguno de sus análogos, es administrar el fármaco 48 horas previas a la fecha estimada del parto. Ahora bien, el periodo de gestación en la cerda podía ubicarse desde el día 11 hasta el día 127 (Hansel y McEntee, 1977; Bosc *et al.*, 1981; Munro y Marriner, 1983), esta variación dificultaba la identificación del momento preciso del parto, además también se desconocía el momento adecuado para administrar las prostaglandinas sin causar efectos adversos en los lechones. Debido a esta

problemática, en algunas ocasiones las prostaglandinas eran administradas en una fase temprana respecto a la fecha probable del parto, y como consecuencia el peso al nacimiento de los lechones y su viabilidad se reducían (Stephens *et al.*, 1988). Un lechón al nacimiento pesa en promedio entre 1,322±208 y 1,578.4±177.8 gramos (Trujillo *et al.*, 2007) otros autores mencionan entre 1,410 y 1,420 gramos (Gadd, 2006). El bajo peso al nacimiento afecta de manera importante la supervivencia de los lechones (Chenault Y Webel, 1981). Cabe señalar que el peso de los fetos incrementa de manera exponencial conforme el periodo de gestación progresa, indicando que la ganancia de peso fetal es sumamente acelerada durante la última etapa de gestación, especialmente de día 100 al 114 de gestación (Wise *et al.*, 1997; Wu *et al.*, 1999; Leehouwers *et al.*, 2002; McPherson *et al.*, 2004). Sánchez *et al.*, (2008) reportó que en cerdas el efecto de 10 mg de PGF<sub>2</sub>α 48 horas previas a la fecha estimada de parto se presentan: bajo peso al nacimiento en lechones nacidos muertos y lechones nacidos con evidencia de clínica de hipoxia, aumento en la incidencia de lechones nacidos con hipoxia (LNH), y disminución de la vitalidad de estos lechones (Foto 1A). Adicionalmente se encontró hiperglucemia, lactoacidemia, bajo peso al nacimiento, y disminución del vigor del recién nacido en lechones nacidos normales.

De acuerdo al tiempo muerte, los mortinatos son de dos tipos: el Tipo 1: incluye aquellos fetos que se murieron durante el proceso de la gestación, generalmente por causa infecciosa y son muertes pre-parto. Los de Tipo 2: son animales que murieron durante el parto, por lo que se les conoce como muertos intra-parto y su muerte generalmente no es de tipo infeccioso (Mota *et al.*, 2002a),

Entre las causas no infecciosas de mortinatos tipo 2 destaca la duración del parto (Friend *et al.*, 1962; Wrathall, 1971; Randall, 1972b; Sprecher *et al.*, 1974; Fahmy y Flipot, 1981), y la ruptura del cordón umbilical (Curtis, 1974; Sprecher *et al.*, 1974; Mota *et al.*, 2002b). Se ha demostrado que cuando el parto se prolonga y dura de 6 a 8 horas, aumenta progresivamente la incidencia de mortinatos

(Randall, 1972ab; First y Bosc, 1979). La asfixia intrauterina durante el momento del parto es una de las causas más importantes de la mortalidad de lechones (Foto 1B) (Randall, 1972b; Edwards, 1977; Hughes, 1992; Mota y Ramírez, 1997).

## **2.2. Efecto de la oxitocina en la cerda al parto sobre la integridad del lechón recién nacido.**

La presencia de un cordón umbilical roto o dañado aumenta la posibilidad de que el lechón sea mortinato (Randall, 1972b; de Roth y Downie, 1976; Zaleski y Hacker, 1993), de igual forma la presencia de meconio en la piel y en el tracto respiratorio es un indicador de anoxia fetal en el cerdo (Randall, 1972b; Mota *et al.*, 2002b).

Para combatir la mortalidad intra-parto en las piaras de México y en el mundo, se ha utilizado el control farmacológico del parto con el uso de oxitócicos (Sprecher *et al.*, 1974; Pejsak, 1984). Los oxitócicos han solucionado parte del problema al acortar la duración del parto, al incrementarse la contractibilidad miometrial. Las contracciones uterinas disminuyen el flujo sanguíneo del útero y a su vez, el intercambio gaseoso a través de la placenta (Pernoll y Benson, 1988; Tucker y Haut, 1990). Estudios recientes han demostrado que los oxitócicos reducen efectivamente la duración de parto pero difícilmente reducen la mortalidad al nacimiento (Gilbert, 1999; Mota *et al.*, 2002b).

La oxitocina ha sido y es hoy, el fármaco más usado en todo el mundo para la inducción y control del parto (Mucio, 1996); no existen en la literatura protocolos de tratamientos con oxitócicos durante el parto, donde se determine la dosis, vía de administración y tiempo de aplicación sin que se comprometa la vida de los neonatos (Welp *et al.*, 1984; Straw *et al.*, 2000; Mota *et al.*, 2002b). Lucia *et al.* (2002), demostraron que las cerdas tratadas con oxitocina durante el parto tenían una probabilidad de parir 20.8 veces más lechones nacidos muertos asfixiados, comparado con las cerdas no tratadas. Si se sobre-dosifica, o no existe sincronización entre el momento del parto que cursa la cerda y la aplicación de

oxitocina exógena, puede ocurrir inercia uterina secundaria, atonía y distocia uterina (Welp *et al.*, 1984; Dial *et al.*, 1987; Gilbert, 1999; Lundin-Schiller *et al.*, 1996).

De igual forma, la presencia de meconio en la piel y en el tracto respiratorio es un indicador de anoxia fetal en el cerdo (Randall, 1972b; Mota *et al.*, 2002b), cuando ocurre ruptura del cordón umbilical, tal como sucede por la administración excesiva de oxitócicos, ocasiona asfixia y daño cerebral irreversible en el feto (Curtis, 1974; Sprecher *et al.*, 1974). Randall (1972b) y Sprecher (1974, 1975), reportaron que el 93.6% de todos los lechones muertos intra-parto tuvieron ruptura del cordón umbilical durante el proceso del parto y más del 80% de estas muertes ocurrieron en el último tercio del parto. Adicionalmente, Svendsen *et al.*, (1986), indican que más del 70% de los lechones nacidos muertos intra-parto, nacieron con el cordón umbilical roto. Este fenómeno se presenta, debido a que la asfixia causa relajación corporal generalizada y se estimula la respiración del feto *in utero*, y por otro lado, la anoxia aumenta la perístasis intestinal, ocasionando que el feto defeque en el líquido amniótico (Villanueva *et al.*, 2008), además la compresión de la cabeza puede causar estimulación vagal y pasaje del meconio. Por lo que el nacimiento de bebés y lechones teñidos con meconio es considerado un indicador de hipoxia. Si la hipoxia persiste, como un acto reflejo, el feto realiza movimientos inspiratorios violentos con la glotis abierta lo cual causa aspiración de líquido amniótico contaminado con meconio (Clearly y Wiswell, 1998).

### **2.3. Síndrome de Aspiración de Meconio (SAM)**

Los fetos afectados pueden morir al nacimiento o sobrevivir y desarrollar un proceso conocido como el Síndrome de Aspiración de Meconio (SAM) (Clearly y Wiswell, 1998; Srinivasan y Vidyasagar, 1999). Este síndrome puede ocurrir también cuando bebés o animales nacen con meconio alojado en la orofaringe, y subsecuentemente aspiran este material al nacer con las primeras respiraciones (Srinivasan y Vidyasagar, 1999). En cualquiera de los casos, el meconio aspirado

causa obstrucción de las vías aéreas, problemas de aireación e inflamación pulmonar (Wiswell y Bent, 1993; Srinivasan y Vidyasagar, 1999). La hiperactividad de las vías aéreas, enfermedad obstructiva y un mayor riesgo de infecciones pulmonares son también secuelas que ocasionalmente siguen al SAM (Swaminathan *et al.*, 1989).

Las típicas lesiones del SAM en bebés son: atelectasia multifocal (en parches) (Katz y Bowes, 1992; Clearly y Wiswell, 1998) microscópicamente asociados a meconio en bronquios, bronquiolos y alveólos, así como inflamación pulmonar comúnmente referida como “neumonitis química” (Tyler *et al.*, 1978). Esta reacción inflamatoria en el pulmón está centrada alrededor del bronquio terminal y región alveolar, donde el meconio aspirado induce además infiltración de neutrófilos, macrófagos y células gigantes (Lopez y Bildfell, 1992; Martínez *et al.*, 2002).

Tal como se ha descrito en pediatría, la tinción de meconio de la piel, es también un indicador confiable de anoxia fetal en lechones (Randall, 1972b; Sprecher *et al.*, 1974). Los mortinatos teñidos de meconio y los lechones muertos al nacer o durante las primeras horas de vida, pueden también tener evidencia microscópica de meconio en el tracto respiratorio (Randall y Penny, 1967).

### **3. El lechón recién nacido y la asfixia perinatal.**

Es posible que varios sucesos que tienen lugar en el periodo preparto jueguen un papel importante en los fenómenos del postparto inmediato. Cuando se prolonga o dificulta el proceso del parto, el neonato puede nacer en condiciones de hipoxia aunque aparentemente sano (Varely, 1995). Al parto, aproximadamente 6% de los cerdos nacen muertos y algunos lechones vivos tienen una menor viabilidad (Randall, 1972a). Esto se debe principalmente a una hipoxia durante el parto prolongado, como lo muestra la estrecha relación entre el grado de viabilidad al nacer y la magnitud de la hipoxia sufrida por los lechones durante el parto (Zaleski y Hacker, 1993).

En especies polítopas como el cerdo, los fetos que forman parte del último tercio de la camada, tienden a sufrir un mayor grado de asfixia por el efecto acumulado de las contracciones sucesivas (Mota, 2005a), reduciendo el oxígeno disponible en los fetos que aún no han nacido e incrementando el riesgo por oclusión, daño y ruptura del cordón umbilical, o también debido al desprendimiento de la placenta durante el proceso del parto previo a la expulsión del feto (English y Wikilson, 1982). Los fetos del cerdo tienen una tolerancia muy baja a la anoxia por asfixia y daño cerebral irreversible, que ocurre durante los primeros 5 minutos después de la ruptura del cordón umbilical por interrupción del flujo sanguíneo (Curtis, 1974).

Las contracciones uterinas disminuyen el flujo sanguíneo del útero y a su vez, el intercambio gaseoso a través de la placenta (Tucker y Haut, 1990). Un mayor número de lechones muertos al parto ocurren por la carencia de oxígeno debido a que el cordón umbilical está enrollado o roto y se impide la circulación materno-fetal (Randall, 1972b; Provis y Moynihan, 1999). Sin embargo, Herpin *et al.*, (1996) establecieron que la asfixia intermitente o prolongada *in utero* durante el parto no necesariamente lleva a muertos intraparto.

Una tensión elevada del cordón umbilical durante el estrés del parto puede ocasionar lesiones, incrementando el riesgo de anoxia intraparto y además aumento en la tasa de mortalidad prenatal (Gilbert, 1999; Mota *et al.*, 2005d). Así, el daño del cordón umbilical por el uso de oxitocina en cerdas al parto incrementa el número de muertos intraparto (Ramírez *et al.*, 1999; Lucia *et al.*, 2002; Mota *et al.*, 2002a; Alonso *et al.*, 2004). Aunado a esto, la mayor palidez y cianosis del hocico de los lechones nacidos vivos tratados con oxitocina, corrobora el efecto de la oxitocina sobre la compresión del cordón umbilical, por el incremento de la duración e intensidad de las contracciones uterinas y la falta de irrigación e hipoxia de las mucosas de los neonatos (Mota *et al.*, 2005c).

El término perinatal puede ser usado para denotar diferentes periodos de gestación o se refiere al periodo en torno al tiempo de nacimiento, la asfixia resulta

de una deficiencia de oxígeno o un exceso de bióxido de carbono que generalmente es causado por interrupción de la respiración y que origina inconsciencia (Gilstrap *et al.*, 1989). Este proceso puede ocurrir en la vida intrauterina, al momento del parto, o inmediatamente después de éste (Lacoius, 1987). Otros términos comúnmente empelados en el proceso de asfixia son los de hipoxia, definido como una baja concentración de oxígeno, así como el de isquemia, la cual se define como una disminución de la perfusión del riego sanguíneo a otro órgano.

Una falla en el mecanismo que regula la respiración del neonato produce hipoxia e inicialmente la respiración se torna rápida y profunda. Si este mecanismo compensatorio no es exitoso, el neonato experimentará apnea en 2 a 3 minutos (apnea primaria), presentando bradicardia y vasoconstricción en la piel, músculos, riñones e intestino y redistribuyendo el flujo sanguíneo al corazón, cerebro y pulmones en un intento por preservar la concentración de oxígeno en los órganos vitales. Posteriormente a la apnea primaria, el feto hace un esfuerzo por inspirar de forma irregular, coincidiendo con una reducción de la frecuencia cardiaca y el descenso de la tensión sanguínea (Provis y Moyniham, 1999).

Si el periodo de apnea persiste más de 3 minutos, ocasiona acidosis metabólica al incrementarse la concentración del lactato, esta acidosis permita que el valor del pH descienda rápidamente por debajo de 7.1 y las posibilidades de supervivencia del neonato se reducen notablemente. La medición del pH, glucosa y temperatura en el recién nacido, ayudarán en la interpretación del grado de asfixia. El 90% de los recién nacidos vivos que nacen con cordón umbilical roto, teñidos de meconio en piel, débiles, con un pH umbilical menor a 7, glucosa menor a 45 mg/dl y temperatura menor a 36.5 °C, mueren en las primeras 24 horas posteriores al parto (Mota *et al.*, 2008).

#### 4. Farmacología de la cafeína

La cafeína, teofilina y teobromina pertenecen al grupo de las metilxantinas. Las metilxantinas tienen diversos efectos en el organismo. Por ejemplo, la teofilina es el broncodilatador más potente y con este propósito ha sido ampliamente usado en medicina humana (Donovan y DeVane, 2001) (Diagrama 1).

La cafeína y las metilxantinas son competidores antagonistas de los receptores de adenosina (Daly *et al.*, 1983; De Jong *et al.*, 2000). La adenosina es un modulador endógeno de señalización intracelular que reduce la excitabilidad celular. En el cerebro la adenosina inhibe la liberación de varios neurotransmisores, incluyendo acetil colina, GABA, glutamato, dopamina (DA), norepinefrina (NE), y serotonina (5-HT). La adenosina tiene influencia sobre varias funciones fisiológicas, y sus receptores sobre abundan especialmente en el sistema nervioso central. Los receptores de adenosina tipo A<sub>1</sub> inhiben a adenilato ciclasa, mientras que los receptores tipo A<sub>2</sub> estimulan a adenilato ciclasa. La cafeína es también un inhibidor de las fosfodiesterasas, pero las concentraciones requeridas para producir este efecto son de 20 a 50 veces mayores a los necesarios para bloquear los receptores de adenosina (Fredholm, 1980). En concentraciones prolongadas en ratas, la cafeína aumenta la concentraciones de monoaminas cerebrales, incluidas DA, NE y 5-HT (Kirch *et al.*, 1990) (Diagrama 1).

Las metilxantinas inhiben las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE). Dichas enzimas catalizan la degradación de AMP y de GMP cíclicos hasta las formas 5'-AMP y 5'-GMP respectivamente. La inhibición de las fosfodiesterasas mencionadas hace que se acumulen AMP y GMP cíclicos y con ello se intensifique la transducción de señales a través de las vías nerviosas en que intervienen. Por tal razón, cabría considerar a las PDE como fármacos que intensifican la actividad de neurotransmisores endógenos, que envían señales a través de mensajeros nucleótidos cíclicos (Undem *et al.*, 2003), lo cual es de suma importancia si se considera que durante un proceso de asfixia se origina una

despolarización de las neuronas y una pérdida de la actividad eléctrica espontánea debido a la transformación del NAD a NADH pocos segundos después de la inducción de la asfixia, lo cual origina un aumento en la permeabilidad iónica de las membranas neuronales (Menkes, 1984). Debe considerarse también el efecto directo de la cafeína sobre la estimulación del sistema nervioso central en la activación cortical (Katzung, 2005) de neonatos con apnea secundaria la cual origina falta de estabilidad del centro respiratorio (Urlesberger, 1999).

Cuando la cafeína es consumida en forma oral, viaja al intestino y ahí es rápidamente absorbida. El pico de la concentración de cafeína en plasma ocurre en menos de una hora y distribuyéndose ampliamente en el organismo (Liguori *et al.*, 1997). La cafeína aumenta los ácidos grasos libres, cortisol y la glucosa sanguínea. El metabolismo lipídico puede ser afectado indirectamente por la cafeína a través de un efecto en el aumento de catecolaminas que estimulan la lipólisis y liberan ácidos grasos libres (Donovan y DeVane, 2001).

Por otro lado, se ha propuesto que la cafeína como terapia para la apnea tiene efectos neuroprotectores. Estudios realizados por Schmidt *et al.*, (2007), en recién nacidos con bajo peso al nacer (500 a 1,250 g) tratados con cafeína o placebo, observaron que de 937 recién nacidos tratados con cafeína, el 40.2% (377) sobrevivió con discapacidad en el neurodesarrollo, comparado con el 46.2% (431 recién nacidos de 932) del grupo placebo.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El número de lechones nacidos vivos (LNV) es un parámetro relevante en las explotaciones porcinas, éste se encuentra influenciado directamente por el número de lechones que nacen muertos (LNM) (Doperto y Peralta, 1986) con un promedio para partos normales que se encuentra en un rango de 2 a 6% (Herpin *et al.*, 1996; Lucia *et al.* 2002; van der Lende y van Rens, 2003). Aproximadamente el 80% de la mortalidad predestete ocurre durante el periodo perinatal, el cual comprende desde el parto hasta los primeros 3 días después del nacimiento (English y Morrison, 1984; Svendsen, 1992). A su vez, el 40% de las muertes predestete ocurren al nacimiento y en el primer día de vida del lechón (Randall, 1973), de estas muertes, en muchos casos del 10 al 15% corresponde a los lechones nacidos muertos (Herpin *et al.*, 2001), resultado generalmente de fallas en el proceso fisiológico normal del parto, y en su mayoría relacionadas a un proceso de hipoxia fetal y neonatal (Randall, 1972 ab).

La especie porcina se caracteriza por presentar un porcentaje de mortalidad neonatal muy elevado en comparación con otras especies como la bovina, la ovina o la equina, constituyendo aproximadamente del 10 al 15 % de los lechones nacidos vivos. (Svendsen, 1992; Tuchscherer *et al.*, 2000). Dentro de las causas que dan origen a esta elevada mortalidad se encuentra la asfixia durante el nacimiento, la cual es considerada como la principal causa de mortinatos en cerdos (Alonso *et al.*, 2005). Asociado a esto, las deficiencias relacionadas a la naturaleza propia del lechón, dificultará su adaptación al nuevo medio en las primeras 24-72 horas de vida. Entre estas deficiencias se pueden destacar su bajo peso al nacimiento, la ausencia de una capa protectora de pelo y la presencia de una cubierta de grasa subcutánea muy fina, bajas reservas energéticas corporales aunado a que el lechón no cuenta con un sistema de termorregulación maduro en el momento del nacimiento (Svendsen, 1992; Tuchscherer *et al.*, 2000). Estas desventajas pueden ser particularmente relevantes en los casos en los que el lechón cursó por un periodo de anoxia intraparto (Stanton y Carroll, 1974), lo cual

contribuye a ocasionar un importante número de muertes por pérdidas de calor o enfriamiento y por hipoglucemia (Svendsen, 1992; Alonso *et al.*, 2007).

Por otra parte, estudios clínicos recientes realizados en granjas comerciales por Mota *et al.*, (2007), indican que de cada 1,000 lechones que nacen, entre 150 y 200, presentan periodos de apnea posnacimiento relacionados a un proceso de asfixia intraparto que rebasan los 30 segundos; repercutiendo directamente sobre la vitalidad y latencia a conectar la teta, representando una pérdida importante para el productor. Con respecto a esto, en un estudio realizado en 5,000 hembras de vientre con un total de 11,324 partos analizados en una granja porcina del país, Mota y Ramírez (1996), concluyeron que el costo de cada recién nacido oscila entre \$250.00 pesos, que multiplicado por el número de lechones (28,430), representa \$7,107,500.00 anuales, significando cuantiosas pérdidas económicas para dicho productor en particular (Mota y Ramírez, 1996).

Anteriormente, la falta de trabajos que describen de forma integral el perfil fisiometabólico del neonato porcino asfíctico limitaba el desarrollo de terapias orientadas a restablecer el perfil metabólico de esta especie. Estudios previos, han logrado caracterizar de manera integral al neonato porcino con hipoxia tanto en condiciones naturales (en granja) como experimentales (bioterio) (Trujillo *et al.*, 2007; Orozco *et al.*, 2007), así como su desempeño en los siguientes cinco días posteriores al proceso de asfixia intraparto. Esto permite el inicio de protocolos terapéuticos orientados en incrementar y mejorar la supervivencia perinatal en esta especie. Por lo que se plantea la posibilidad de implementar el uso de la cafeína como estimulante de la respiración del neonato porcino asfíctico, restableciendo así los procesos metabólicos aeróbicos y normalizando los parámetros fisiometabólicos sanguíneos y el equilibrio ácido-base, mejorando así el desempeño neurológico, evaluado a través de un menor tiempo en alcanzar y mamar la teta materna, disminuyendo de esta forma la mortalidad neonatal durante los primeros días posparto. Cuando existen estímulos adversos que exceden el límite de tolerancia al estrés, este pasa a ser considerado como distrés

fetal, el cual puede ser diagnosticado por cambios en los movimientos fetales, alteraciones en la frecuencia cardíaca, en el intercambio gaseoso y en el metabolismo (Eskes *et al.*,1991), lo cual puede conducir a un proceso de sufrimiento fetal agudo (SFA), el cual es una perturbación metabólica compleja debida a una disminución de los intercambios feto-maternos, de evolución relativamente rápida y que lleva a una alteración de la homeostasis fetal, que puede conducir a la muerte fetal (Vispo *et al.*,2002).

## **IV. HIPÓTESIS**

La administración de cafeína en neonatos porcinos con evidencia de asfixia perinatal y escala de vitalidad reprobatoria, permitirá el restablecimiento de las frecuencias cardíaca y respiratoria, así como del estado biofísico general del animal de acuerdo a las evaluaciones del metabolismo energético y del desequilibrio ácido-base, lo que incrementará sus posibilidades de supervivencia con un estado neurológico adecuado.

## **V. OBJETIVO GENERAL**

Valorar la eficacia de la administración de 35 mg/Kg de cafeína y su efecto en el restablecimiento del perfil fisiometabólico en lechones que reprobaron la escala de vitalidad al nacimiento.

## **VI. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Realizar la valoración neurológica de lechones recién nacidos en granja, a través de la escala de vitalidad mediante un protocolo de calificación, así como evaluar el desempeño posnatal a través de la ganancia diaria de peso y peso total alcanzado a los 8 días posnacimiento como efecto de la administración de cafeína.
2. Determinar los cambios en los parámetros sanguíneos como glucosa, triglicéridos, colesterol, lactato y pH al nacimiento y después de la administración de cafeína en neonatos con escala de vitalidad reprobatoria.

## **VII. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **7.1. Animales**

Se monitorearon un total de 34 cerdas al parto (con una edad reproductiva entre 1 y 5 partos) obteniendo un total de 498 neonatos al nacimiento, de este total sólo se seleccionaron 152 neonatos porcinos hipóxicos, el estudio se realizó en una granja con un sistema semi intensivo; los 152 lechones se clasificaron de acuerdo a una calificación reprobatoria en la escala de vitalidad. Los animales se dividieron en cuatro grupos (Cuadro 2) de acuerdo al peso al nacimiento: **[1]** Bajo Peso (BP), neonatos con pesos al nacimiento entre 600 g a 1000 g. **[2]** Bajo Peso con Cafeína (BPC), neonatos con pesos al nacimiento entre 600 g a 1000 g, más una dosis diaria de cafeína (35 mg) durante 5 días. **[3]** Alto peso (AP), neonatos con pesos al nacimiento entre 1010 g a 2000 g. **[4]** Alto Peso con Cafeína (APC); neonatos con pesos al nacimiento entre 1010 g a 2000 g, más una dosis diaria de cafeína (35 mg) durante 5 días. Durante el experimento los neonatos estuvieron con la madre.

### **7.2. Fármaco**

Se obtuvo cafeína pura de forma comercial en presentación deshidratada (en polvo), posteriormente se pesó en una báscula analítica y se procedió a llenar cápsulas (de gelatina) con 35 mg del fármaco. Posteriormente las cápsulas se almacenaron en frascos plásticos, transparentes y etiquetados (Foto 2J).

### **7.3. Escala de vitalidad**

La calificación de viabilidad neonatal en los lechones fue obtenida con la escala descrita por Zaleski y Hacker (1993) y modificada por Mota *et al.*, (2005b) (Cuadro 1), de acuerdo con el siguiente criterio:

La escala de vitalidad está integrada de 5 variables, cada variable puede tener un valor de entre **0** a **2**, dónde **0** es el peor valor y **2** es el mejor valor.

Se considera una calificación reprobatoria en la escala de vitalidad cuando la suma total de las variables resulta de **0** a **5**, y se considera una calificación aprobatoria en la escala de vitalidad cuando la suma total de las variables resulta de **6** a **10**. Un ejemplo de parámetros sanguíneos al nacimiento de lechones que aprobaron la escala de vitalidad se muestra en el Cuadro 6.

El ritmo cardíaco fue obtenido con la ayuda de un estetoscopio. El primer respiro se consideró cuando se observaron movimientos torácicos del lechón acompañados por exhalación de aire. El tiempo tomado para ponerse de pie fue cronometrado hasta que el lechón logro levantarse sobre sus cuatro extremidades.

#### **7.4. Diseño del experimento**

Al momento del nacimiento (0h) y a las 24h posteriores a este, se midió la temperatura corporal y los siguientes perfiles sanguíneos: glucosa, lactato, pH, colesterol y triglicéridos (Figura 1). Todos los neonatos fueron pesados al nacimiento y al finalizar el experimento. A todos los lechones de cada grupo se les administró vía oral una cápsula de cafeína o placebo al nacimiento y una cada 24h durante 5 días (Cuadro 2) [Grupo BP y AP (Cápsula placebo); Grupo BPC y APC (Cápsula cafeína 35 mg)] (Foto 2K). También se midieron la Ganancia Diaria de Peso (GDP) y el Peso Ganado Total (PGT) a los 8 días de edad utilizando una báscula digital (Foto 2L). A todos los lechones se les registró y se les dio seguimiento diario a través de una bitácora de trabajo.

## **7.5. Muestreo Sanguíneo y Temperatura corporal**

El muestreo sanguíneo se realizó de acuerdo a lo reportado por Trujillo *et al.*, (2007), mediante un sangrado de la vena cava (1 ml), punzando la parte anterior del cuello con una jeringa que contenía heparina de sodio (FOTO 1C y 1D); la toma de muestras esta clasificada como Categoría B en Experimentos que causan molestia o estrés mínimo, de acuerdo con el Apéndice A Informativo (Clasificación de actividades experimentales de acuerdo al grado de invasión, molestia o daño producido sobre los animales de laboratorio) de la NOM-062-ZOO-1999, debido a que consiste en una restricción momentánea del animal con propósitos de observación clínica, evitando al máximo el sufrimiento de los animales.

Para la obtención de los parámetros de glucosa, lactato y pH se utilizó un Analizador de parámetros críticos GEM Premier 3000 de IL Diagnostics, Italy (FOTO 1E, 2G y 2H); para determinar colesterol y triglicéridos se utilizaron tiras reactivas del Kit ACCUTREND GCT de Braun® (FOTO 1F). Para la determinación de la temperatura corporal se tomó de forma instantánea (1s) a través del termómetro otal ThermoScan Braun® (GMBH, Kronberg, Germany) (FOTO 2I).

## **7.6. Análisis Estadístico.**

Para el análisis estadístico de la glucosa, lactato, colesterol, triglicéridos, GDP y el PGT se utilizó la prueba de Tukey ( $P < 0.05$ ). El pH se analizó mediante la prueba de Kruskal-Wallis ( $P < 0.05$ ). Todas las pruebas se analizaron mediante el programa computacional SAS.

## 7.7. Modelo Matemático

Los resultados obtenidos fueron analizados mediante un diseño completamente al azar, cuyo modelo es el siguiente:

$$Y_{ij} = \mu + \tau_i + \xi_{ij}$$

$i = 1, 2 \dots$ tratamiento       $j = 1, 2, 3 \dots$ repeticiones

Donde:

$Y_{ij}$  = Variable respuesta

$\mu$  = Media general

$\tau_i$  = Efecto del tratamiento

$\xi_{ij}$  = Error aleatorio

## VIII. RESULTADOS

De acuerdo a los parámetros sanguíneos obtenidas al nacimiento (0 hrs) (Cuadro 3), los lechones de los grupos BP, BPC y AP presentaron 6.23% más concentración de glucosa ( $P<0.05$ ) respecto al grupo APC. En las concentraciones de triglicéridos los grupos BPC y APC fueron similares pero más altos significativamente ( $P<0.05$ ) que AP y BP: 9.24% y 4.62% respectivamente. En colesterol y temperatura corporal al nacimiento no se encontraron diferencias significativas.

Veinticuatro horas después de haber iniciado el experimento (Cuadro 4), los grupos AP, APC y BP mostraron diferencias significativas ( $P<0.05$ ) en glucosa y en mayor proporción en un 42.5% en comparación a BPC. Por otro lado, las concentraciones de colesterol de BPC y APC fueron similares, pero significativamente ( $P<0.05$ ) más altos que BP y AP: 4.94% y 9.61% respectivamente. Ahora bien, los triglicéridos en sangre muestran que BPC y APC arrojan resultados muy similares pero en mayor concentración de forma significativa ( $P<0.05$ ) que BP y AP en un 23.12%. La temperatura corporal disminuyó significativamente ( $P<0.05$ ) para BPC, con un descenso del 3.15% en comparación con los demás grupos.

Al mismo tiempo, los sexos de cada neonato y de cada grupo fueron registrados al nacimiento, se contó con 87 hembras y 62 machos en todo el experimento distribuidos en los cuatro grupos; de estos, 1 hembra que perteneció a BP murió durante el proceso de experimentación; para BPC murieron: 6 hembras y 8 machos. Lo que indica que BPC obtuvo el mayor número de neonatos muertos durante el experimento con un total de 14 decesos. En AP y APC no se registraron LM (Cuadro 4).

La relación de lactato y pH al nacimiento se muestra de la siguiente manera, los lechones que pertenecen a los grupos BP y BPC presentan concentraciones sanguíneas altas de lactato (Figura 2, panel A) y diferentes significativamente

( $P<0.05$ ) en comparación a los demás grupos con  $44.35\pm 2.61$  mg/dL y  $42.64\pm 1.74$ mg/dL respectivamente; por otra parte, en el caso de pH (Figura 2, panel B), se mostraron diferencias significativas entre grupos ( $P<0.05$ ), APC obtuvo la mayor concentración de pH con  $7.36\pm 0.07$ , y BP con un pH menor con  $7.20\pm 0.09$ .

A las 24 horas posnacimiento con respecto a los mismos parámetros sanguíneos de lactato y pH (Figura 3) se muestra lo siguiente; para el caso de lactato se observó que en BPC presenta la mayor concentración sanguínea de lactato de los cuatro grupos ( $P<0.05$ ) con  $54.69\pm 1.58$  mg/dL y para APC esta concentración es menor en comparación a los otros grupos con  $26.84\pm 0.85$  mg/dL (Figura 3, panel C); por otra parte, en el caso de pH (Figura 3, panel D), se mostraron diferencias significativas entre grupos ( $P<0.05$ ), ya que BPC obtuvo la menor concentración de pH con  $7.26\pm 0.08$ , en cambio en APC resultó con un pH mucho mayor con  $7.47\pm 0.04$ .

En la figura 4 se muestran los pesos al nacimiento y los pesos a los 8 días de edad por grupo, en donde BP y BPC muestran pesos al nacimiento muy parecidos con  $930.77\pm 10.66$ g y  $932.35\pm 11.53$ g respectivamente, a los 8 días de edad, los lechones de BP obtienen en promedio un mayor peso en comparación a los lechones de BPC, los lechones de BP pesaron  $1854.55\pm 36.01$ g y BPC  $1341.60\pm 43.44$ g mostrando diferencias significativas ( $P<0.05$ ) entre estos dos grupos. De acuerdo con este rubro, los lechones AP y APC muestran pesos muy parecidos al nacimiento con  $1391.50\pm 18.27$ g y  $1395.38\pm 23.06$ g respectivamente, a los 8 días de edad, APC alcanza en promedio un mayor peso que AP mostrando diferencias significativas ( $P<0.05$ ), los lechones de APC pesaron  $2723.08\pm 49.24$ g y AP  $2325.00\pm 37.62$ g.

Por último, de acuerdo con el PGT (Figura 4), observamos que APC obtiene en promedio  $1327.69\pm 48.31$ g, este peso obtenido es mayor a la de sus similares, ya que AP, BP y BPC fueron menores con  $933.50\pm 35.31$ ,  $924.24\pm 40.99$  y

412.80±40.91 gramos respectivamente, mostrando diferencias significativas ( $P<0.05$ ) entre todos los grupos.

Con respecto a la GDP (Figura 5), hubo diferencias significativas ( $P<0.05$ ) entre todos los grupos, BP se comporta con una GDP a los 8 días mayor que BPC, 115.53±5.12 g/día vs. 51.60±5.11 g/día respectivamente. En cambio para los grupos de alto peso (AP y APC) también muestran diferencias significativas ( $P<0.05$ ), los lechones de APC obtienen una mayor GDP a los 8d de edad que los lechones de AP, con 165.92±60.3 g/día vs. 116.68±4.31 g/día respectivamente. Los lechones de APC obtienen la mayor GDP en comparación a todos los grupos de manera significativa ( $P<0.05$ ).

En algunas investigaciones se expresa los parámetros de glucosa y lactato en mmol/L, en el Cuadro 7 se muestra una conversión de mg/dL a mmol/L de estos parámetros sanguíneos, tales datos pertenecen a los cuatro grupos experimentales al nacimiento y a las 24 horas posteriores a este.

## IX. DISCUSIÓN

Los resultados que arroja el presente estudio demuestran que el grupo más afectado durante el desarrollo de este experimento ha sido a los lechones del grupo BPC, en comparación a BP, AP y APC, las concentraciones de los diferentes parámetros sanguíneos al nacimiento y 24 horas posteriores a este demostraron que la concentración de 35 mg/kg de cafeína comprometió la vida de los lechones que pesaron menos de 1000g. Sin embargo, esta misma concentración de cafeína favoreció en gran manera a los lechones que pesaron más de 1000g. Los lechones de BPC mostraron parámetros en sangre a las 24 horas posnacimiento que repercutían el desarrollo fisiometabólico y productivo de estos en comparación a los demás grupos: la glucosa y la temperatura corporal disminuyeron significativamente ( $P<0.05$ ), el lactato aumentó también significativamente ( $P<0.05$ ), y aunque el pH aumento ligeramente de forma significativa ( $P<0.05$ ) fue un signo que caracterizaba a los lechones de este grupos con una acidosis metabólica ( $7.26\pm 0.08$ ) producto de una asfixia perinatal prolongada y que no ha sido restablecida.

Por otro lado los lechones de BP, AP y APC también modificaron sus parámetros sanguíneos, estas pudieron mantener el desarrollo de los neonatos durante la primera semana de vida. Para estos tres grupos la glucosa, colesterol, triglicéridos, temperatura corporal, lactato y pH se restablecieron a las 24 horas después del nacimiento. Para el caso de los lechones de APC, el efecto que produjo la dosis de 35 mg/Kg de cafeína optimizó los parámetros antes mencionadas, incluso mejoró el despeño productivo: la glucosa, los triglicéridos, la temperatura corporal y el pH aumentaron significativamente ( $P<0.05$ ) en comparación a los parámetros medidas al nacimiento y en comparación a los demás grupos durante el desarrollo del experimento.

Ahora bien, la explicación del comportamiento fisiometabólico y productivo del grupo BPC conforme a las concentraciones disminuidas de glucosa, pH y el

aumento en la concentración de lactato a las 24 horas posteriores al nacimiento se debe, a que estos lechones no habían restablecido a un proceso de asfixia perinatal que es un cuadro característico de lechones que han reprobado la escala de vitalidad; Bauer *et al.*, 2001, mencionan que el aumento en las concentraciones de catecolaminas se ve reflejada en cerdos neonatos que cursaron un proceso de asfixia, en este hecho, se reporta concentraciones elevadas de adrenalina y noradrenalina de 12.8 y 68.0 ng/mL respectivamente.

Esta evidencia clínica señala principalmente al papel que juega la adrenalina en el perfil fisiometabólico del feto y del neonato durante la privación del oxígeno. La aseveración de este suceso se fundamenta en el hecho de que la adrenalina además de ser la encargada de estimular la glucogenólisis hepática, mediante la inhibición de la secreción de insulina y la estimulación de la secreción de glucagón, también incrementa los niveles plasmáticos de glucosa (Randall *et al.*, 1979; Mathews *et al.*, 2002), por tal motivo los lechones de BPC muestran concentraciones elevadas de glucosa al nacimiento.

Posteriormente a las 24 horas, estos lechones han agotado sus reservas de glucosa y han empezado a obtener energía mediante el lactato, en un proceso de glucólisis anaerobia; a nivel celular, las células estarían utilizando el lactato para formar ATP, incrementando la respuesta cardíaca y respiratoria para salir del proceso de asfixia. En consecuencia, las concentraciones de lactato en los lechones de BPC aumentaron significativamente ( $P < 0.05$ ) a las 24 horas posnacimiento en comparación a los demás grupos. Las reacciones metabólicas anaerobias, como la asfixia, dan lugar a alteraciones en la relación lactato-piruvato, ya que la mayor parte de piruvato se convierte en lactato con el resultado de una mayor producción de éste (glucólisis anaerobia) (Mathews *et al.*, 2002), lo que incrementa la formación de cantidades excesivas de ácidos orgánicos, y como resultado el descenso de pH (Guyton y Hall, 2001; Vispo *et al.*, 2002) dando lugar a una acidosis metabólica. Es un hecho que los lechones de BP, AP y APC restablecieron sus perfiles metabólicos 24 horas posteriores al nacimiento, en el

caso de BPC, los perfiles sanguíneos muestran que la acidosis metabólica prolongada se deba por una parte: a la constante síntesis y liberación de adrenalina, dado por un efecto farmacológico de la cafeína; Donovan y DeVane (2001) reportan, que la cafeína estimula la síntesis de catecolaminas circulantes, al mismo tiempo Patz *et al.*, (2006) afirman, que la cafeína tiene un efecto estimulador en el eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA) en una interacción con los receptores de adenosina en las regiones aferentes del hipotálamo, eventualmente modulando CRH (Hormona liberadora de corticotropina) y posteriormente ACTH (Hormona adeno-corticotrópica) en la adenohipófisis, permitiendo concentraciones sostenidas de catecolaminas circulantes, lo que explicaría este efecto en los lechones que recibieron cafeína durante el experimento.

La otra vía que explica que se presente una acidosis en los lechones de BPC, es en el descenso de las concentraciones de  $O_2$  y el aumento de  $CO_2$  por una supresión en el centro respiratorio. La explicación a este fenómeno es probable al efecto farmacológico de la cafeína, la concentración de 35 mg/Kg del fármaco en los lechones de BPC es suficiente para inhibir las siguientes funciones: como la gluconeogénesis, la síntesis de glucagon o la función del centro respiratorio (bulbo raquídeo) (Guyton y Hall, 2001) afectando el proceso de respiración y propiciando una hipoxia prolongada. La cafeína y otras xantinas relacionadas, son antagonistas competitivos de los receptores de adenosina (Daly *et al.*, 1983; De Jong *et al.*, 2000). La cafeína y la adenosina tiene una estructura molecular similar, por lo que la cafeína puede ocupar los sitios de unión de los receptores de adenosina, designados como  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$ , (especialmete  $A_1$  y  $A_{2A}$ ) y a su vez el subtipo  $A_2$  puede ser subdividido en  $A_{2A}$  y  $A_{2B}$  (Feldman *et al.*, 1997), y de esta forma bloquear los efectos reguladores de la adenosina. Así, la adenosina reduce la excitabilidad celular (Fredholm, 1980) y por consecuencia origina depresión respiratoria (Miller and Martín, 1992), ya que algunos de sus receptores ( $A_1$ ) media la inhibición de la adenilato ciclasa, mientras que otros ( $A_2$ ) son

estimuladores del adenilato ciclasa (Fredholm, 1980). Schmidt *et al.*, (2006), señalaron que deben considerarse algunos efectos adversos de las metilxantinas al ser inhibidores de los receptores de adenosina, ya que la adenosina preserva los niveles de ATP cerebral y protege a las células cerebrales durante a la hipoxia e isquemia en una variedad en modelos animales.

En otro punto, las concentraciones sanguíneas de colesterol al nacimiento, BP, BPC, AP son muy parecidos, para el caso de BPC y APC este efecto en la elevación de colesterol a las 24 horas posnacimiento es significativa ( $P<0.05$ ), ya que la cafeína estimula la liberación de colesterol y de triglicéridos (Du *et al.*, 2005), debido a un efecto en la síntesis de glucocorticoides (Patz *et al.*, 2006), ya que la cafeína tiene un efecto estimulatorio sobre el eje HHA, a su vez favorece la liberación de CRH (Nicholson, 1989), la ACTH estimula la síntesis de esteroides suprarrenales, aumenta el número de LDL (Lipoproteínas de baja densidad, por sus siglas en inglés) de la célula corticosuprarrenal y la actividad de enzimas que liberan el colesterol a partir de la LDL (Guyton y Hall, 2001). Ahora bien, una explicación a la elevación de triglicéridos para BPC y APC, es que la cafeína aumenta los ácidos grasos en sangre, debido a un metabolismo lipídico que puede ser afectado por un incremento en la concentraciones de catecolaminas (activación del eje HHA), estimulando así la lipólisis y la liberación de ácidos grasos (Donovan y DeVane, 2001).

Otro aspecto clínico relevante es la temperatura corporal medida al nacimiento en donde no se encontraron diferencias significativas; a las 24 horas AP y BP mantuvieron la temperatura sin variaciones significativas, pero para los lechones pertenecientes a los grupos APC mostraron una aumento significativo ( $P<0.05$ ); pero para el caso de los lechones de BPC, la temperatura corporal tuvo una disminución brusca y significativa ( $P<0.05$ ), de esta forma las posibilidades de supervivencia a causa de esta hipotermia se reducen considerablemente, la posible causa de este cambio en la temperatura corporal es debido a la marcada hipoglucemia que presentaron (Mota *et al.*, 2008), ya que la glucosa juega un

papel importante en la termorregulación de estos neonatos y la escases de la glucosa inhibe este proceso regulatorio, por tal motivo ésta inhibición los acerca más a la muerte en los primeros días de vida. La cafeína cumple un papel importante como un agente termogénico, Belza *et al.*, (2009) reportan que el consumo de cafeína en humanos puede aumentar significativamente ( $P<0.0001$ ) la respuesta termogénica en comparación a un grupo tratado con un placebo. En el caso de los lechones de BPC, el efecto de la hipoglucemia y la posible intoxicación del fármaco impiden que se logre mantener la temperatura corporal durante las primeras 24 horas de vida. Sin embargo, el efecto que tiene la cafeína sobre los lechones de APC en la temperatura corporal puede ser muy útil para aquellas instalaciones de producción porcina, donde el manejo erróneo en las maternidades impide mantener una temperatura óptima para el alojamiento y desempeño del lechón durante la primera semana de vida. Aunado a estos perfiles metabólicos, podemos observar que los lechones de BPC presentaron más lechones muertos en relación a los demás grupos, en donde: BP sólo hubo 1 lechón muerto (2.9%), BPC 14 lechones muertos (35.8%), para AP y APC no se registraron lechones muertos.

Por otro lado, la GDP y peso a los 8 días de edad, es otro parámetro importante sobre el desempeño del neonato en esta semana de edad, el grupo APC mostró un mejor desempeño con marcadas diferencias significativas ( $P<0.05$ ), en comparación a los demás grupos, en cambio los lechones de BPC tuvieron bajos GDP y peso obtenido a los 8 días en comparación a los demás grupos; al parecer la cafeína actúa directamente sobre la ganancia de peso; Schmidt *et al.*, (2006), reportaron una disminución significativa ( $P<0.001$ ) en la ganancia de peso de forma temporal en las dos primeras semanas de vida en neonatos humanos pre-término tratados con cafeína en comparación a un grupo testigo (placebo).

La signología asociado a la cafeína en el grupo BPC es el resultado de un efecto tóxico de esta. Anderson (1999) reportó un caso de intoxicación por cafeína en un neonato humano prematuro (31 semanas) que pesaba 1860g y recibió una dosis

de 160 mg/Kg de cafeína, presentando hipertensión, sudoración, falla cardíaca, edema pulmonar, acidosis metabólica, hiperglicemia y elevación de la creatin cinasa, en otro reporte de intoxicación Ergenekon *et al.*, (2001) documentan que un neonato prematuro (28 semanas) y con un peso de 1500g, el cual fue dosificado accidentalmente con 300 mg/kg de cafeína; a los 90 minutos después de la administración del fármaco, el neonato presentó agitación, anomalías en los niveles de electrolitos, taquipnea, temblores, irritabilidad, diuresis aumentada, acidosis metabólica, hiponatremia, hipocalcemia e hiperglicemia.

Teniendo en cuenta los reportes anteriores: la hipoglucemia, la hipotermia, la lactatemia, la acidosis metabólica, hipoxia, el bajo peso al nacimiento, bajo consumo de calostro, una posible asfixia intraparto relacionada a una calificación reprobatoria en la escala de vitalidad y la sobre dosificación de cafeína por encima de las recomendaciones clínicas en los lechones de BPC, contribuyeron a un desequilibrio metabólico y a la aceleración de indicadores próximos a la muerte neonatal.

Contrario a esto, los lechones de APC aprovecharon en mejor manera el alimento consumido (leche), presentando una mejor conversión alimenticia; esto quiere decir, que la dosificación de 35 mg/Kg de cafeína mejora, la vitalidad y por ende el desempeño productivo de los neonatos porcinos durante la primera semana de vida, cuando estos presentan igual o más de 1000g de peso al nacimiento.

## **X. CONCLUSIONES**

Los datos obtenidos y analizados en la presente investigación muestran la interacción de la cafeína en lechones de escala de vitalidad reprobatoria, a partir de este análisis hecho, se concluye con los siguientes puntos:

- Existe una relación positiva entre la dosificación de 35 mg/Kg con lechones que tienen pesos al nacimiento por encima de los 1000 g, esta relación positiva se ve reflejada en el restablecimiento metabólico y desempeño productivo de estos neonatos en los primeros días al nacimiento.
- La cafeína ayuda a la obtención de una mayor GDP y un mejor peso a los 8 días de edad, que en aquellos lechones que no recibieron el fármaco.
- El efecto del fármaco en una concentración de 35mg/Kg en lechones que pesaron menos de 1000g al nacimiento modificó negativamente los parámetros sanguíneos de estos lechones a las 24 h de edad, retrasando la GDP, el peso total a los 8 días e incluso comprometiendo la vida de los lechones.
- La cafeína se ha usado ampliamente como tratamiento en el restablecimiento respiratorio en bebés, y que en este caso es una importante opción para restablecer este fenómeno respiratorio en lechones tanto en neonatos porcinos de alto peso como en los de bajo peso.
- La cafeína en lechones reprobados favorece la supervivencia en la primera semana de vida, obteniendo un mayor número de lechones destetados y por ende un mayor número de kilos de carne de cerdo al año, reduciendo en gran medida la mortalidad post nacimiento a causa de un proceso de asfixia perinatal.

- El siguiente paso que se debe realizar es evaluar el uso y efecto adecuado y regulado de la cafeína en lechones que aprobaron la escala de vitalidad y que no cursaron por un proceso hipóxico asociado a la asfixia perinatal, esperando la optimización del desempeño productivo de los neonatos porcinos durante la primera semana de vida.

## XI. ANEXO FOTOGRÁFICO

**FOTO 1.** (A) Lechón con baja vitalidad, presencia de asfixia perinatal. (B) Lechón muerto por asfixia perinatal. (C) Muestreo sanguíneo en vena cava al nacimiento. (D) Muestreo sanguíneo en vena cava a las 24 h posnacimiento. (E) Ingreso de muestra sanguínea al analizador de parámetros críticos sanguíneos. (F) Kit ACCUTREND GCT de Braun® y tira reactivas para determinar colesterol y triglicéridos a través de una muestra de sangre.



**FOTO 2.** (G) Ingreso de muestra sanguínea al analizador de parámetros críticos sanguíneos. (H) Obtención impresa de resultados analizados. (I) Toma de la temperatura timpánica. (J) Cápsulas de gel con 35mg de cafeína. (K) Dosificación oral de cápsula de cafeína en lechones. (L) Toma del peso corporal a través de báscula digital.



## XII. REFERENCIAS

- Alonso SM, Mota RD, Martínez BJ, Arch E, López MA, Ramírez NR, Olmos A, Trujillo ME. 2004. Use of Oxytocin in Penned sows and its effect on fetal intrapartum asphyxia. *Anim. Reprod. Sci.*84:157-167.
- Alonso SM, Mota RD, Villanueva GD, Martínez BJ, Orozco H, Ramírez NR, López MA, Trujillo ME. 2005. Perinatal Asphyxia pathophysiology in pig and human: A review. *Anim Rep Sci.* (90):1-30.
- Alonso SM, Ramírez NR, González LM, Mota RD, Trujillo OME. 2007. Piglet survival in early lactation: A review. *J. Anim. Vet. Adv.* 6(1):76-86.
- Alonso SM, Ramírez R, Mota D, Mayagoitia L, Méndez D. 1998. Ethological observations and productivity of the Mexican hairless pig (Pelón Mexicano) under agro-forestry conditions. *Proc. of the 15th IPVS Congress.* England, Birmingham. 5-9 July, p. 5
- Alonso SM. 1994. Characterizing maternal abilities in sows. PhD. Thesis. Univ. of Mienn. USA. 86 pp.
- Anderson BJ. Caffeine overdose in a premature infant: clinical course and pharmacokinetics. *Anesth. Intensive Care.* 27:307-311.
- Antolovich GC, Clarke IJ, McMillen IC. 1990. Hypothalamus-pituitary disconnection in the fetal sheep. *NEuroendocrinol.* 51:1-9.
- Bäckström L. 1973. Environment and animal health in piglet production. *Acta Vet. Scan. (Suppl.)*. 41:1-240.
- Bauer J, Maier K, Linderkamp P, Hentschel R. 2001. Effect of caffeine on oxygen consumption and metabolic rate in very low birth weight infants with idiopathic apnea. *Pediatrics.* 107:660-663.
- Belza A, Toubro S, Astrup, 2009. The effect of caffeine, green tea and tyrosine on thermogenesis and energy intake. *Eur. J. Clin. Nutr.*63(1):57-64.
- Bosc MJ, Martinat-Botte F, Terqui M. 1981. Practical use of prostaglandins in pigs. *Acta Vet. Scand. Suppl.* 77:209-226.
- Chenault JR, Webel SK. 1981. Effect of 20 mg PGF<sub>2</sub>α during the parturient process on farrowing parameters. *J. Anim. Sci.* 53:302-315.
- Clearly GM, Wiswell TE. 1998. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome. An update. *Pediatr. Clin. North Am.* 45(3):511-529.
- Curtis S. 1974. Responses of the piglet to perinatal stressors. *J. Anim. Sci.* 38(5):1031-1036.
- Daly JW, Butts LP, Padgett W. 1983. Subclasses of adenosine receptors in the central nervous system: Interacción with caffeine and related methylxanthines. *Cell Mol. Neurobiol.* 3:69-80.
- De Jong JW, De Jonge R, Keijzer E, Brandamente S. 2000. The role of adenosine in preconditioning. *Pharm. Ther.* 87:141-149.
- de Downie HG. 1976. Evaluation of viability of neonatal swine. *Can Vet J.* 17:275-9.
- Dial GD, Almod GW, Hillel HD, Repasky RR, Hagan I. 1987. Oxytocin precipitation of prostaglandin-induced farrowing in swine: determination of the optimal dose of oxytocin and optimal interval between prostaglandin F<sub>2</sub>α and oxytocin. *Am. J. Vet. Res.* 48:966-970.
- Diehl JR, Eargle JC. 1985. Induced parturition in pigs with alfaprostol. *Theriogenology.* 24:655-665.
- Donovan JL and DeVane LC. 2001. A primer on caffeine pharmacology and its drug interactions in clinical psychopharmacology. *Psychopharmacology Bulletin.* 35:30-48.
- Doperto JM, Peralta RA. 1986. Distribución de los lechones nacidos muertos de acuerdo al número de parto en granjas porcinas. Memorias del Congreso Nacional AMVEC de Puebla-Tlaxcala.
- Du Y, Melchert HU, Knopf H, Braemer-Hauth M, Gerding B, Pabel E. 2005. Association of serum caffeine concentrations with blood lipids in caffeine-drug users and nonusers – Results of German National Health Surveys from 1984 to 1999. *Europ J Epidem.* 20:311-6.
- Durand P. 1979. ACTH receptors levels in lamb adrenals at late gestation and early neonatal ages. *Biol. Reprod.* 20:837-842.

- Edwards BL. 1977. Causes of death in newborn pigs. *Vet Bull.* 42:249-256.
- Einarsson S. 1981. Comparative trial with natural prostaglandin and an analogue (cloprostenol) in inducing parturition in sows. *Acta Vet. Scand. Suppl.* 77:321-326.
- English P, Morrison V. 1984. Causes and prevention of piglets mortality. *Pig News and Information.* 5:369-375.
- Ergenekon E, Dalgıç N, Aksoy E, Koç E and Atalay Y. 2001. Caffeine intoxication in a premature neonate. *Paediatr Anaesth.* 11:737-9.
- Eskes TK, Ingemarsson I, Pardi G, Nijhuis JG, Ruth V. 1991. Consensus statements round table "fetal and neonatal distress". *J. Perinat. Med.* 19(1):126-33.
- Fahmy MH and Flipot P 1981. Duration of farrowing and birth and nursing order in relation to piglet growth and survival. *World Review of Animal Production* 18, 17–24.
- Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. 1997. Principles of Neuropsychopharmacology. *Sinaver Associates Inc.* Massachusetts, pp 615-623.
- First NL, Bosc MJ. 1979. Proposed mechanism controlling parturition and induction of parturition in swine. *J Anim Sci.* 48:1407-1421.
- Fredholm BB. 1980. Are methyxanthine effects due to antagonism of endogenous adenosine? *Trends Pharmacol Sci.* 1:129-132.
- Friend DW, Cunningham HM, Nicholson JW. 1962. The Duration of Farrowing in Relation to the Reproductive Performance of Yorkshire Sows. *Can J Comp Med Vet Sci.* 26:127-30.
- Gadd J. 2006. Producción porcina, Lo que los libros de texto no cuentan. SERVET. Zaragoza, España, pp:79
- Gilbert CL. 1999. Oxytocin secretion and management of parturition in the pig. *Reprod. Dom. Anim.* 34:193-830.
- Gilstrap LC, Leveno JK, Burris J, Williams LM, Littie BB. 1989. Diagnosis of birth asphyxia on the basis of fetal pH. Apgar score, and newborn cerebral dysfunction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161(3):825-830.
- Gimpl G, Fahrenholz F. 2001. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol. Rev.* 81(2):629-683.
- Gordon I. 1999. Reproducción controlada del cerdo. Acribia, España, pp-128-133.
- Guyton AC y Hall JE. 2001. Tratado de Fisiología Medica. México. Edit. Interamericana. McGraw Hill.
- Hansel W, McEntee K. 1977. Duke's Physiology of Domestic Animals. Cornell Univ. Press. NY. USA.
- Herpin P, Hulin CJ, Le Dividich J, Fillaut M. 2001. Effect of oxygen inhalation at birth on the reduction of early postnatal mortality in pigs. *Journal of Animal Science* (79):5-10.
- Herpin P, Le Dividich J, Claude JH, Fillaut M, De Marco F, Bertin R. 1996. Effects in the level of asphyxia during delivery on viability at birth and early postnatal viability of newborn pigs. *J. Anim. Sci.* 74:2067-2075.
- Holtz W, Hartman FJ, Welp C. 1983. Induction of parturition in swine with prostaglandin analogs and oxytocin. *Theriogenology.* 19:583-592.
- Hughes PE. 1992. Postnatal care in pigs, en: Varley MA, Williams PEV, Lawrence TLJ (Eds.), Neonatal Survival and Growth. Occasional Pub. No. 15. British Soc. of Anim. Prod. pp. 149-161.
- Jenkin G, Young R. 2004. Mechanisms responsible for parturition; the use of experiemntal models. *Anim. Reprod. Sci.* 82-83:567-581.
- Juárez LNO. 2010. Valoración del sistema biológico y desempeño neurológico en neonatos porcinos con calificación de vitalidad reprobatoria. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México. Tesis de maestría. México. 77 p.
- Katz VL, Bowes WAJ. 1992. Meconium aspiration síndrome: reflections on a murky subject. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 166:171-183.
- Katzung BG. 2005. Farmacología básica y clínica. El Manual Moderno. México, pp. 326-327.

- Kirch DG, Taylor TR, Gerhardt GA, Benowitz NL, Stephen C, Wyatt RJ. 1990. Effect of chronic caffeine administration on monoamine and monoamine metabolite concentrations in rat brain. *Neuropharmacology*. 29(6):599-602.
- Kniss D, Iams J. 1998. Conceptos actuales de la regulación del parto al término. Efectos endócrinos y paracrinos en el parto a término y pretérmino, en: *Clínicas de Perinatología*. Strauss J, Miller W, vol. 4, McGraw Hill Interamericana, México, pp. 879-896.
- Lacoius PA. 1987. Asphyxia. Plenum Medical, Book Cp, NY, pp. 17-59.
- Lammers GJ, de Lange A. 1986. Pre and post farrowing behaviour in primiparous domesticated pigs. *Appl. Anim. Behav.* 15:31-43.
- Lawrence AB, Petherick JC, McLean KA, Deans LA, Chirinside J, Vaughan A, Clutton E, Terlouw EMC. 1994. The effect of environment on behaviour, plasma cortisol and prolactin in parturient sow. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 39:313-330.
- Lee HS, Khoo YM, Chirino-Barcelo Y, Tan KL, Ong D. 2002. Caffeine in apnoeic Asian neonates: a sparse data analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 54:31-7.
- Leenhouders JI, Knol EF, de Groot PN, Vos H, van der Lende T. 2002. Fetal development in the pig relation to genetic merit for piglet survival. *J Anim Sci.* 80:1759-1770.
- Liguori A, Hughes JR, Goldberg K, Callas P. 1997. Subjective effects of oral caffeine in formerly cocaine-dependent humans. *Drug. Alcohol. Depend.* 49(1):17-24.
- Lopez A, Bildfell R. 1992. Pulmonary inflammation associated with aspirated meconium and epithelial cells in calves. *Vet. Pathol.* 29(2):104-111.
- Lucia T Jr, Corrêa MN, Deschamps JC, Bianchi I, Donin MA, Machado AC, Meincke W, Matheus JE. 2002. Risk factors for stillbirths in two swine farms in the south of Brazil. *Prev. Vet. Med.* 53(4):285-92.
- Martin MJ, Meisingre TC, Flowers WL, Cantley TC, Day BN. 1985. Parturition control in sows with prostaglandin analogue (alfaprostol). *Theriogenology.* 24:13-19.
- Martínez BJ, Lopez A, Wright GM, Ireland WP, Wadowska DW, Dobbin GV. 2002. Macroscopic changes induced by the intratraqueal inoculation of amniotic fluid and meconium in the lung of neonatal rats. *Histol. Histopathol.* 17(4):1067-1076.
- Mathews CK, van Holde KE, Ahern KG. 2002. Bioquímica. Addison Wesley, pp 503-519, España.
- Maul H, Maner WL, Saade GR, Garfield RE. 2003. The physiology of uterine contractions. *Clin. Perinatol.* 30:665-676.
- McPherson LR, Wu FJG, Blanton JR. 2004. Growth and compositional changes of fetal tissues in pigs. *J. Anim. Sci.* 82: 2534-2540.
- Menkes, 1984. Trauma y asfixia perinatal, en: Avery M.E. y Taeusch W. (Eds). Manual del Recién Nacido. Interamericana McGraw Hill. México, pp. 694-695.
- Millar D, Schmidt B. 2004. Controversies surrounding xanthine therapy. *Semin. Neonatol.* 9(3):239-244.
- Miller JM, Martin RJ. 1992. Pathophysiology of aspena of prematurity. En: Polin RA, Fox WW (Eds.) *Fetal and Neonatal Physiology*. Vol. 1. USA. WB Saunders, pp. 872-885.
- Mota RD, Alonso SM, Ramírez NR. 2002. Factores involucrados en la respuesta inmune y en la supervivencia del neonato porcino. Memorias del 3er Curso de Actualización sobre Inmunología Veterinaria. UAM-X. Auditorio: Vicente Guerrero. 23-25 Enero, pp.31-33.
- Mota RD, Martínez BJ, Trujillo OME, Alonso SM, Ramírez NR, López MA. 2002a. Oxytocin administration during parturition and effects on umbilical cord and neonatal mortality in pigs. *Am. J. Vet. Res.* 63:1571-1574.
- Mota RD, Ramirez NR. 1997. Impacto economico de los lechones muertos intraparto en 2 granjas de producción intensiva. Reunión de Investigación Pecuaria en Mexico. Veracruz, Ver. 3-8 Nov
- Mota RD, Rosales TA, Trujillo ME, Orozco GH, Ramírez R, Alonso SM. 2005c. The effects of vetrabutrin chlorhydrate and oxytocin on stillbirth rate and asphyxia in swine. *Theriogenology*.64(9):1889-1897.
- Mota DR. Trujillo OME, Martínez J, Rosales AM, Orozco H, Ramírez R, Sumano HF, Alonso SM. 2005d. Comparative routes of oxytocin administration in crated farrowing sows and its

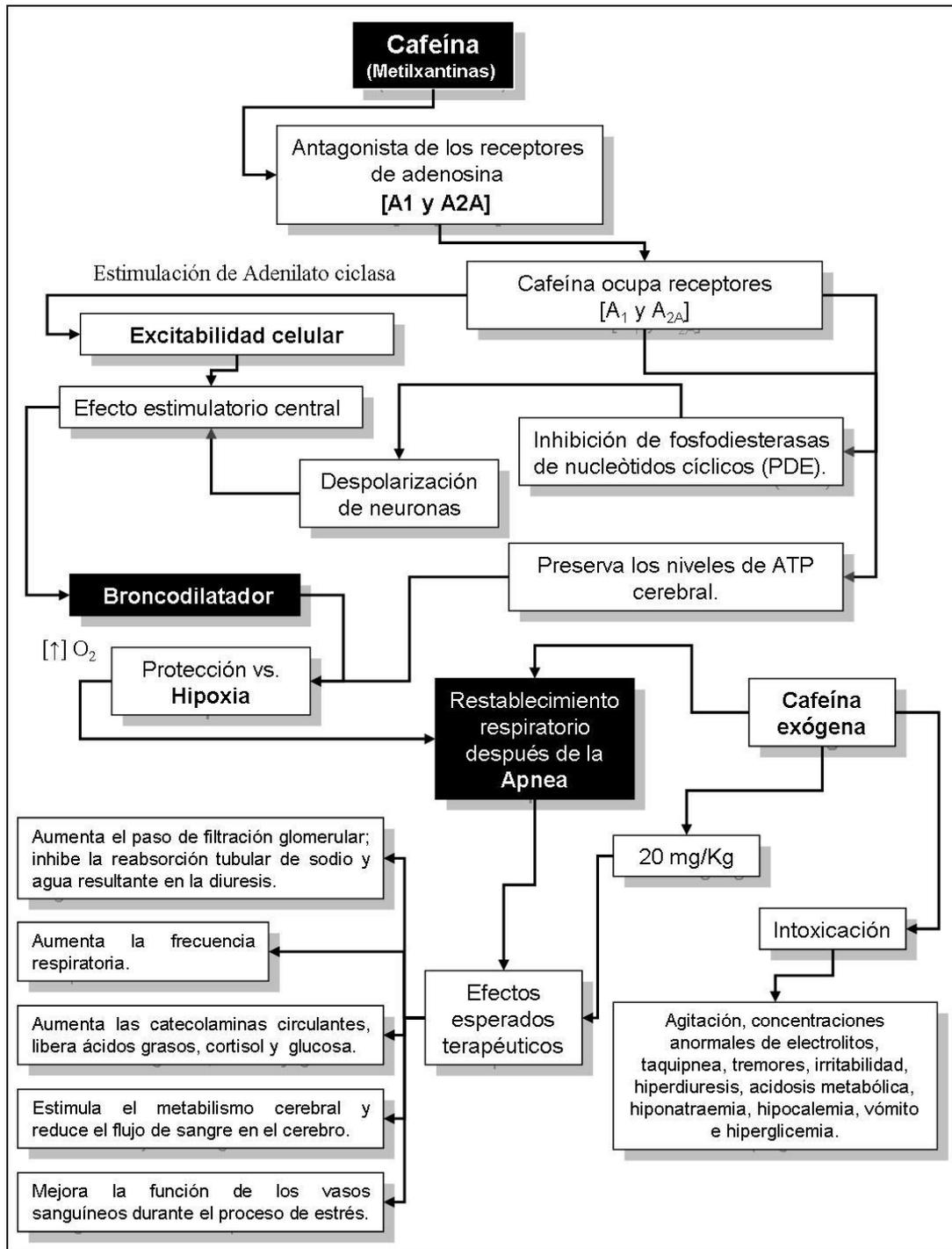
- affects on fetal and posnatal asphyxia. *Anim. Reprod. Sci.* 92(1-2):123-143.
- Mota RD, Acosta MB, Olmos HA., Aceves RD. 2007. El neonato: factores relacionados con baja vitalidad. *Porcicultores* 10(58): 80-85.
- Mota RD, Martínez BJ, Alonso SM, López MA, Ramírez NR, Trujillo OME, de la Cruz ND, García CA, Gallegos SR. 2002a. Meconium aspiration síndrome, a common pathology between newborn infants in the piglets. 17th International Pig Veterinary Society (IPVS) Congf. Porc. June 2-5. Iowa, USA, p. 300.
- Mota RD, Martínez BJ, Trujillo OME, Alonso SM, Ramírez NR, López A. 2002b. Effect of oxytocin treatment in sows on umbilical cord morphology, meconium staining, and neonatal mortality of piglets. *Am. J. Vet. Res.* 63(11):1571-1574.
- Mota RD, Martínez BJ, Trujillo OME, López MA, Rosales TAM, Ramírez NR, Orozco GH, Merino PA, Alonso SM. 2005b. Uterine and fetal asphyxia monitoring in parturient sows treated with oxytocin. *Anim. Reprod. Sci.* 86: 131–141,
- Mota RD, Orozco GH, Alonso SML, Villanueva GD, Martínez BJ, López MA, González LM, Trujillo OME, Ramírez NR. 2008. Capítulo 23. Asfixia perinatal en el bebé y neonato porcino: en Mota RD, Nava OAA, Villanueva GD y Alonso SML. *Perinatología y Ginecobstetricia Animal, Enfoques Clínicos y Experimentales*. 2008. BM Editores. DF México.
- Mota RD, Ramírez, NR. 1996. Los lechones nacidos muertos. *Agro. Méx.* 18:2–7.
- Mota RD. 2005a. Aplicación de oxitocina en diferentes esquemas de tratamiento en cerdas al parto y su efecto sobre la dinámica, grado de asfixia, mortalidad fetal y vitalidad neonatal. Tesis Doctoral. Programa de Doctorado en Ciencias Biológicas. Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa/Xochimilco. México DF, 226 p.
- Mucio B. 1996. Indicción del parto. *Archivos de Ginecología y Obstetricia.* 34(1):1-30.
- Munro CD, Marriner SE. 1983. *Pharmacological Basis of Large Animal Medicine*. Blackwell Sci. Pub. UK.
- Myers DA, Nathanielsz PW. 1993. Bases biológicas del trabajo de parto prematuro y a término, en: *Clínicas de Perinatología: Controversias actuales en la asistencia Perinatal*. Parte II. Walsh-Sukys MC, Kliengman RM (Eds.). McGraw-Hill Interamericana, México.
- Nicholson SA. 1989. Stimulatory effect of caffeine on the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in the rat. *Journal of Endocrinology.*122:535–543.
- Olmos HA, Mota RD, Alonso SM, Trujillo OME, González LM, Ramírez NR, Nava OA. 2008, Capítulo 11. El parto eutócico en la cerda: endocrinología y fisiología, en: Mota RD, Nava OA, Villanueva GD y Alonso SM (Eds). *Perinatología y Ginecobstetricia Animal, Enfoques Clínicos y Experimentales*. BM Editores. DF México.
- Orozco GH, Mota RD, Hernández GR, Alonso SM, Nava OA, Trujillo ME, Velásquez AY, Olmos A, Ramírez NR, Villanueva GD. 2007. Functional consequences of acid-base, electrolyte and glucose imbalance in piglets surviving to intrapartum asphyxia. *International Journal of Neurosciences* 114: In press.
- Patz MD, Day HEW, Burow A, CampeauS. 2006. *Modulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis by caffeine.* *Psychoneuroendocrinology.* 31(4): 493–500.
- Pejsak Z. 1984. Some pharmacological methods to reduce intrapartum death of piglets. *Pig News Information.* 5:35–37.
- Pernoll ML, Benson RC (Ed.). 1988. *Current Obstetric and Gynecological Diagnosis and Treatment* (6th Ed.). Appleton and Lange, Nonvalk, CT.
- Provis VN y Moyniham M. 1999. Neonatal resuscitation in the isolated setting. *Aust. J. R. Health.* 7:115-120.
- Ramírez NR, Mota RD, Alonso SM. 1999. La oxitocina reduce la duración del parto, pero no la mortalidad intraparto. Memorias del VII Congreso de la Asociación Latinoamericana de Veterinarios Especialistas en Cerdos (ALVEC) y VII Congreso del Organismo Iberoamericano de Porcicultores (OIP). Universidad de Colima, Col. 10 al 14 de Noviembre, pp. 88-89.
- Randall GCB, 1972a. Observations on parturition in the sow. I. Factors associated with the delivery of the piglets and their subsequent behaviour. *Vet. Rec.* 90,178-182.

- Randall GCB, 1972b. Observations on parturition in the sow. II. Factors influencing stillbirth and perinatal mortality. *Vet. Rec.* 90,183-186.
- Randall GCB. 1971. The relationship of arterial blood pH and pCO<sub>2</sub> to the viability of the newborn piglet. *Can J Comp Med Vet Sci.* (35):141-146.
- Randall GCB. 1973. Pig mortality in the immediate perinatal period. *JAVMA.* 163:181.
- Randall GCB. 1979. Studies on the effect of acute asphyxia on the fetal pig *in utero*. *Biol. Neonate.* 36:63-69.
- Randall GCB, Penny RH. 1967. Still births in pigs: the possible role of anoxia. *Vet. Rec.* 81(14):359-361.
- Rigatto H 1988. Control of breathing in the neonate and the sudden infant death syndrome. En: Fishman AP (Ed): *Pulmonary Diseases and Disorders*, 2nd ed. USA. Mc-Graw Hill, pp 1363-1372.
- Rigatto H. 1986. Disorders of the control of breathing. En: *Pediatrics Respiratory Diseases*. National Instruments of Health. Publication 86-2107, Bethesda pp 20-25.
- Sánchez AP, Mota RD, Trujillo OME, Becerril HM, Alonso SM, Alfaro RA. 2008. Uso de prostaglandinas en cerdas: efectos sobre el vigor y ajustes metabólicos del neonato, en: Capítulo 14. Mota RD, Nava OA, Villanueva GD y Alonso SM (Eds). *Perinatología y Ginecología Obstetricia Animal, Enfoques Clínicos y Experimentales*. BM Editores. DF México.
- Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W. 2006. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N. Eng. J. Med.* 354:2112-2121.
- Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W. 2007. Long term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N. Eng. J. Med.* 357:1893-1902.
- Schmidt B. 2005. Methylxantines therapy for apnea of prematurity: evaluation of treatment benefits and risks at age 5 years in the international caffeine for apnea of prematurity (CAP) trial. *Biology of the Neonate.* 88:208-213.
- Spicer EM, Driesen SJ, Fahy VA and Horton BJ. 1986 Causes of preweaning mortality on a large intensive piggery. *Aus. Vet. J.* 63:71-75.
- Sprecher DJ, Leman AD, Carlisle S. 1975. Effects of parasymphomimetics on porcine stillbirth. *Am. J. Vet. Res.* 36:1331-1333.
- Sprecher DJ, Leman AD, Dziuk PD, Cropper M, DeCrecker M. 1974. Causes and control of swine stillbirths. *JAVMA.* 165:698-701.
- Srinivassan HB, Vidyasagar D. 1999. Meconium aspiration syndrome: current concepts and management. *Compr. Ther.* 25(2):82-89.
- Stanton HC y Carroll JK. 1974. Potential mechanisms responsible for prenatal and perinatal mortality or low viability of swine. *J. Anim. Sci.* 38(5):1037-1044.
- Stephens S, Boland MP, Roche JF, Reid JFS, Bourke S. 1988. Induction of parturition in swine with the prostaglandin analogue fenprostalene. *Vet. Rec.* 122:296-299.
- Straw BE, Bush EJ, Dewey CE. 2000. Types and doses of injectable medications given to periparturient sows. *J Am Vet Medical Assoc.* 216:510-515.
- Svendsen J. 1992. Perinatal mortality in pigs. *Anim. Reprod. Sci.* 28:59-67.
- Svendsen J, Bengtsson AC, Svendsen LS. 1986. Occurrence and causes of traumatic injuries in neonatal pigs. *Pig News Info.* 7:159-170.
- Swaminathan S, Quinn J, Stabile MW, Bader D, Platzker AC, Keens TG. 1989. Long-term pulmonary sequelae of meconium aspiration syndrome. *J. Pediatr.* 144(3):356-361.
- Taverne MAM. 1992. Physiology of parturition. *Anim. Reprod. Sci.* 28:433-440.
- Tyler DC, Murphy J, Cheney FW. 1978. Mechanical and chemical damage to lung tissue caused by meconium aspiration. *Pediatrics.* 62(4): 454-459.
- Trujillo OME, Mota RD, Olmos HA, Alonso SM, González M, Orozco H, Ramírez NR, Nava OAA. 2007. A study of piglets born by spontaneous parturition under uncontrolled conditions: could this be a naturalistic model for the study of intrapartum asphyxia? *Acta Biomed.* 78(1):29-35.
- Tuchscherer M, Puppe B, Tuchscherer A and Tiemann U. 2000. Identification of neonate at risk:

- traits of newborn piglets with respect to survival. *Theriogenology* (54):371-388.
- Tucker JM, Hauth JC. 1990. Intrapartum assessment of fetal well-being. *Clin. Obstet. Gynecol.* 33:515.
- Udem BJ, Lichtenstein LM. 2003. Fármacos utilizados para el tratamiento del asma, en: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. (Eds). Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Mc Graw-Hill Interamericana. México, pp. 754.
- Urlesberger B. 1999. Apnea of prematurity and changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume. *Neuropediatrics.* 30(1):29-33.
- van der Lende T, van Rens BT. 2003. Critical periods for foetal mortality in gilts identified by analysing the length distribution of mummified foetuses and frequency of non-fresh stillborn piglets. *Anim. Reprod. Sci.* 75(1-2):141-50.
- van Rens BT, van der Lende T. 2004. Parturition in gilts: duration of farrowing birth intervals and placenta expulsion in relation to maternal, piglet and placental traits. *Theriogenology*, 62:331-352.
- Varely MA. 1995. The Neonatal Pig. *Development and Survival*. CAB Internationa. U.K.
- Villanueva GD, Mota RD, González LM, Olmos HA, Orozoc GH, Sánchez AP. 2008. Importancia de la gasometría sanguínea en perinatología, en: Capítulo 18. Mota RD, Nava OA, Villanueva GD y Alonso SM (Eds). Perinatología y Ginecología Animal, Enfoques Clínicos y Experimentales. BM Editores. DF México.
- Vispo SN, Meana J, Karatanasópuloz C, Casal JP, Casal JI. 2002. Sufrimiento fetal agudo. *Revista de posgrado de la vía Cátedra de Medicina.* 112:21-25.
- Welp C, Jöchle W, Holtz W. 1984. Induction of parturition in swine with prostaglandin analog and oxytocin: a trial involving dose of oxytocin and parity. *Theriogenology.* 22:509-520.
- Wiswell TE, Bent RC. 1993. Meconium staining and the meconium aspiration syndrome. Unresolved issues. *Pediatr. Clin. North Am.* 40(5):955-981.
- Wise T, Roberts AJ, Christenson RK. 1997. Relationship of light and heavy fetuses to uterine position, placental weight, gestational age and fetal cholesterol concentrations. *J Anim Sci.* 75:2197-2207.
- Wrathall AE. 1971. An approach to breeding problems in the sow. *Vet Rec.* 89:61-71.
- Wu G, Ott TL, Knabs DA, Bazer FW. 1999. Amino acid composition of the fetal pig. *J Nutr.* 129:1031-1038.
- Zaleski HM, Hacker RR. 1993. Effect of oxygen and neostigmine on stillbirth and pig viability. *J. Anim. Sci.* 71(2):298-305.

### XIII. APÉNDICE: DIAGRAMAS, CUADROS Y FIGURAS.

Diagrama 1. Farmacocinética y efectos adversos del uso de cafeína en neonatos.



**Cuadro 1.** Escala de vitalidad aplicada a lechones.

Variables	Calificación		
	0	1	2
Frecuencia cardiaca	<110/minuto	Entre 121 y 160	>161/minuto
Latencia a intento de inspiración	Más de 1 minuto	Entre 16 segundos y 1 minuto	Antes de 15 segundos
Color de piel	Pálido	Cianótico	Rosado
Latencia a ponerse de pie	>5 minutos	1 a 5 minutos	<1 minuto
Grado de tinción de meconio	Grave	Moderado	Leve

**Cuadro 2.** Distribución de los lechones en los diferentes grupos. Todos los lechones incluidos en el estudio reprobamos la escala de vitalidad al nacimiento.

Peso al nacimiento (gr)	< 1000	< 1000	≥ 1000	≥ 1000
Grupo	BP	BPC	AP	APC
N=	34	39	40	39
Cápsula de gelatina	Placebo	Cafeína (35 mg/Kg)	Placebo	Cafeína (35 mg/Kg)

**Cuadro 3.** Comparación de parámetros sanguíneos (media y error estándar) en lechones que reprobaron la escala de vitalidad al nacimiento. Los lechones se clasificaron como: bajo peso sin cafeína (BP), bajo peso con cafeína (BPC), alto peso sin cafeína (AP) y alto peso con cafeína (APC).

	<b>BP*</b> <i>Media ± EE</i>	<b>BPC**</b> <i>Media ± EE</i>	<b>AP*</b> <i>Media ± EE</i>	<b>APC**</b> <i>Media ± EE</i>
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	72.94±2.04a	72.92±1.77 <sup>a</sup>	70.40±1.55a	67.59±1.93b
<b>Colesterol (mmol/L)</b>	2.45±0.05a	2.51±0.05ab	2.49±0.04ab	2.66±0.02a
<b>Trigliceridos (mmol/L)</b>	0.62±0.00bc	0.67±0.01 <sup>a</sup>	0.59±0.01c	0.64±0.00ab
<b>Temperatura (°C)</b>	37.41±0.08a	37.41±0.08a	37.66±0.05a	37.61±0.07a

a,b,c Literales diferentes en la misma fila señalan diferencias significativas entre grupos, según prueba de Tukey ( $P<0.05$ ).

\* Lechones que recibieron una cápsula placebo.

\*\* Lechones que recibieron una cápsula de cafeína de 35 mg al nacimiento.

**Cuadro 4.** Comparación de parámetros sanguíneos medidos en lechones que reprobaron la escala de vitalidad a las 24 h posnacimiento. Los lechones se clasificaron como: bajo peso sin cafeína (BP), bajo peso con cafeína (BPC), alto peso sin cafeína (AP) y alto peso con cafeína (APC).

	<b>BP*</b> <i>Media ± EE</i>	<b>BPC**</b> <i>Media ± EE</i>	<b>AP*</b> <i>Media ± EE</i>	<b>APC**</b> <i>Media ± EE</i>
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	68.35±2.61a	41.07±2.83b	71.17±1.45a	71.51±1.53a
<b>Colesterol (mmol/L)</b>	2.67±0.02b	2.85±0.04a	2.54±0.02c	2.77±0.01ab
<b>Trigliceridos (mmol/L)</b>	0.66±0.01b	0.85±0.02a	0.65±0.00b	0.88±0.01a
<b>Temperatura (°C)</b>	37.83±0.07a	36.78±0.10b	38.11±0.05a	38.02±0.06a

a,b,c Literales diferentes en la misma fila señalan diferencias significativas entre grupos, según prueba de Tukey ( $P<0.05$ ).

\* Lechones que recibieron una cápsula placebo.

\*\* Lechones que recibieron una cápsula de cafeína de 35 mg, segunda dosis después del nacimiento.

**Cuadro 5.** Comparación del número de LV (Lechones Vivos) y LM (Lechones Muertos) por grupo durante el experimento distribuidos por sexo.

	<b>BP*</b>		<b>BPC**</b>		<b>AP*</b>		<b>APC**</b>	
<b>n=</b>	34		39		40		39	
<b>Lechón: Vivo/Muerto</b>	V	M	V	M	V	M	V	M
<b>Sexo:</b>								
<b>Hembra</b>	20	1	13	6	22	0	25	0
<b>Macho</b>	13	0	12	8	18	0	11	0
<b>Total de LM:</b>	1		14		0		0	

\* Lechones que recibieron una cápsula placebo.

\*\* Lechones que recibieron cafeína (35 mg).

**Cuadro 6.** Parámetros sanguíneos (media y error estándar) en lechones que aprobaron la escala de vitalidad al nacimiento con una calificación de entre 6 a 10.

<b>Calificación de Vitalidad</b>	<b>Lechones aprobados 6-7</b>	<b>Lechones aprobados 8-10</b>
	<b>(n = 439)</b>	<b>(n = 464)</b>
<b>Parámetros sanguíneos</b>	<b>Media ± EE</b>	<b>Media ± EE</b>
<b>*pH<sup>(1)</sup></b>	7.24±0.01b	7.32±0.01a
<b>Glucosa mg/dl<sup>(1)</sup></b>	63.37±0.57a	67.12±0.56a
<b>Lactato mg/dl<sup>(1)</sup></b>	44.34±0.66a	36.13±0.53b
<b>**Temperatura °C<sup>(2)</sup></b>	37.03±0.08b	37.6±0.07a

a,b,c, literales diferentes en la misma fila señalan diferencias significativas entre grupos, según prueba de Tukey ( $P<0.05$ ).

\* La variable pH se expresa como Mediana±rango (EE) y fue analizada mediante la prueba de Kruskal-Wallis ( $P<0.05$ ).

\*\* ( $P<0.0001$ ).

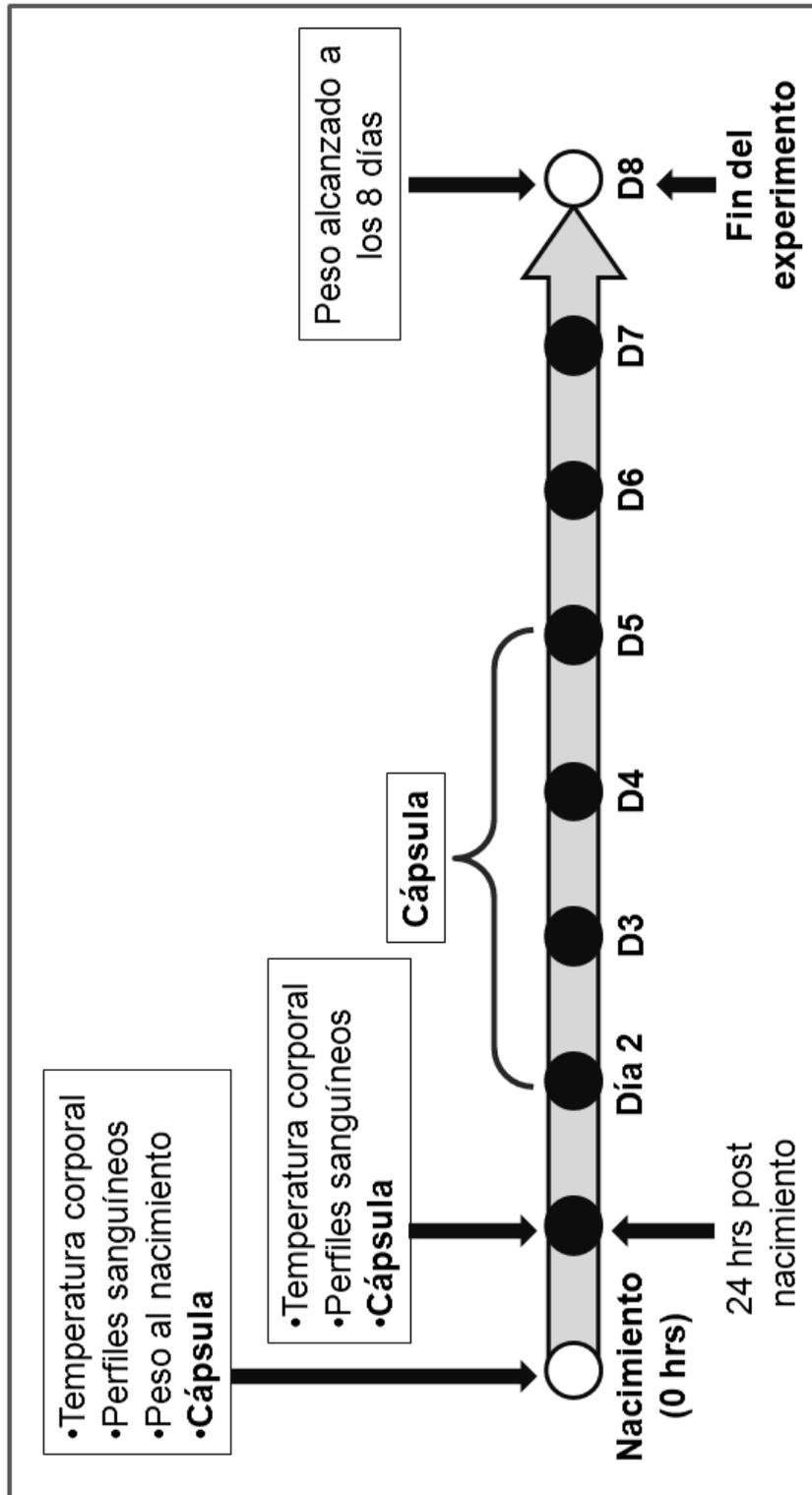
<sup>(1)</sup> Juárez, 2010; <sup>(2)</sup> Trujillo *et al.*, 2007

**Cuadro 7.** Concentraciones sanguíneas de Lactato y Glucosa (media y error estándar) de lechones que reprobaron la escala de vitalidad al nacimiento expresado en mg/dL y mmol/L al nacimiento y a las 24 horas de vida. Los lechones se clasificaron como: bajo peso sin cafeína (BP), bajo peso con cafeína (BPC), alto peso sin cafeína (AP) y alto peso con cafeína (APC).

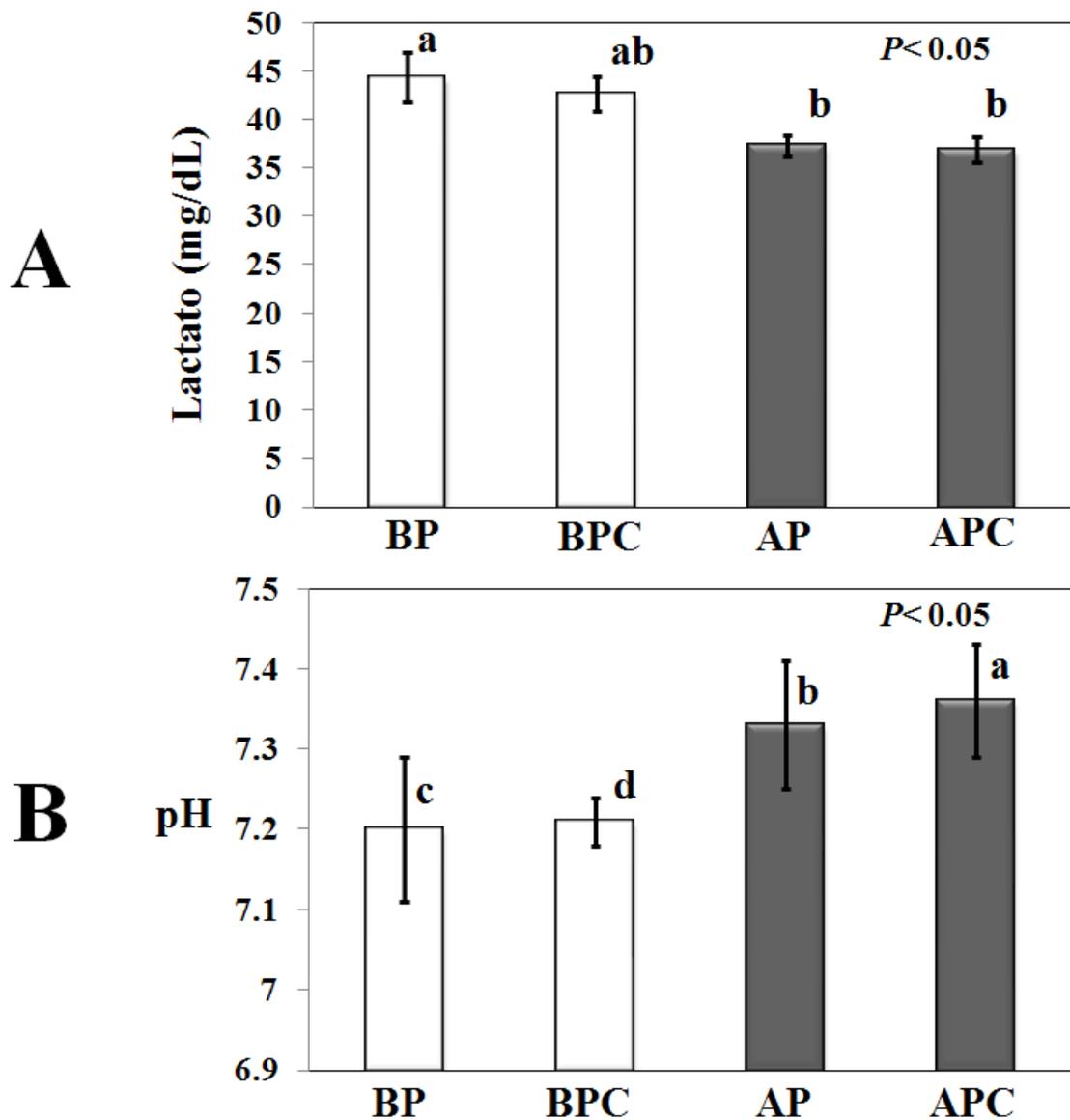
<b>LACTATO</b>				
<b>Al nacimiento</b>			<b>24 horas posnacimiento</b>	
<b>Grupo</b>	<b>mg/dL</b>	<b>mmol/L</b>	<b>mg/dL</b>	<b>mmol/L</b>
<b>BP</b>	44.35±2.61a	4.922±0.28	34.85±1.59b	3.868±0.17
<b>BPC</b>	42.64±1.74ab	4.733±0.19	54.69±1.58a	6.070±0.17
<b>AP</b>	37.35±1.08b	4.145±0.11	31.75±0.76b	3.524±0.08
<b>APC</b>	36.89±1.28b	4.094±0.14	26.84±0.85c	2.979±0.09
<b>GLUCOSA</b>				
<b>Al nacimiento</b>			<b>24 horas posnacimiento</b>	
<b>Grupo</b>	<b>mg/dL</b>	<b>mmol/L</b>	<b>mg/dL</b>	<b>mmol/L</b>
<b>BP</b>	72.94±2.04a	8.096±0.22	68.35±2.61a	7.586±0.28
<b>BPC</b>	72.92±1.77a	8.094±0.19	41.07±2.83b	4.558±0.31
<b>AP</b>	70.40±1.55a	7.814±0.17	71.17±1.45a	7.899±0.16
<b>APC</b>	67.59±1.93b	7.502±0.214	71.51±1.53a	7.937±0.169

a,b,c, literales diferentes en la misma columna señalan diferencias significativas entre grupos, según prueba de Tukey ( $P<0.05$ ).

Figura 1. Diseño y seguimiento del experimento

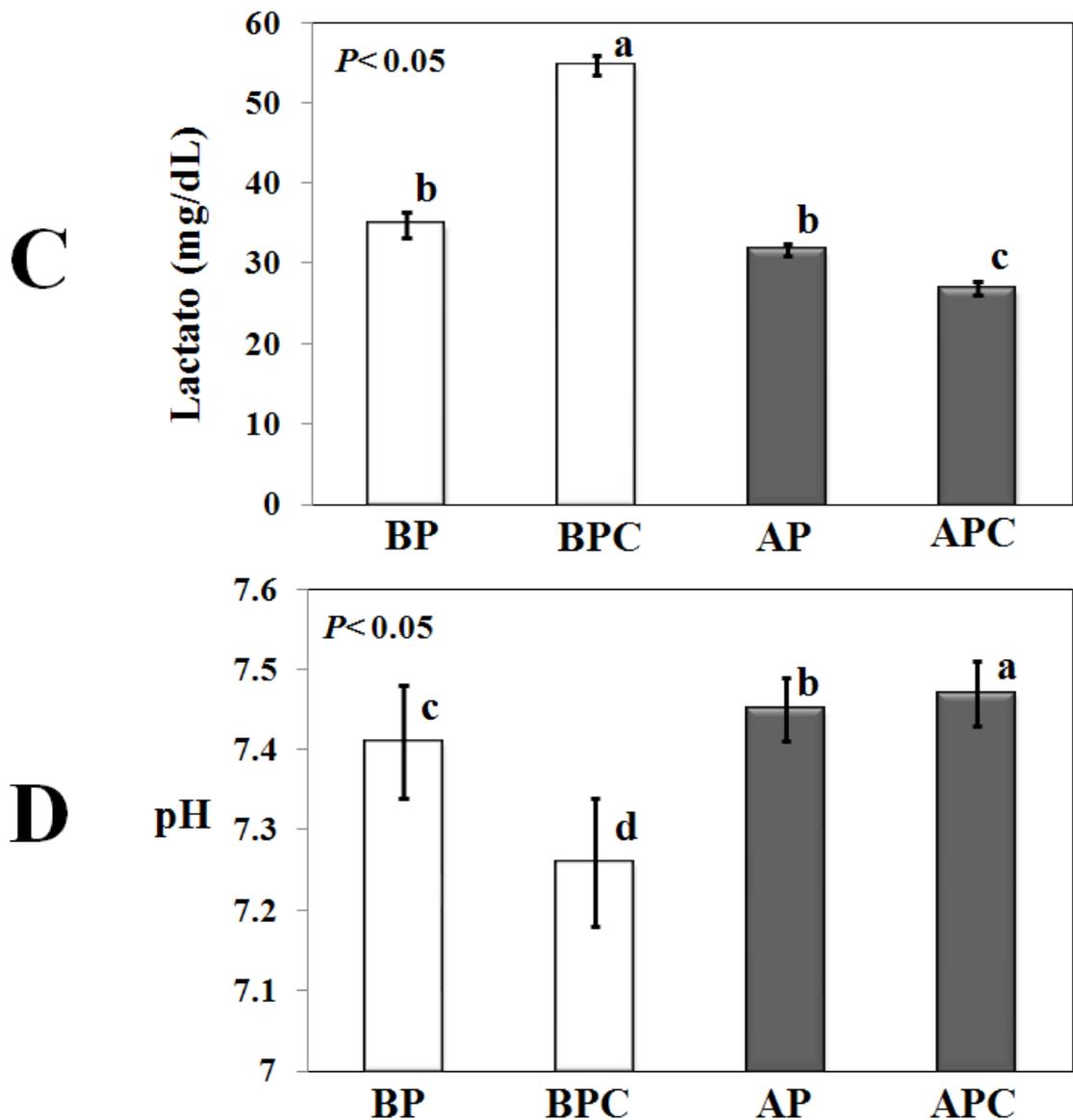


**Figura 2.** Comparación de los parámetros sanguíneos de pH (Mediana y error estándar) y Lactato (Media y error estándar) medidas al nacimiento en lechones recién nacidos que reprobaron la escala de vitalidad. Los lechones se clasificaron como: bajo peso sin cafeína (BP), bajo peso con cafeína (BPC), alto peso sin cafeína (AP) y alto peso con cafeína (APC).



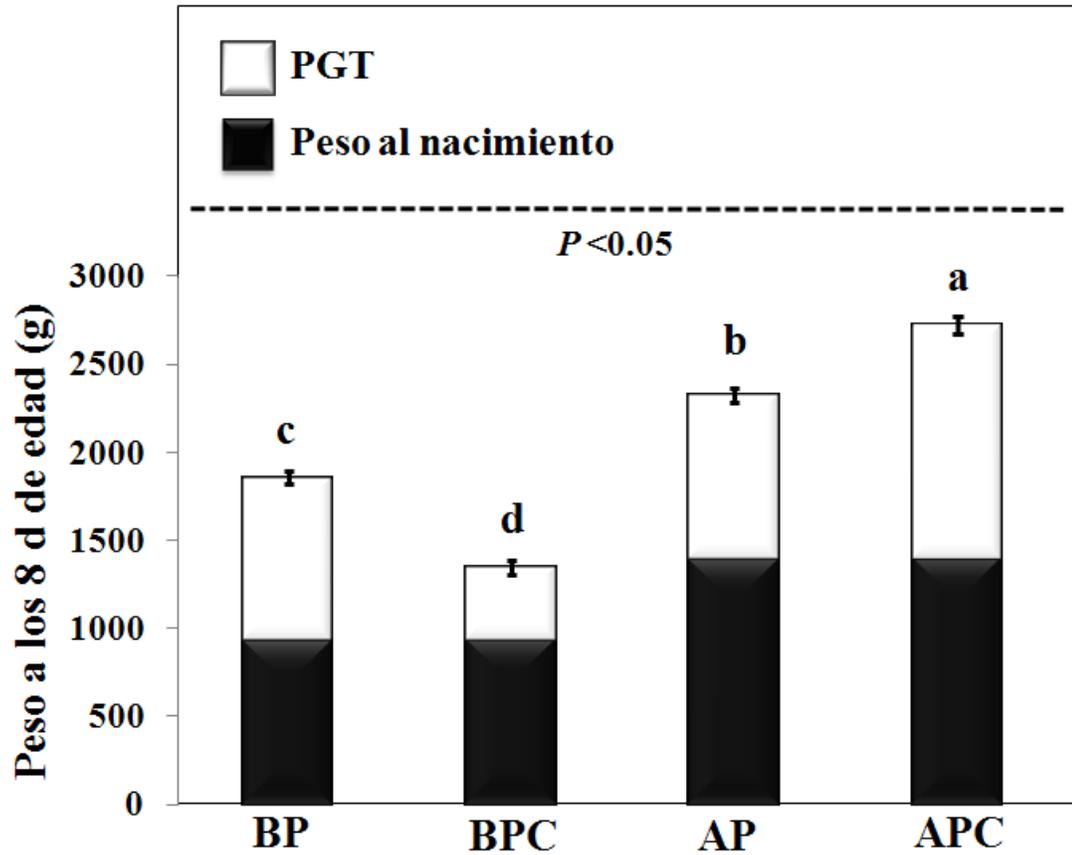
Literales diferentes (a,b,c,d) entre columnas indican diferencias significativas a la prueba de Tukey ( $P < 0.05$ ), la variable Lactato se expresa como Media  $\pm$  rango (EE); la variable pH se expresa como Mediana  $\pm$  rango (EE) y fue analizada mediante la prueba de Kruskal-Wallis ( $P < 0.05$ ).

**Figura 3.** Comparación de los parámetros sanguíneos de pH (Mediana y error estándar) y Lactato (Media y error estándar) medidas a las 24 horas en lechones que reprobaron la escala de vitalidad. Los lechones se clasificaron como: bajo peso sin cafeína (BP), bajo peso con cafeína (BPC), alto peso sin cafeína (AP) y alto peso con cafeína (APC).



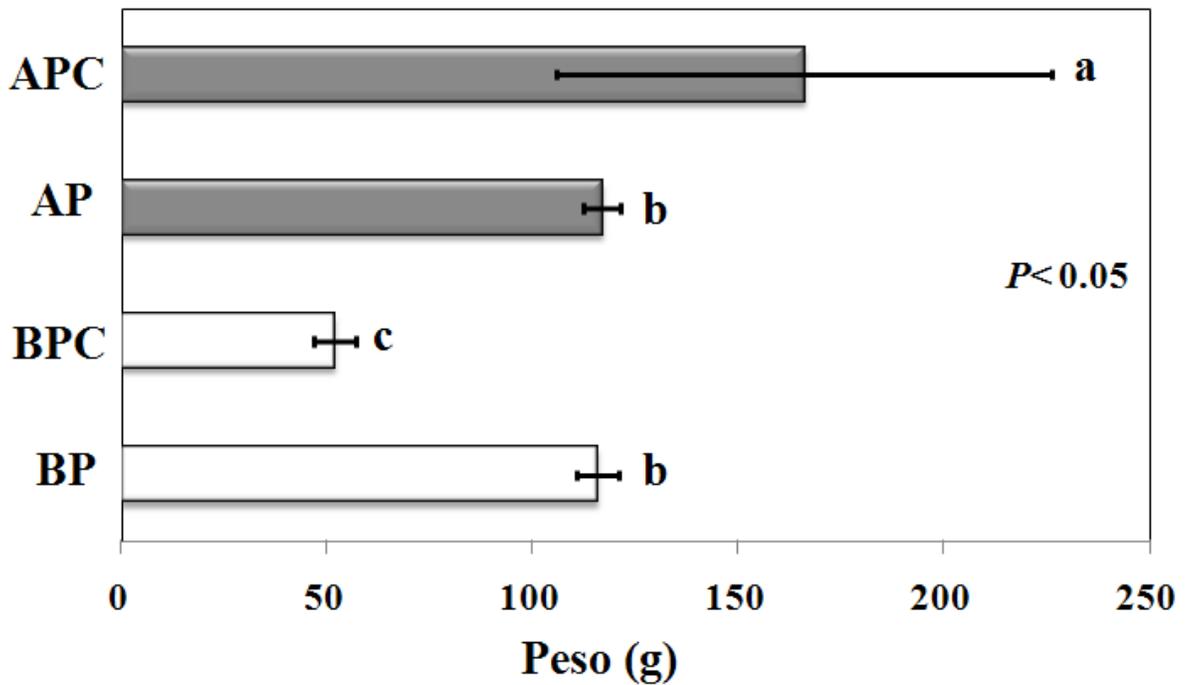
Literales diferentes (a,b,c,d) entre columnas indican diferencias significativas a la prueba de Tukey ( $P < 0.05$ ), la variable Lactato se expresa como Media  $\pm$  rango (EE); la variable pH se expresa como Mediana  $\pm$  rango (EE) y fue analizada mediante la prueba de Kruskal-Wallis ( $P < 0.05$ ).

**Figura 4.** Comparación del Peso Ganado Total (PGT) y el Peso Total durante los primero 8d de edad en los cuatro grupos de lechones con calificación de la vitalidad reprobada. Los lechones se clasificaron como bajo peso sin cafeína (BP), bajo peso con cafeína (BPC), alto peso sin cafeína (AP) y alto peso con cafeína (APC).



Literales diferentes (a,b,c,d) entre columnas indican diferencias significativas a la prueba de Tukey ( $P < 0.05$ ), cada variable se expresa como Media  $\pm$  rango (EE).

**Figura 5.** Comparación de la GDP de los cuatro grupos experimentales durante la primera semana de vida. Los lechones se clasificaron como bajo peso sin cafeína (BP), bajo peso con cafeína (BPC), alto peso sin cafeína (AP) y alto peso con cafeína (APC).



Literales diferentes (a,b,c,d) entre columnas indican diferencias significativas a la prueba de Tukey ( $P < 0.05$ ), la variable GDP se expresa como Media  $\pm$  rango (EE).