



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA PRODUCCIÓN Y DE LA SALUD ANIMAL

MONITOREO ELECTRÓNICO FETAL Y DETERMINACIÓN
DEL PERFIL FISIO-METABÓLICO DE NEONATOS PORCINOS
QUE SOBREVIVIERON A UN PROCESO DE ASFIXIA

TESIS

Que para obtener el grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

Héctor Oscar Orozco Gregorio

Tutor:

Daniel Mota Rojas

Asesores:

Rafael Hernández González

María de Lourdes Alonso Spilsbury

México D. F.

2007



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 jurado asignado por el Comité Académico del Posgrado 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 aprobó la tesis que presentó:**

M.V.Z. Héctor Oscar Orozco Gregorio

Honorable Jurado de Examen:

Presidente: Dra. Maria Elena Trujillo Ortega

Secretario: Dr. Rafael Hernández González

Suplente: Dra. Maria de Lourdes Alonso Spilsbury

Suplente: Dra. Sara Caballero Chacón

Suplente: Dr. Daniel Mota Rojas

ASESORES DE TESIS

Dr. Daniel Mota Rojas

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

Dra. Dina Villanueva García

Jefa de la División de Neonatología
Responsable de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).
Hospital Infantil de México. Federico Gómez. México DF.

Dr. Alejandro Nava Ocampo

Investigador y Farmacólogo Clínico. Division of Clinical Pharmacology and Toxicology
The Hospital for Sick Children. Toronto ON, Canada

Dra. María de Lourdes Alonso Spilsbury

Líder del Cuerpo Académico de Etología, Producción Porcina y Fauna Silvestre
Departamento de Producción Agrícola y Animal.
Área: Ecodesarrollo de la Producción Animal
Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, México DF.

Dra. Ma. Elena Trujillo Ortega

Jefa de la Unidad de Planeación de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Nacional Autónoma de México, México DF.

Dr. Rafael Hernández González

Jefe del Departamento de Investigación Experimental y Bioterio
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México DF.

Dra. Sara Caballero Chacón

Investigadora. Profesora del Departamento de Fisiología y Farmacología
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Nacional Autónoma de México, México DF.

DEDICATORIA

A mis hermanos: Susy, Charo, Lili, Israel, Ernesto y Carlos, por su invaluable amistad y confianza, por permitirme reír a su lado aun en medio del dolor. Y aunque se que no son muchos, también se que no los hay mejores, porque estoy seguro que en sus labios no hay engaño ni traición.

AGRADECIMIENTOS

AL ETERNO, porque a pesar de las circunstancias, un día las cosas tomaron otro sentido. Por cada amanecer; por el honor y el placer de conocerle; por cada segundo de la vida que me ha permitido disfrutar; por permitirme llegar hasta aquí; por sus bondades a mi vida; porque sin **ÉI**, nada.

A mi madre, por la vida, por su aliento y paciencia en mis años más difíciles, por creer y confiar siempre en mí de manera incondicional y bajo cualquier circunstancia, por llamarme hijo. Y a mis hermanos, por su apoyo a toda prueba durante tantos años, gracias por su incomparable amor. A mi familia, mi amor eterno.

Al Dr. Daniel Mota Rojas, por su valiosa dirección paso a paso de este trabajo, así como por cuidar el más mínimo detalle en la realización del proyecto y del posgrado. Porque no puede contar con alguien mejor a cargo; pero sobre todo, gracias por depositar su confianza en mí. Mi respeto y admiración a tan brillante y destacado profesional y gran ser humano. Mi más sincero agradecimiento.

A la Dra. Dina Villanueva, y al Dr. Alejandro Nava Ocampo, por sus excelentes e imprescindibles aportaciones a la tesis. Por la oportunidad de conocer de cerca a profesionales de tal nivel.

A la Dra. Marilu Alonso Spilsbury y al Dr. Ramírez Necochea, por permitirme aprender y colaborar a su lado, gracias por su confianza.

Al Dr. Rafael Hernández y a la Dra. Maria Elena Trujillo, porque siempre es un privilegio poder ser guiado profesionalmente por tan destacadas personalidades.

A la Dra. Sara Caballero Chacón, por reflejar su experiencia a través de sus valiosos y muy atinados comentarios a la tesis, así como por su sencillez y disposición para atenderme.

A los Químicos Antonio Campos y Alberto García de IL Diagnostics, por las facilidades otorgadas para el uso del equipo de medición de parámetros críticos sanguíneos.

A mi amiga la M en C Adriana Olmos, por su amistad de tanto tiempo.

A las personas de licenciatura y posgrado que contribuyeron en la parte experimental del proyecto.

A la empresa Luz y Fuerza del Centro y al Sindicato Mexicano de Electricistas (SME) por el apoyo y permisos otorgados para la realización del posgrado.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada durante la realización del posgrado. Beca No. 189427.

DATOS BIOGRÁFICOS

Héctor Oscar Orozco Gregorio

Nació en la Ciudad de México, D.F. en el año de 1972. Es Médico Veterinario Zootecnista egresado de la Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco.

Es estudiante del programa de Maestría y Doctorado en Ciencias de la Producción y de la Salud Animal, en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Ha sido conferencista en eventos organizados por la Asociación de Médicos Veterinarios Especialistas en Cerdos (AMVEC), la IV Jornada Internacional de Producción Porcina (UNAM), la Conferencia Veterinaria Mexicana y en la 1era Reunión de Perinatología Animal (UAM-X).

Ha participado como coautor en 4 capítulos y como autor principal en 3 capítulos del libro Perinatología Animal, Enfoques Clínicos y Experimentales.

Es coautor de 8 artículos científicos internacionales arbitrados relacionados con gineco-obstetricia veterinaria, manejo de la cerda al parto, adaptaciones metabólicas del feto hipóxico y alteraciones metabólicas del equilibrio biológico del recién nacido, publicados en revistas como Animal Reproduction Science, Theriogenology, American Journal of Biochemistry and Biotechnology, Journal of Medical Sciences, Acta Biomédica e International Journal of Neuroscience.

Ha colaborado en proyectos de investigación en el laboratorio de Etología y Producción Porcina del Dpto. de producción agrícola y Animal en la Universidad Autónoma Metropolitana–Xochimilco, relacionados con el uso de estimulantes de la musculatura uterina, circulación fetoplacentaria, supervivencia neonatal, métodos de eutanasia y bioquímica de la asfixia intraparto.

Actualmente es candidato a cursar estudios de Doctorado en Ciencias con el tema “Efecto de la cafeína sobre la tasa metabólica, gasometría sanguínea y vitalidad de neonatos hipoxémicos con apnea refractaria”.

ÍNDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISION DE LITERATURA	2
1. SISTEMA FETO-PLACENTARIO	2
2. CIRCULACIÓN FETAL	6
3. CAMBIOS CIRCULATORIOS AL NACIMIENTO	9
4. ASFIXIA PERINATAL	11
4.1. <i>Asfixia perinatal en medicina veterinaria y humana</i>	13
4.2. <i>Etiopatogénia de la asfixia perinatal</i>	16
4.2.1. <i>Uso de uterotónicos</i>	17
5. METABOLISMO ENERGÉTICO FETAL	20
6. METABOLISMO ENERGÉTICO NEONATAL	23
6.1. <i>Glucogenólisis neonatal</i>	23
6.2. <i>Gluconeogénesis neonatal</i>	25
7. ALTERACIONES DEL METABOLISMO ENERGÉTICO Y DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE FETAL Y NEONATAL EN LA ASFIXIA PERINATAL	27
7.1. <i>Termorregulación del neonato asfíctico</i>	30
8. MECANISMOS COMPENSATORIOS FETALES Y NEONATALES EN LA ASFIXIA PERINATAL	34
9. SECUELAS FETALES Y NEONATALES DE LA ASFIXIA PERINATAL	37
9.1. <i>Síndrome de aspiración de meconio (SAM)</i>	40
9.1.1. <i>Fisiopatología del SAM</i>	41
10. DIAGNOSTICO Y VALORACIÓN DE LA ASFIXIA INTRAPARTO	45
10.1. <i>Monitoreo electrónico y fetal</i>	45
10.2. <i>Escalas de vitalidad neonatal</i>	46
10.3. <i>Gasometría sanguínea neonatal</i>	47
III. OBJETIVOS	52
1. OBJETIVO GENERAL	52
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	52
IV. HIPÓTESIS	54
V. MATERIAL Y MÉTODOS	55
1. LOCALIZACIÓN Y NÚMERO DE ANIMALES	55
2. GRUPOS DE ANIMALES	55
3. VARIABLES EVALUADAS	55
3.1. <i>Indicadores evaluados in utero</i>	55
3.1.1. <i>Frecuencia cardiaca fetal (FCF) e intensidad de la contractibilidad materna</i>	55
3.2. <i>Indicadores neonatales evaluados</i>	56
3.2.1. <i>Frecuencia cardiaca (FC)</i>	56
3.2.2. <i>Temperatura</i>	57
3.2.3. <i>Peso corporal</i>	57

3.2.4. Tinción cutánea de meconio	57
3.2.5. Morfología del cordón umbilical	57
3.2.6. Toma de muestras y gasometría sanguínea	58
3.2.7. Vitalidad neonatal	58
3.2.8. Latencia al primer amamantamiento	59
4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	59
5. TRASLADO Y ALOJAMIENTO	59
6. ALIMENTACIÓN	60
7. EUTANASIA	60
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	61
VI. RESULTADOS	71
VII. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	79
VIII. REFERENCIAS	85
IX. Anexos	100
1. Artículos publicados derivados de la tesis	100
1.1. Orozco-Gregorio <i>et al.</i> 2007. Short term neurophysiologic consequences of intrapartum asphyxia in piglets born by spontaneous parturition. <i>International Journal of Neuroscience</i> . (in press).	100
1.2. Orozco-Gregorio <i>et al.</i> 2007. Importance of blood gas measurements in perinatal asphyxia and alternatives to restore the acid base balance status to improve the newborn performance. <i>American Journal of Biotechnology and Biochemistry</i> . 3 (3): 131-140	100
1.3. Orozco-Gregorio <i>et al.</i> 2007. Relevant aspects on fetal and neonatal energy metabolism in the pig and human: A review. <i>Journal of Animal Veterinary Advances</i> 6: (In press).	100

ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO 1.	Respuesta cardiovascular a la hipoxemia y a la acidemia	36
CUADRO 2.	Alteraciones en los diferentes sistemas fetales durante la asfixia intraparto	38
CUADRO 3.	Escala de Apgar	51
CUADRO 4.	Escala de Mota-Rojas	51
CUADRO 5.	Escala empleada para la valoración de la vitalidad neonatal	70
CUADRO 6.	Criterios de inclusión	70
CUADRO 7.	Indicadores fisiometabólicos sanguíneos y evaluación neurológica neonatal	73
CUADRO 8.	Correlación entre las variables fisiometabólicas sanguíneas y la escala de vitalidad y la latencia al primer amamantamiento	74
CUADRO 9.	Indicadores fisiometabólicos sanguíneos al finalizar el estudio	75

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1A.	Neonato porcino asfíctico	15
FIGURA 1B.	Neonato humano asfíctico	15
FIGURA 2A.	Cordón umbilical roto	19
FIGURA 2B.	Aplicación de uterotónicos en cerdas	19
FIGURA 2C.	Manipulación obstétrica en la cerda	19
FIGURA 3.	Fisiopatología de la muerte fetal por asfixia	31
FIGURA 4A.	Neonato humano teñido de meconio	44
FIGURA 4B y 4C.	Neonatos porcinos teñidos de meconio	44
FIGURA 5A y 5B.	Cardiotocografía en medicina humana	49
FIGURA 5C.	Relación de la frecuencia cardíaca fetal y de la dinámica uterina	49
FIGURA 5D y 5E.	Cardiotocógrafo empleado en medicina veterinaria	49
FIGURA 5F.	Fetotransductor y tocotransductor empleados en el parto de la cerda	49
FIGURA 6A.	Analizador de parámetros críticos sanguíneos neonatales	50

FIGURA 6B.	Muestreo sanguíneo retroorbital en cerdos neonatos	50
FIGURA 6C.	Muestreo sanguíneo de vena cava en cerdos neonatos	50
FIGURA 7A.	Observación del resultado cardiotocográfico de la cerda	63
FIGURA 7B.	Depilación de la cerda previo a la colocación de los transductores	63
FIGURA 7C.	Colocación del gel “electrode” Spectrum 360	63
FIGURA 8A.	Auscultación de la frecuencia cardíaca neonatal	64
FIGURA 8B.	Evaluación de la temperatura timpánica neonatal	64
FIGURA 8C.	Pesaje de lechones	64
FIGURA 9A.	Tinción cutánea de meconio grado ausente	65
FIGURA 9B.	Tinción cutánea de meconio grado moderado	65
FIGURA 9C.	Tinción cutánea de meconio grado grave	65
FIGURA 10A.	Cordón umbilical roto	66
FIGURA 10B.	Cordón umbilical adherido	66
FIGURA 10C.	Cordón umbilical hemorrágico	66
FIGURA 10D.	Cordón umbilical congestionado	66
FIGURA 10E.	Cordón umbilical edematoso	66
FIGURA 11A.	Muestreo sanguíneo por punción retroorbital	67
FIGURA 11B.	Preparación y homogenización de la muestra sanguínea	67
FIGURA 11C.	Análisis de la muestra sanguínea	67
FIGURA 11D.	Observación de resultados de parámetros sanguíneos	67
FIGURA 12A y 12B	Traslado de lechones al bioterio	68
FIGURA 12C y 12D	Alojamiento de lechones en el bioterio	68
FIGURA 13A y 13B	Alimentación de lechones en el bioterio	69
FIGURA 13C	Sucedáneo de leche para lechones	69
FIGURA 14A, 14B, 14C y 14D	Cambios en las concentraciones sanguíneas de calcio, sodio, glucosa y potasio en los dos grupos de estudio durante los diferentes muestreos	76
FIGURA 15A, 15B, 15C y 15D	Cambios en las concentraciones sanguíneas de lactato, bicarbonato, PO ₂ y PCO ₂ en los dos grupos de estudio durante los diferentes muestreos	77
FIGURA 16	Cambios en los niveles de pH en los dos grupos de estudio durante los diferentes muestreos	78

DATOS BIOGRÁFICOS

Héctor Oscar Orozco Gregorio

Nació en la Ciudad de México, D.F. en el año de 1972. Es Médico Veterinario Zootecnista egresado de la Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco.

Es estudiante del programa de Maestría y Doctorado en Ciencias de la Producción y de la Salud Animal, en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Ha sido conferencista en eventos organizados por la Asociación de Médicos Veterinarios Especialistas en Cerdos (AMVEC), la IV Jornada Internacional de Producción Porcina (UNAM), la Conferencia Veterinaria Mexicana y en la 1era Reunión de Perinatología Animal (UAM-X).

Ha participado como coautor en 4 capítulos y como autor principal en 3 capítulos del libro Perinatología Animal, Enfoques Clínicos y Experimentales.

Es coautor de 8 artículos científicos internacionales arbitrados relacionados con gineco-obstetricia veterinaria, manejo de la cerda al parto, adaptaciones metabólicas del feto hipóxico y alteraciones metabólicas del equilibrio biológico del recién nacido, publicados en revistas como Animal Reproduction Science, Theriogenology, American Journal of Biochemistry and Biotechnology, Journal of Medical Sciences, Acta Biomédica e International Journal of Neuroscience.

Ha colaborado en proyectos de investigación en el laboratorio de Etología y Producción Porcina del Dpto. de producción agrícola y Animal en la Universidad Autónoma Metropolitana–Xochimilco, relacionados con el uso de estimulantes de la musculatura uterina, circulación fetoplacentaria, supervivencia neonatal, métodos de eutanasia y bioquímica de la asfixia intraparto.

Actualmente es candidato a cursar estudios de Doctorado en Ciencias con el tema “Efecto de la cafeína sobre la tasa metabólica, gasometría sanguínea y vitalidad de neonatos hipoxémicos con apnea refractaria”.

RESUMEN

Los lechones son particularmente sensibles a la anoxia intraparto no obstante que al nacimiento son relativamente maduros. El objetivo del presente estudio fue evaluar las secuelas neurofisiológicas de la asfixia intraparto en lechones. Se utilizaron 10 lechones que cursaron por asfixia intraparto y 10 lechones en el grupo testigo. Los niveles de glucosa, la temperatura de la membrana timpánica y el peso corporal fueron registrados dentro de los primeros 2 min, después del nacimiento. Los animales fueron evaluados por un periodo de 5 días. Para evaluar la función neurológica de los lechones se empleó una escala de vitalidad y el tiempo empleado en conectar la teta materna por primera vez. En el grupo testigo, la temperatura y los niveles de pH sanguíneo al nacimiento fueron significativamente mayores ($P < 0.001$), mientras que los niveles sanguíneos de calcio, lactato y $p\text{CO}_2$ fueron estadísticamente menores ($P < 0.05$), respecto al grupo de lechones que experimentaron un proceso de asfixia intraparto. En éste grupo, se observaron bajos niveles de temperatura y pH sanguíneo, así como niveles sanguíneos elevados de $p\text{CO}_2$ y lactato; los lechones presentaron además, una baja calificación en la escala de vitalidad y un mayor tiempo empleado en conectar la teta materna por primera vez. Al finalizar el estudio, los lechones asfixiados pesaron en promedio 200 g. menos ($P = 0.023$) que los lechones del grupo testigo. En conclusión, la asfixia intraparto en lechones nacidos espontáneamente fue asociada con signos de disfunción neurológica y una baja ganancia de peso, lo que sugiere que los lechones pueden ser utilizados como un adecuado modelo biológico de la asfixia en el neonato.

ABSTRACT

Piglets are particularly susceptible to intrapartum anoxia despite the fact that they are relatively mature at birth. The objective of the present study was to investigate the short-term neurophysiologic consequences of intrapartum asphyxia in piglets. Ten piglets suffering intrapartum asphyxia and ten control piglets were studied. Glucose and blood gas levels, tympanic membrane temperature, and body weight were measured within the first 2 min after birth. Animals were followed up for 5-day period. As surrogate markers of piglets neurological function, a viability score and the time elapsed from birth to first teat contact were recorded. In the control group, temperature and blood pH levels at birth were significantly higher ($P < 0.001$) whereas calcium, lactate and $p\text{CO}_2$ levels were statistically lower ($P < 0.05$) than in the piglets experiencing intrapartum asphyxia. Lower temperature and blood pH levels as well as higher blood $p\text{CO}_2$ and lactate levels were observed in piglets with lower viability scores and in piglets with prolonged times to first udder contact. At the end of the study, asphyxiated piglets weighed on average 200 g less ($P = 0.023$) than control piglets. In conclusion, intrapartum asphyxia in spontaneously-born piglets was associated with signs of acute neurological dysfunction and lower weight gain, supporting that they may be used as a naturalistic model for the study of asphyxia in the newborn.

I. INTRODUCCION

Aproximadamente el 10% de las muertes en niños menores de 5 años se encuentra relacionada con la mortalidad neonatal intraparto (Lawn *et al.*, 2005). La asfixia parece ser la causa de complicaciones intraparto y de secuelas en el neurodesarrollo en los infantes que logran sobrevivir a este proceso (Low, 2004; Shevell, 2004). Sin embargo, existen varias limitantes para extrapolar los resultados obtenidos en modelos animales experimentales a humanos, no obstante, han sido reportadas algunas similitudes en la respuesta a la asfixia neonatal entre diferentes especies de mamíferos neonatos (Singer, 1999).

En cerdos, la asfixia intraparto es frecuentemente el factor responsable de la mortalidad ocurrida durante el periodo del parto (Randall, 1971; Sprecher *et al.*, 1974; Alonso-Spilsbury *et al.*, 2005). La principal causa que da origen a la asfixia suele ser la ruptura prematura del cordón umbilical durante el parto (Randall, 1989). En un estudio realizado previamente en lechones a los cuales se les impidió la respiración dentro de los primeros 4 minutos después del nacimiento, se observó que su capacidad de termorregulación fue alterada (Herpin *et al.*, 1998).

Por otra parte, estudios recientes realizados por Trujillo-Ortega *et al.*, (2007), señalan que los neonatos porcinos expuestos de forma natural a un proceso de asfixia intraparto pueden ser un adecuado modelo experimental para la realización de otros estudios en el área, esto debido a las similitudes que se presentan tanto en neonatos humanos como en neonatos porcinos durante la respuesta a la asfixia, incluyendo los procesos de acidosis metabólica y respiratoria. Por lo que el presente estudio tuvo por objetivo caracterizar el perfil fisiometabólico de neonatos porcinos que sobrevivieron a un proceso de asfixia intraparto bajo condiciones controladas y las posibles secuelas neurológicas manifestadas en los siguientes 5 días postparto.

II. REVISION DE LITERATURA

1. SISTEMA FETO - PLACENTARIO

El transporte placentario es esencial para el mantenimiento de la homeostasis en el compartimiento fetal (Schneider, 1991). Para lograr esto, la placenta provee al feto de elementos tales como ácidos grasos, fosfolípidos, hormonas, aminoácidos, lipoproteínas (Lacouis, 1987), glucosa y O₂, de estos, los dos últimos elementos mencionados son los de mayor importancia para el crecimiento y producción de energía (Battaglia y Meschia, 1986). Al respecto, el potencial de influencia de la placenta sobre el crecimiento fetal se observa por la fuerte correlación entre el tamaño del feto y el peso de la placenta cuando se examina esta variable en la segunda mitad de la gestación. En condiciones experimentales, la restricción del crecimiento placentario o la reducción en las funciones de la placenta, disminuye el crecimiento fetal en una extensa variedad de especies (Owens *et al.*, 1989). Así mismo, por experimentación animal se sabe que si disminuye bruscamente el flujo placentario en más del 50%, ya sea en el lado materno o en el fetal, comienza a disminuir la captación de oxígeno del feto (Dawes, 1995).

No obstante, para lograr la homeostasis fetal, se requiere también de la excreción de productos de desecho y metabolitos fetales como bilirrubina, CO₂ y urea (Duncan, 1999; Schneider, 1991). En relación a esto, es importante señalar que la placenta lleva a cabo un tipo de función renal en la que la orina producida por el feto drena dentro del líquido amniótico y es ingerida nuevamente por este, y reabsorbida por el intestino para posteriormente regresar a la placenta a través de las arterias umbilicales para realizar el intercambio con la circulación materna (Lacouis, 1987).

Las características placentarias tales como el área de la superficie de intercambio, los niveles de flujo sanguíneo, la permeabilidad a la urea y la capacidad de transferencia de la glucosa continúan incrementándose hasta el final

de la gestación, por lo cual el tamaño y función placentaria son los factores más importantes del crecimiento fetal (Owens *et al.*, 1989), y por lo tanto, el adecuado flujo placentario puede ser evaluado desde dos puntos de vista: que provea de forma adecuada los sustratos necesarios para el crecimiento fetal, y que permita un adecuado transporte de O₂ para la supervivencia del mismo (Greiss, 1991). Al respecto, se ha señalado que durante el desarrollo fetal, cuando la función respiratoria fetal es dependiente de la función placentaria, una alteración cardíaca como la cardiomegalía puede tener un marcado efecto sobre el desarrollo pulmonar, resultando en un proceso de hipoplasia pulmonar (Kleiman, 1996). Para llevar a cabo este proceso, la capacidad de diferentes sustancias para atravesar la membrana es descrita mediante términos tales como permeabilidad o capacidad de difusión. Por otra parte, las estructuras tisulares interpuestas entre la circulación fetal y materna difieren sobre el transporte de diferentes moléculas (Schneider, 1991).

El O₂ se difunde a través de la membrana fetoplacentaria siguiendo un gradiente de concentración, en donde la hemoglobina fetal (HbF) con sus dos cadenas alfa y gamma (en lugar de las alfa y beta de la Hb del adulto [HbA]), garantizan una eficiente captación y aporte de O₂ en un medio ambiente fetal relativamente hipóxico (Orozco *et al.*, 2006). De tal forma que la estructura de la isoforma de la HbF presenta una mayor afinidad por el O₂, especialmente en ambientes de baja presión parcial de este gas, como puede ser el de la placenta (Climent *et al.*, 2004), lo cual permite una mayor captación y saturación de O₂ del 50% en una paO₂ de 19 mmHg en comparación a la HbA, la cual presenta una saturación de 50% en 28 mmHg de O₂ (Duncan, 1999). En relación con esto, Soothill *et al.*, (1986), señalan que a una presión parcial de O₂ de la vena umbilical de 30 mmHg, la hemoglobina fetal presenta una saturación de O₂ del 74%.

La sangre arterial materna, con saturación de O₂ de 95%, llega a las arterias uterinas y perfunde los tejidos placentarios manteniendo la concentración de O₂ de la cámara intervillosa, y de ahí pasa a la vena umbilical (Díaz, 1981) que transporta sangre oxigenada hacia el corazón fetal. Así mismo, las arterias del

cordón umbilical regresan la sangre desoxigenada hacia la placenta (De Graff y Rhee, 1999), por lo que la sangre que llega por la vena umbilical es la mejor oxigenada, su saturación aproximada es de 80% (Climent *et al.*, 2004).

En relación al flujo umbilical, este es relativamente elevado en todas las especies que han sido estudiadas: en la oveja es de 160-220 mL/Kg de peso fetal/min; esta cifra es el 40-45% del gasto combinado de ambos ventrículos en condiciones normales. En el cerdo el flujo sanguíneo umbilical es más escaso, alrededor de 168 mL/Kg/min, el 22-33% del gasto cardiaco. Por último, en el ser humano las mediciones realizadas han dado un resultado aproximado de 115 mL/Kg/min (Dawes, 1995).

Por otro lado, se sabe que existen diferencias respecto al tipo de placentación entre las diferentes especies. De acuerdo al número de capas histológicas placentarias se reflejara el estado inmunológico que presente el neonato una vez iniciada la vida extrauterina. Así, los neonatos de todos los animales domésticos ungulados adquieren anticuerpos a través de la ingestión de calostro, no obstante en otras especies, incluidos los seres humanos, los conejos, y los cobayos, una cantidad importante de anticuerpos pasa al feto a través de la placenta (Stabenfeldt y Davidson, 2002). De este modo, la placenta puede ser clasificada de diversas formas:

a) De acuerdo a la posición que el embrión ocupa con respecto a las paredes del útero, que en el caso de la mayoría de los animales domésticos esta puede ser de tipo central, en la cual el feto ocupará durante toda la gestación la cavidad natural del lumen uterino, o bien, como en el caso de la mujer el tipo de placentación puede ser intersticial, en la cual el blastocisto invade completamente la mucosa uterina perdiendo todo contacto con el lumen uterino y la expansión de las membranas fetales provoca que el lumen se oblitere durante la gestación (Ferrugem, 2006). Sin embargo, para que ocurra la placentación intersticial, la mucosa y el estroma uterinos sufren una serie de transformaciones que en conjunto reciben el nombre de decidualización (Climent *et al.*, 2004).

b) De acuerdo a su morfología. La cual puede ser cotiledonaria (vaca, oveja y cabra), difusa (cerda y yegua), zonal (carnívoros) o discoidal (roedores y primates) (Dawes, 1995; Ferrugem, 2006).

c) De acuerdo al número de capas histológicas. La placenta del conejo, la mayoría de los roedores y de los primates incluyendo al humano, son de tipo hemocorial (Schneider 1991), en la cual la barrera está compuesta básicamente por tres capas: el sincicio trofoblástico, el tejido conectivo y el endotelio capilar, todos de origen fetal. En contraste, la placenta epiteliocorial característica de la yegua, cerda, vaca y borrega, está compuesta por seis capas, donde el epitelio uterino intacto se pone en contacto con el corion intacto (Robinson, 2002; Ferrugem, 2006).

Por otra parte, el cordón umbilical también presenta algunas diferencias entre especies. En el humano el cordón presenta dos arterias y una vena (Lacouis, 1987), al igual que en la cerda y la yegua; sin embargo, en especies como los carnívoros y rumiantes se presentan dos arterias y dos venas en el cordón umbilical, las cuales persistirán así hasta el final de la gestación (Climent, 2004).

No obstante lo mencionado anteriormente, en relación a las diferencias existentes entre especies, el conocimiento de los factores que controlan el flujo sanguíneo placentario (FSP) es derivado de las observaciones realizadas en animales inferiores, principalmente borregos y primates no humanos. Estas observaciones muestran que los principios generales de la dinámica del FSP son aplicables al ser humano gestante (Greiss, 1991).

2. CIRCULACIÓN FETAL

El sistema cardiovascular fetal tiene por objetivo servir a las necesidades prenatales y permitir modificaciones al nacer, que establecen el patrón circulatorio prenatal, por tal razón, la circulación fetal difiere de la de un adulto en diversas formas, quizás todas atribuibles a las diferencias fundamentales en el sitio de intercambio gaseoso. En el adulto los pulmones son el sitio de dicho intercambio, mientras que en el feto, la placenta es la que lleva a cabo el intercambio de gases y nutrientes (Park, 1988), por lo cual los pulmones no son necesarios (Duncan, 1999) y se encuentran colapsados (De Graaff y Rhees, 1999).

La circulación fetal es un circuito paralelo ya que la sangre puede circular tanto a los pulmones, al cerebro y al resto del cuerpo. Para asegurar este proceso, la circulación incluye tres derivaciones: el conducto venoso, que permite que una parte de la sangre pase por el hígado; el foramen oval, que es una abertura entre las aurículas derecha e izquierda del corazón; y el conducto arterioso, que es el vaso que conecta a la arteria pulmonar con la aorta y permite que la sangre evite los pulmones (Duncan, 1999; Burroughs y Leifer, 2002). Sin embargo, debido a la función que desempeña la placenta, ésta puede ser considerada como una cuarta derivación (Park, 1988). Estas derivaciones y los diferentes flujos sanguíneos garantizan que el sistema nervioso central (SNC) y el músculo cardíaco reciban la sangre mejor oxigenada (Orozco *et al.*, 2006). Como ya se señaló, estas derivaciones desempeñan una función importante en la distribución del retorno venoso y la función cardíaca en el sistema cardiovascular fetal bajo condiciones normales; sin embargo, durante situaciones patológicas, su función también es de fundamental importancia (Kleiman, 1996), lo cual fue inicialmente señalado por Rudolph (1974), quien introdujo el concepto de que las malformaciones cardíacas congénitas pueden alterar los patrones circulatorios del sistema cardiovascular del feto humano.

La sangre oxigenada fluye de la placenta a través de la vena umbilical, esta asciende al hígado fetal donde se divide en 2 ramas. Una parte de la sangre fluye

por la rama que desemboca en vena porta hepática para llegar al hígado (Duncan, 1999), donde recoge la sangre procedente de la mayor parte del tubo digestivo (26% de saturación de oxígeno) (Climent *et al.*, 2004). Tras pasar por los sinusoides hepáticos, la sangre va por las venas hepáticas a la vena cava inferior donde se mezcla con sangre mal oxigenada que procede de las paredes del abdomen y los miembros posteriores, drenando la parte posterior del feto y por tal razón, la sangre que regresa a la aurícula derecha tiene una pO_2 de 25 mmHg (lo que equivale a una saturación de O_2 de 25%) (Robinson, 2002; Climent *et al.*, 2004).

Por otro lado, la sangre que no pasa por el hígado se dirige a una segunda rama, el conducto venoso que drena en la vena cava inferior, este proceso se presenta en humanos (Kleiman, 1996; Tortora y Grabowski, 2002) así como en la oveja; sin embargo, en otras especies como la cerda y la yegua, el conducto venoso desaparece en una etapa temprana de la gestación y la sangre venosa umbilical fluye a través de los capilares hepáticos (Robinson, 2002). Es importante señalar que el hecho de que solo aproximadamente la mitad de la sangre atraviese el hígado (Burroughs y Leifer, 2002) permite que el resto de la sangre no sufra un proceso de desoxigenación por este órgano (Duncan, 1999).

Posteriormente, la sangre que no pasó por el hígado y fluye a través de la vena cava inferior, llega a la aurícula derecha, donde un 60% de su volumen pasa a la aurícula izquierda (Climent *et al.*, 2004), a través de una vía de baja resistencia conocida como agujero oval (Robinson, 2002) que se encuentra en el tabique interauricular (Tortora y Grabowski, 2002). Ya en la aurícula izquierda esta sangre se mezcla con la sangre procedente de los pulmones (Climent *et al.*, 2004) que llega a través de las venas pulmonares (Moore, 1999) y que no representa más del 20% del caudal (con un 26% de saturación de O_2); posteriormente, la sangre pasa al ventrículo izquierdo y sale por la arteria aorta (62% de saturación de O_2) (Climent *et al.*, 2004). El resultado de este proceso es que el cerebro y la circulación coronaria reciben sangre con un índice elevado de saturación de oxígeno (pO_2 de 24 mmHg) (Park, 1988).

Finalmente, del total de la sangre oxigenada que llegó a través de la vena cava inferior a la aurícula derecha, una pequeña cantidad que no es bombeada a la aurícula izquierda, permanece en esta aurícula y se mezcla con sangre proveniente de la vena cava inferior que pasó por el hígado y llega desoxigenada a la aurícula derecha (Moore, 1990), y con la sangre que procede de la vena cava craneal (31% de saturación de O₂) para posteriormente pasar hacia el ventrículo derecho y salir por la arteria pulmonar (52% de saturación de O₂). De esta sangre, la mayor parte pasa a través del conducto arterioso (58% de saturación de O₂) hacia la aorta (Climent *et al.*, 2004), vaso que conecta el tronco de la arteria pulmonar con la aorta (Tortora y Grabowski, 2002), de tal forma que muy poca sangre pasa hacia los pulmones ya que éstos se encuentran colapsados (Climent *et al.*, 2004) y sólo requieren que el 13% de la sangre total pase a ellos, únicamente para permitir su crecimiento (Duncan, 1999).

3. CAMBIOS CIRCULATORIOS AL NACIMIENTO

En la circulación del recién nacido se originan diversas e importantes adaptaciones circulatorias: pérdida de la circulación placentaria, disminución de la resistencia pulmonar seguida del inicio de la respiración y el incremento de la pO_2 (Randall, 1992). Las tres derivaciones que permitieron que gran parte de la sangre derivara a hígado y pulmones dejan de funcionar (Sansoucie y Cavaliere, 1997; citado por Moore, 1999). Por lo que la transición de la vida fetal a la neonatal requiere el desarrollo y establecimiento de nuevos patrones respiratorios (Martín y Abu-Shawees, 2005) que a su vez dependen de ciertas modificaciones a nivel pulmonar: absorción del líquido pulmonar, vasodilatación pulmonar, y una adecuada producción de surfactante (Duncan, 1999). Todos estos cambios postnatales ocurren de forma gradual (Vâlimaki *et al.*, 1991).

Con el comienzo de la ventilación, el aire reemplaza al líquido intraalveolar y aumenta notablemente la concentración local de O_2 y ambos pueden dilatar de manera directa el músculo liso vascular pulmonar, o estimular la liberación de sus sustancias vasodilatadoras. Cuando se exponen los pulmones a O_2 se libera bradicinina, un vasodilatador pulmonar potente; a su vez, la bradicinina estimula la producción de óxido nítrico (ON) por las células endoteliales (Brook *et al.*, 2003) el cual es también un potente vasodilatador. Otro vasodilatador importante producido por el endotelio, es la endotelina ET-1, la cual en estudios experimentales originó vasoconstricción en arterias y venas, e incrementó la presión arterial pulmonar en neonatos ovinos (Hislop, 2005).

La oclusión de la circulación proveniente de la placenta origina una caída inmediata de la presión arterial en la vena cava inferior (VCI) y en la aurícula derecha (Duncan, 1999; Moore, 1999), así como un incremento en la resistencia vascular sistémica (RVS) y el cierre del conducto venoso, debido a la ausencia de flujo sanguíneo (Park, 1988).

Por otro lado, la resistencia vascular pulmonar (RVP) es tan alta como la resistencia vascular sistémica antes del parto. Esta elevada resistencia es

mantenida por la elevada cantidad de músculo liso en las paredes de las arteriolas pulmonares, así como por los pulmones que se encuentran colapsados y por consecuencia, de la hipoxia alveolar. Sin embargo con la expansión de los pulmones y el incremento resultante en la tensión de O₂ alveolar se produce una rápida disminución en la RVP (Park, 1988). Esta disminución en la RPV de aproximadamente 8 a 10 veces menor, origina un incremento del flujo sanguíneo pulmonar, que a su vez produce un aumento de la presión en la aurícula izquierda más que en la derecha. Este incremento produce el cierre del foramen oval, al presionar su válvula contra el segundo tabique, por lo cual el gasto del ventrículo derecho se modifica y pasa a ser exclusivamente pulmonar. Como la RVP es menor que la sistémica, el flujo en el conducto arterioso se invierte y pasa desde la aorta hacia el tronco de la pulmonar (Lakshminrusimha y Steinhorn, 1999; Moore, 1999).

Por último, es importante señalar que todos estos cambios del sistema circulatorio fetal al neonatal son reversibles al nacimiento y no se vuelven permanentes sino hasta después de algunos días (Randall, 1992), tal es el caso del conducto arterioso, el cual durante la vida fetal se había mantenido dilatado debido a la producción localizada de prostaglandina E₂ (PGE₂); sin embargo, durante el nacimiento y como resultado de un incremento en la saturación de O₂ arterial, tromboxanos A₂ y algunas sustancias vasoactivas tales como la bradicinina, se da el cierre de este conducto (Välimäki *et al.*, 1991). No obstante, funcionalmente el cierre total de dicho conducto ocurre de 10 a 15 h postnacimiento y el cierre anatómico se completa en su totalidad de 2 a 3 semanas de edad en humanos (Park, 1988). Después de estos cambios morfológicos y fisiológicos el sistema cardiorespiratorio neonatal se encuentra listo para operar en condiciones similares a las de un adulto, ya que el corazón y sistema vascular habían venido funcionando en condiciones totalmente diferentes durante el periodo fetal.

4. ASFIXIA PERINATAL

El termino asfixia es generalmente utilizado para describir la combinación de hipoxia, hipercapnia y acidemia (Eskes *et al.*, 1991), y que generalmente es causada por interrupción de la respiración y que origina inconsciencia (Gilstrap *et al.*, 1989). Por otra parte, el término hipoxia se refiere al déficit de oxígeno a nivel de los tejidos (Tortora y Grabowski, 2002), siendo este insuficiente para satisfacer los requerimientos metabólicos de estos, lo cual pone en peligro la vida (Moody *et al.*, 2003). De acuerdo con Tortora y Grabowski (2002), la hipoxia se puede clasificar en cuatro tipos según sea la causa que le da origen:

1. Hipoxia hipoxémica. Se debe a la baja presión parcial de O_2 en la sangre arterial.
2. Hipoxia anémica. La hemoglobina funcional en la sangre es insuficiente, lo cual reduce el transporte de O_2 hacia las células de los tejidos.
3. Hipoxia isquémica. El flujo sanguíneo a los tejidos es tan reducido que llega poca sangre a éstos sin importar que las concentraciones parciales de O_2 y oxihemoglobina sean normales. Puede ocurrir cuando hay una disminución en el gasto cardiaco o cuando existe una obstrucción del flujo arterial.
4. Hipoxia citotóxica. Es la alteración en que la sangre aporta suficiente O_2 a los tejidos, pero éstos son incapaces de utilizarlo por la acción de algún agente tóxico.

En relación al estrés fetal, este es una característica normal del proceso de parto y probablemente contribuya en los mecanismos de adaptación a la vida extrauterina. Sin embargo, cuando existen estímulos adversos que exceden el límite de tolerancia al estrés, este pasa a ser considerado como estrés fetal, el cual puede ser diagnosticado por cambios en los movimientos fetales, alteraciones en la frecuencia cardiaca, 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 fetomaternos, de evolución relativamente rápida y que lleva a una alteración de la homeostasis fetal, que puede conducir a alteraciones irreparables o a la muerte fetal (Vispo, 2002).

En términos prácticos, la asfixia perinatal se caracteriza por alteraciones bioquímicas como hipoxemia [presión arterial de O₂ (pO₂) menor de 50 mm Hg], hipercapnia [(pCO₂) mayor de 50 mm Hg], pH menor o igual a 7.10 y HCO₃⁻ menor o igual a 8 mEqL (Quisber, 1995). La observación y análisis de estos marcadores fisiometabólicos en sangre arterial del feto y neonato han mostrado desde hace tiempo la severidad que la asfixia tiene en animales y humanos (James *et al.*, 1958; Randall, 1979). Sin embargo, Polin y Spitzer (2003), mencionan que en medicina humana, el término asfixia es tan vago y se aplica de manera tan arbitraria que, virtualmente, no tiene ningún sentido su uso. Por lo cual, señalan que la mejor forma de valorar a un feto y subsecuentemente al neonato, es simplemente describir las dificultades reales que existen y evitar el empleo de términos vagos, razón por la cual el Committee on Obstetric Practice (ACOG, 2004), ha sugerido no utilizar el término asfixia, excepto cuando se satisfagan los siguientes criterios:

- 1) Una muestra de pH arterial del cordón < 7.0
- 2) Calificaciones Apgar de 4 o menores cuando menos durante 5 min
- 3) Pruebas de alteración del estado neurológico (p. ej., embotamiento, convulsiones, alteración del nivel de conciencia)
- 4) Lesión o insuficiencia orgánica múltiple.

Es importante señalar que la asfixia perinatal puede ocurrir ya sea durante la vida intrauterina antes del parto, durante el parto, o bien al final de éste (Lacoius-Petrucceli, 1987).

4.1. ASFIXIA PERINATAL EN MEDICINA VETERINARIA Y HUMANA

La asfixia perinatal es un problema presente tanto en medicina veterinaria (Lucia *et al.*, 2002) como en medicina humana (Lawn, 2005). En la primera de estas dos disciplinas y específicamente en el área de la porcicultura, tal problema se encuentra relacionado con una cuestión económica, ya que el número de lechones nacidos vivos (LNV) es un parámetro relevante en las explotaciones porcinas, el cual se encuentra influenciado directamente por el número de lechones que nacen muertos (LNM) (Doporto 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). Así mismo, 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 pre-destete 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, 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). Esto, no obstante que el lechón es considerado un neonato relativamente maduro al parto; sin embargo, parece ser más sensible a la asfixia en relación a neonatos de otras especies (Stanton y Carroll, 1974) (**Figura 1A**).

De acuerdo al momento de la muerte, los fetos porcinos se dividen en dos categorías: el Tipo I incluye aquellos fetos que murieron entre el día 35 de gestación y hasta antes de llegar a término la gestación, generalmente mueren por procesos infecciosos. Los del Tipo II son animales que murieron durante el parto, por lo que se les conoce como muertos intra-parto; su muerte generalmente no es de origen infeccioso y está generalmente vinculada a todos aquellos factores que conducen a un proceso de asfixia (Curtis *et al.*, 1974; Spreacher *et al.*, 1974; Svendsen *et al.*, 1986).

En medicina humana, la muerte neonatal generalmente resulta de complicaciones por prematuridad, asfixia, trauma durante el embarazo, infecciones graves y otras causas perinatales (López, 2003). De estas, la asfixia perinatal continúa siendo un problema grave en las estadísticas de las instituciones de salud que atienden mujeres embarazadas (Lawn, 2005; Zupan, 2005) (**Figura 1B**).

En los países menos desarrollados, acontece el 98% de las muertes neonatales y el 97% de los nacidos muertos, estos nacimientos y muertes no siempre son registrados. Esta alta mortalidad se considera un problema de salud pública (Lawn, 2005; Zupan, 2005). En México, hay aproximadamente 2.6 millones de nacimientos al año. La mortalidad neonatal se ha estimado en 11.2/1000 nacidos vivos y casi 50% de estas muertes se asocian a un proceso de asfixia (INEGI, 2004).

Se debe enfatizar que en la actualidad, gracias a los modelos realizados en animales de experimentación se sabe un poco más de los fenómenos bioquímicos que se presentan ante la agresión por asfixia perinatal, así como el comportamiento del tejido cerebral durante este episodio (López, 2003). Por lo que la investigación interdisciplinaria entre estas dos áreas es de fundamental importancia.



Figura 1. A: Neonato porcino muerto que curso por asfixia intraparto severa. B: Neonato humano con asfixia intraparto severa que requirió de ventilación mecánica.

4.2. ETIOPATOGENIA DE LA ASFIXIA PERINATAL

Las complicaciones que se presentan durante el parto, juegan un papel importante como causa de hipoxia y sufrimiento fetal; sin embargo, se debe señalar que el trabajo de parto representa por sí mismo, un riesgo potencial de estos trastornos para el feto (Díaz, 1981). Existen varios mecanismos básicos para la producción de asfixia perinatal (Flores, 1996): a) asfixia fetal por interrupción del flujo sanguíneo umbilical; b) asfixia fetal por alteración del intercambio de oxígeno a través de la placenta, como ocurre en el desprendimiento placentario; c) asfixia fetal por inadecuada perfusión de la placenta, por ejemplo en la hipotensión materna; d) asfixia neonatal por fracaso en la expansión pulmonar al nacer o en el incremento del flujo pulmonar, o en ambos.

En cerdos, una causa de asfixia perinatal está relacionada a la posición que ocupan los fetos durante el parto, ya que de estos, los que forman parte del último tercio de la camada, tienden a sufrir un mayor grado de asfixia por la suma del número de contracciones uterinas que se han presentado durante el parto, lo cual puede provocar un mayor riesgo de oclusión, daño o ruptura del cordón umbilical (**Figura 2A**), o bien, desprendimiento de la placenta, lo que da origen a una disminución del O₂ disponible para los últimos en nacer (English y Wilkinson, 1982). La tolerancia que muestran los fetos de cerdo a la asfixia es muy baja, por lo que posterior a la ruptura del cordón umbilical, sólo cuentan con 5 min, para poder ser expulsados (Curtis, 1974) y poder realizar la primera respiración y llevar a cabo los cambios y adaptaciones que den inicio a la vida extrauterina.

Otro factor importante en la etiología de la asfixia perinatal es el tipo de presentación del feto durante la fase de expulsión; en humanos las presentaciones anormales, pélvicas y transversas que requieren para su solución maniobras de versión y extracción podálica, originan hipoxia fetal y propician aspiración intraparto y problemas respiratorios (Díaz, 1981). Algo semejante sucede en cerdos, los resultados de Herpin *et al.*, (1996), indican que los lechones que nacen con presentación posterior muestran 55% más lactato sanguíneo y 2.6 veces más elevados los niveles de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) en

comparación con los lechones que nacen con presentación anterior. Conviene mencionar que en este estudio tanto los niveles de lactato como los de catecolaminas fueron relacionados al grado de asfixia sufrida durante el parto.

Independientemente de la causa que de origen a la asfixia, un aporte inadecuado de oxígeno, a la postre da por resultado interrupción del metabolismo aerobio y de la fosforilación oxidativa, agotamiento de los compuestos de alta energía, disfunción celular y muerte (Moody *et al.*, 2003).

4.2.1. USO DE UTEROTÓNICOS

Un factor importante que determina alteraciones en la circulación de sangre en el útero, suele ser un excesivo incremento de las contracciones uterinas durante el trabajo de parto o en partos prolongados (Vispo *et al.*, 2002). Esta situación empeora por el uso inadecuado de drogas oxitólicas como aceleradoras del parto, lo cual es causa frecuente de alteraciones fetales y maternas tanto en medicina veterinaria (Jackson, 1975; Mota *et al.*, 2002a) como en medicina humana (Díaz, 1981; Shyken y Petrie, 1995), por lo que cuando se utilizan de manera poco juiciosa, existe un potencial de afección materna y fetal (Shyken y Petrie, 1995). Las complicaciones potenciales de la estimulación uterina excesiva comprenden traumatismo de la madre o el feto debido al paso forzado a través de un cuello uterino que no presenta dilatación completa, rotura del útero y alteraciones de la oxigenación fetal debidas a pérdidas del intercambio placentario (Parker y Schimmer, 2003).

En la cerda, los oxitólicas en pequeñas dosis facilitan el parto, el problema se presenta cuando la dosis del medicamento es repetida varias veces (**Figura 2B**), si los materneros observan que los lechones no son expulsados (Mota y Ramírez, 1996) principalmente en los primeros 30 min. Sin embargo, lejos de beneficiar el proceso de parto, esta práctica efectivamente disminuirá el tiempo de nacimientos, pero incrementará la distocia, reflejándose en un incremento en las intervenciones manuales (Gilbert, 1999) (**Figura 2C**). Así mismo, la hipoxia

prolongada es una causa importante de muerte fetal, y si no es fatal puede ser un factor determinante en la supervivencia neonatal (Rice, 1994).

Los efectos adversos originados por el inadecuado uso de oxitocina (OT), se deben al mecanismo de acción que tiene esta hormona, ya que al ser uno de los más potentes estimulantes de las contracciones uterinas (Fuchs *et al.*, 1991), lo que provoca la disminución temporal del flujo sanguíneo que conlleva a episodios de hipoxia fetal y respuestas de estrés intrauterino (Gimpl y Fahrenholz, 2001). Al respecto, Mota-Rojas *et al.*, (2005a), determinaron que en un grupo de cerdas al parto tratadas con OT se observó un mayor número e intensidad de contracciones uterinas respecto al grupo testigo. Y concluyeron que la aplicación de OT incrementó el número de LNM, así como el número de LNV con el cordón umbilical roto en comparación con el grupo control.

Gilbert (1999) menciona que la administración prolongada de OT en cerdas, puede ocasionar también una disminución en la regulación de receptores de OT, lo cual podría deberse a que cuando el fármaco se une a los receptores miométriales, deja a estos temporalmente no disponibles para captar la OT adicional (Shyken y Petrie, 1995). Resultados similares de Phaneuf *et al.*, (2000), describen una disminución de aproximadamente 30% en la concentración total de receptores de OT después de la infusión prolongada de OT para inducir el parto en mujeres, y concluyen que largos episodios sobre la inducción del parto con OT, quizás resulten en atonía postparto.

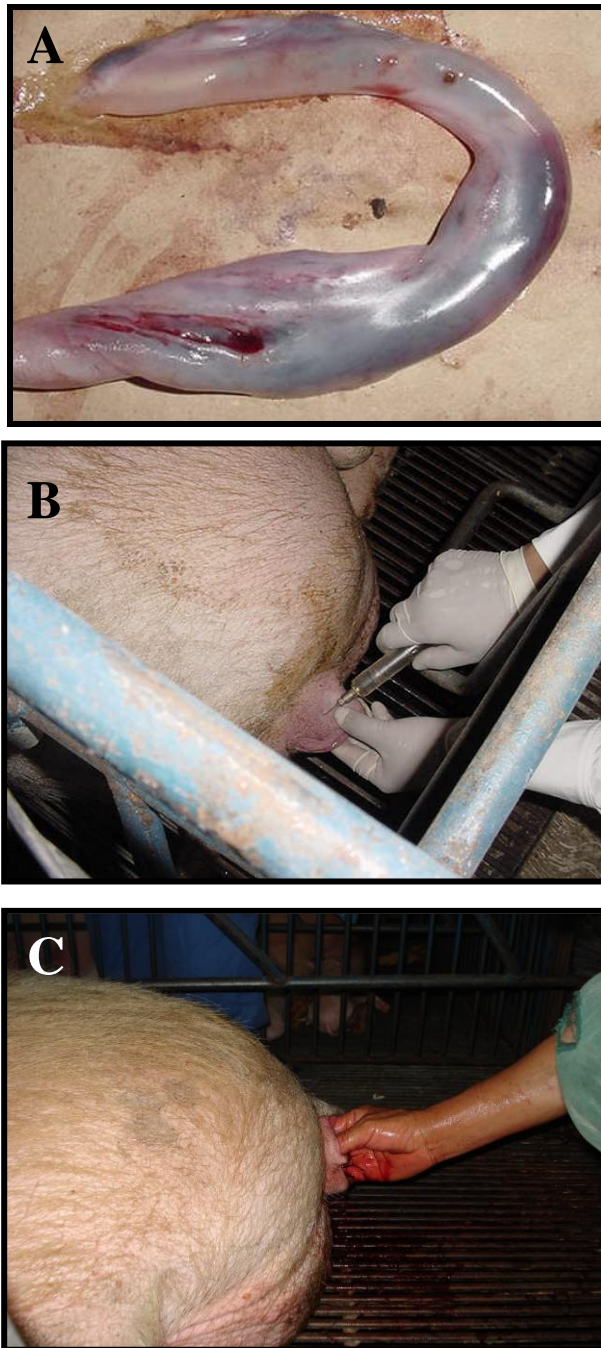


Figura 2. A: Cordón umbilical roto debido a un excesivo número de contracciones uterinas, así como de una mayor intensidad de estas durante el proceso de parto de la cerda. B: Aplicación de uterotónicos (oxitocina) por vía intravulvar para acelerar el proceso de parto en la cerda. C: Manipulación obstétrica excesiva en la cerda.

5. METABOLISMO ENERGÉTICO FETAL

Conforme el embrión se desarrolla, la placenta asume un papel primordial en el metabolismo hidrocarbonado, regulando el aporte energético mediante el almacenamiento de glucógeno y la acción de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. (Díaz, 1981). De esta forma y bajo condiciones normales, el feto es completamente dependiente del aporte de glucosa por parte de la madre a través de la placenta (Kalhan *et al.*, 2001). Todo este mecanismo regulador placentario ayuda a garantizar el suministro continuo de energía al embrión y feto, en tanto la maduración temprana de vías metabólicas fetales garantiza reservas energéticas durante tiempos de anoxia fetal o hipoglucemia materna (Díaz, 1981).

La glucosa es el principal sustrato energético para el feto, aún cuando solamente contribuye con el 40 o 50% del aporte total (Díaz, 1981), esta es igualmente esencial tanto para el metabolismo como para el crecimiento normal fetal, mediante su oxidación a través del ciclo del ácido cítrico y de la fosforilación oxidativa, además de que es directamente dependiente de las concentraciones de glucosa plasmática (Maniscalco y Warshaw, 1978; Hay, 2006), aun cuando la producción de glucosa por parte del feto no es importante (Kalhan *et al.*, 2001). De esta forma, el feto obtiene un rendimiento total de 30 o 32 moléculas de ATP por molécula de glucosa oxidada a CO₂, lo cual depende de la lanzadera de NADH que se encuentre activa; en el hígado, riñón y mitocondrias del corazón la lanzadera más activa es la malato-aspartato [32 ATPs]; por su parte, el músculo esquelético y el cerebro, utilizan una lanzadera diferente de NADH, la lanzadera glicerol-3-fosfato [30 ATPs] (Nelson y Cox, 2005). Se debe señalar que estos valores de producción de ATP (30 y 32) reemplazan el valor tradicional de 36 ATPs (Alberts *et al.*, 2002; Berg *et al.*, 2002; Nelson y Cox, 2005).

Para que el feto pueda incrementar sus reservas de glucógeno hepático se requiere de un aumento en la actividad de la enzima glucógeno sintetasa (Parimi *et al.*, 2003), la cual tiene por función añadir nuevas unidades de glucosilo a los residuos terminales no reductores del glucógeno (Berg *et al.*, 2002); así mismo, se

requieren también altos niveles de glucosa plasmática y de insulina (Parimi *et al.*, 2003), por lo cual, los fetos humanos con restricción severa del crecimiento, presentan menor cantidad de tejido pancreático y disfunción de células β (Van Assche *et al.*, 1977; Nicolini *et al.*, 1990).

Existen además, otras fuentes mediante las cuales el feto puede obtener energía, dentro de estas se encuentra el catabolismo de aminoácidos, los cuales contribuyen con aproximadamente 25% al aporte energético total (Díaz, 1981), de esta forma los aminoácidos no solo son usados por el organismo para la síntesis de proteínas, sino que pueden ser ampliamente metabolizados por el feto. Muchos de estos aminoácidos presentan altos niveles de descarboxilación y contribuyen entonces al aporte energético, tal es el caso de la glicina (Battaglia, 1992). Sin embargo, alteraciones tales como la asfixia fetal durante el parto pueden modificar las concentraciones fetales de aminoácidos; Schultz *et al.*, (1981) observaron que neonatos humanos que cursaron por hipoxia perinatal, presentaron una marcada hiperaminoacidemia, la cual señalan estos investigadores, puede provocar daños en el SNC y en otros órganos.

Otro elemento importante que contribuye a la energética fetal es el lactato. Bartelds *et al.*, (1999) demostraron que el lactato es una importante fuente de energía para el miocardio de ovinos antes del nacimiento y dentro de las dos primeras semanas postnacimiento. Esto puede ser resultado de la capacidad que poseen las membranas plasmáticas de las células del músculo cardiaco de ser muy permeables al lactato y al piruvato a través de transportadores específicos; una vez dentro de estas células bien oxigenadas, el lactato se reconvierte a piruvato y se metaboliza a través del ciclo del ácido cítrico y de la fosforilación oxidativa para generar ATP (Berg *et al.*, 2002); no obstante, en este mismo experimento la oxidación del lactato pudo ser atenuada por la suplementación de ácidos grasos libres, pero no cuando se administro glucosa. Estos efectos podrían tener explicación en el hecho de que aún cuando el lactato, la glucosa y los cuerpos cetónicos pueden ser utilizados como combustibles por el corazón, los

ácidos grasos son el principal sustrato energético para este órgano (Mathews *et al.*, 2002).

6. METABOLISMO ENERGÉTICO NEONATAL

La transición a la vida postnatal requiere la maduración de sistemas biológicos y de adaptaciones metabólicas esenciales para la supervivencia y el crecimiento (Silver, 1990). De estas la más importante transición metabólica ocurre cuando el aporte placentario constante de glucosa es finalizado, con lo cual se requiere de la movilización de las reservas energéticas mientras se da inicio al establecimiento del consumo de leche (Duncan, 1999).

6.1. GLUCOGENÓLISIS NEONATAL

Inmediatamente después del nacimiento, el neonato comienza con la movilización de las reservas de glucógeno hepático (Kalhan y Raghavan, 1998) y muscular para formar glucosa, proceso conocido como glucogenólisis (Nelson y Cox, 2005) y que está regulado en el músculo principalmente por la adrenalina y en el hígado por el glucagón (Mathews *et al.*, 2002). Esta movilización de glucógeno es posible gracias a que el hígado fetal de todas las especies de mamíferos, incluyendo el hombre, acumula reservas de glucógeno durante las últimas etapas de la gestación (Shelley y Neligan, 1966; Devos y Hers, 1974; Jasso, 2002). En el feto humano a término, las concentraciones de glucógeno hepático son de 80 a 180 mg/g. de tejido, estas son las mayores concentraciones presentes en cualquier otra etapa en la vida (Adam, 1971; Jasso, 2002). Respecto al neonato porcino, éste presenta reservas totales de glucógeno corporal que oscilan entre los 30 y 38 g por Kg/PV (Okai *et al.*, 1978). Sin embargo, es posible que existan alteraciones que provoquen cambios en tales concentraciones, como es el caso de la asfixia intraparto. En trabajos realizados por Randall (1979) en fetos porcinos a término asfixiados, se reportaron concentraciones menores tanto de glucógeno hepático como cardiaco respecto al grupo testigo, (8.6 g/100 g peso húmedo vs 12.9 g/100 g y 0.24 g/100 g vs 1.29 g/100 g, respectivamente), no obstante, en las concentraciones de glucógeno muscular no se observaron diferencias significativas (8.0 vs 8.3).

Continuando con el periodo neonatal, el 75% del glucógeno hepático es rápidamente consumido en las primeras 12 a 24 h de vida después del nacimiento, (Elliot y Lodge, 1977; Jasso, 2002), de igual forma, las otras reservas de glucógeno también descienden progresivamente, el 41% del glucógeno muscular en las primeras 12 h (Elliot y Lodge, 1977) y aproximadamente del 50 al 85% en dos a tres días, las reservas del miocardio descienden más lentamente (Jasso, 2002). Estas diferencias podrían encontrar explicación en el hecho de que el músculo utiliza el glucógeno para producir energía para sí mismo durante el metabolismo aeróbico o anaeróbico, y este se agota en menos de una hora durante la actividad vigorosa, mientras que el glucógeno hepático sirve para mantener la homeostasis de la glucosa del organismo de forma global y puede agotarse en 12 a 24 h (Nelson y Cox, 2005).

Inmediatamente después del nacimiento, se produce el descenso en la concentración sérica de insulina y la elevación del glucagón (Robinson *et al.*, 1981) lo cual coincide con la disminución del glucógeno hepático, así como con la estimulación del sistema nervioso simpático y la elevación del AMP cíclico (AMPC) y de la adenilatociclasa en el hígado. Debido a los cambios en las concentraciones de insulina y de glucagón, se incrementa la actividad de la fosforilasa y disminuye la de la glucogenosintetasa (Jasso, 2002), dos enzimas claves en la degradación y síntesis del glucógeno. La primera de ellas está regulada por varios efectores alostéricos que reflejan el estado energético de la célula así como por la fosforilación reversible, la cual responde a hormonas tales como insulina, adrenalina y glucagón. La función de esta enzima es la de escindir las moléculas de glucógeno mediante la adición de ortofosfato (P_i) para producir glucosa 1-fosfato (Mathews *et al.*, 2002).

En adición a lo antes señalado, la degradación y síntesis del glucógeno se regulan recíprocamente por una cascada de AMPC desencadenada por hormonas a través de la proteína quinasa. Además de fosforilar y activar a la fosforilasa quinasa, la proteína quinasa A añade un grupo fosforilo a la glucógeno sintetasa, lo cual da lugar a un descenso de la actividad enzimática (Mathews *et al.*, 2002;

Berg *et al.*, 2002). Vale la pena destacar que el estímulo para la degradación del glucógeno por vía hormonal se da cuando es necesario aumentar rápidamente la generación de energía; sin embargo, cuando el estímulo proviene en respuesta a una carga energética baja, este es de origen no hormonal (Mathews *et al.*, 2002).

6.2. GLUCONEOGÉNESIS NEONATAL

El neonato necesita desarrollar procesos gluconeogénicos que le permitan proveer de un aporte continuo de glucosa a su organismo (Maniscalco y Warshaw, 1978), por lo que asociado a la glucogenólisis se da el inicio de la gluconeogénesis (Kalhan y Raghavan, 1998); es decir, el proceso mediante el cual se da la síntesis de glucosa a partir de los intermediarios del ciclo de Krebs y de la mayoría de aminoácidos, proceso que sucede sólo en el hígado y de forma limitada en el riñón (Herdt, 2002). Esta vía metabólica es de suma importancia porque el cerebro depende de la glucosa como combustible primario y los eritrocitos utilizan glucosa como combustible único (Berg *et al.*, 2002). Estos dos procesos son asociados a una elevada producción de catecolaminas y glucagon. (Kalhan y Raghavan, 1998).

Se ha demostrado que las enzimas involucradas en la gluconeogénesis se encuentran presentes en el hígado fetal humano en etapas tempranas de la gestación; no obstante, *in vivo* no existen reportes al respecto (Kalhan *et al.*, 2001). En roedores, la fosfoenol piruvatocarboxiquinasa, una enzima gluconeogénica, es la primera enzima expresada después del nacimiento y está asociada con la aparición de la gluconeogénesis (Hanson y Reshef, 1997; Kalhan y Parimi, 2000). En cerdos neonatos, además de la fosfoenol piruvatocarboxiquinasa, otras enzimas involucradas en la gluconeogénesis tales como la piruvato carboxilasa, la fructosa-1,6-difosfatasa y la glucosa-6-fosfatasa, tienen una actividad esencial al nacimiento, la cual se incrementa de manera importante durante el primer día de vida (Robinson *et al.*, 1981).

Generalmente se consideran al lactato, el piruvato, el glicerol y la alanina, como los precursores gluconeogénicos hepáticos más importantes (Fletcher,

1992); Kalhan *et al.*, (2001), reportan que la gluconeogénesis a partir del lactato inmediatamente después del nacimiento, contribuye con el 30% del total de glucosa producida en neonatos humanos. Esto es relevante si se considera que no obstante que el cerebro utiliza glucosa preferentemente, las reservas de ésta tienen un límite y entonces puede utilizar fuentes alternativas de energía como cuerpos cetónicos, ácidos grasos y lactato (Duncan, 1999). En estudios realizados por Orozco-Gregorio *et al.*, (2007), se reporta que neonatos porcinos que cursaron por un proceso de asfixia intraparto presentaron elevados niveles de lactato antes de la primera respiración respecto al grupo testigo, (99.3 ± 23.9 mg/dL vs 65.3 ± 15.5 mg/dL respectivamente) sin embargo, a las siguientes 6 horas los niveles del grupo asfixiado disminuyeron, no observándose diferencias significativas (< 0.05) entre ambos grupos. Los autores atribuyen este resultado al inicio de un proceso gluconeogénico en el que el lactato pudo ser utilizado como fuente energética al iniciar la primera respiración neonatal.

Por otra parte, en lo que se refiere a aminoácidos, la gluconeogénesis a partir de éstos es mínima al principio, puesto que va madurando durante los primeros días, el metabolismo energético se hace entonces por medio de grasas a través del estímulo de catecolaminas, por ello, los ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos aumentan rápidamente en el plasma, lo que suprime la captación de glucosa por los tejidos (Díaz, 1981).

Otra fuente de energía utilizada al nacimiento, es la grasa café, la cual representa del 2 al 6% del peso al nacimiento. Esta grasa especializada y vascular es rica en mitocondrias, y se encuentra presente principalmente entre la escápula de humanos y mamíferos pequeños, así como en cachorritos y otros neonatos menos desarrollados, proporcionando una fuente inmediata de calor y energía (Duncan, 1999; Robinson, 2002).

7. ALTERACIONES DEL METABOLISMO ENERGÉTICO Y DEL EQUILIBRIO ÁCIDO- BASE FETAL Y NEONATAL EN LA ASFIXIA PERINATAL

Un episodio de asfixia resulta en un incremento de la $p\text{CO}_2$ sanguínea, lo que origina una elevación en las concentraciones de H_2CO_3 y de H^+ , lo cual conlleva a un proceso de acidosis respiratoria grave (Vispo *et al.*, 2002), que frecuentemente se asocia con problemas metabólicos derivados de la anaerobiosis (Díaz, 1981). No obstante, en etapas tempranas, la asfixia puede invertirse espontáneamente si se suprime su causa (Phibbs, 1994); sin embargo, si la asfixia continua, el feto pasa de la oxidación aeróbica de la glucosa a la glucólisis anaeróbica (Flores, 1996). Al parecer, el feto posee una mayor capacidad para utilizar la glucosa a través de esta vía en comparación con el adulto (Maniscalco y Warshaw, 1978); no obstante, esta forma de obtención de energía por vía anaerobia le permite al feto resistir la hipoxia sólo por un corto período (Cruz, 1994), ya que el catabolismo de la glucosa a lactato o piruvato no requiere de oxígeno, pero en este caso sólo se generan dos moles de ATP (Alberts *et al.*, 2002; Berg *et al.*, 2002; Nelson y Cox, 2005).

La principal desventaja de la obtención de energía a través de la vía anaeróbica, asociada al menor rendimiento energético que se obtiene de ella, es que las reacciones metabólicas anaeróbicas 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, lo que incrementa la formación de cantidades excesivas de ácidos metabólicos en el organismo, dando como resultado un proceso de acidosis metabólica y el descenso del pH (Guyton y Hall, 2001; Vispo *et al.*, 2002) (**Fig. 3**), lo que a su vez origina una disminución de la función miocárdica con una reducción del flujo sanguíneo a parénquimas no vitales, mientras que el flujo sanguíneo a órganos vitales como cerebro y miocardio se mantiene (Phibbs, 1994; Jasso, 2002).

Por otra parte, la acumulación de cualquiera de los dos productos finales de las reacciones glucolíticas, el ácido pirúvico y los átomos de hidrógeno combinados con el NAD^+ para formar NADH y H^+ , detiene el proceso glucolítico y evita la formación posterior de ATP (Guyton y Hall, 2001). Al mismo tiempo, la caída del pH interfiere con el funcionamiento de enzimas metabólicas (Vispo *et al.*, 2002) debido a que la respuesta de dichas enzimas a los cambios de pH en el margen fisiológico o cerca de éste, tienen una importancia considerable para su eficacia catalítica, ya que la aceleración de la reacción depende en muchos casos del estado de ionización de algunos grupos, de modo que estos catalizadores sólo son eficaces dentro de márgenes determinados de pH (Mathews *et al.*, 2002).

Con relación al lactato, English y Smith (1975) reportaron que las concentraciones de este en lechones que murieron antes de las tres semanas de edad fueron 25% mayores respecto a los que sobrevivieron, estos niveles elevados de lactato fueron considerados por los investigadores como indicativos de asfixia perinatal. De manera interesante, los niveles elevados de lactato y por lo tanto, los efectos deletéreos de este metabolito pudieron ser revertidos en los trabajos realizados por Herpin *et al.*, (2001). Estos investigadores demostraron que lechones neonatos que recibieron un tratamiento de oxígeno inhalado al 40% postnacimiento, presentaron menores niveles de lactato en sangre respecto al grupo control (34.1 vs. 58.2 mg/dL, respectivamente), resultado de esto, los niveles de pH resultaron ser diferentes entre ambos grupos (7.40 vs. 7.35, respectivamente).

Por otro lado, Zaleski y Hacker (1993), no encontraron una disminución del número de mortinatos por inhalación de oxígeno al 100% por parte de la cerda. En este sentido, la reanimación en neonatos humanos se realiza con oxígeno al 100%, según recomendación de los organismos internacionales (AHA, 1999). En trabajos realizados en neonatos porcinos con hipoxemia y aspiración de meconio inducidos, se ha demostrado que pueden ser reanimados en cámaras de aire o con oxígeno al 100% durante 120 min, con resultados satisfactorios con ambos procedimientos (Tollofsrud *et al.*, 2001). No obstante, cuando se administra

oxígeno al 80 o 100% durante periodos de 8 h o más, las vías respiratorias se irritan, lo que causa molestia retroesternal, congestión nasal, inflamación faríngea y tos. Algunos lactantes tratados con O₂ por presentar síndrome de insuficiencia respiratoria, desarrollan un trastorno caracterizado por quistes y densidades pulmonares (displasia broncopulmonar). Parece que la toxicidad del O₂ se debe a la producción de anión superóxido (O₂⁻), un radical libre (Ganong, 2006) producido por el exceso de oxígeno, lo que favorece el paso de xantina deshidrogenasa a xantina oxidasa utilizando el oxígeno como sustrato, lo que genera grandes cantidades de anión superóxido provocando así estrés oxidativo (Sastre *et al.*, 2005). Cualquiera que sea su origen, la producción a gran escala de especies de oxígeno reactivas tienen la capacidad de producir un daño considerable a los tejidos en los que se producen, por una situación que se denomina agresión oxidativa (Mathews *et al.*, 2002).

El conjunto de alteraciones metabólicas antes señaladas durante la asfixia perinatal podrían originar un aumento en la utilización de la glucosa por los tejidos fetales, lo cual se encuentra relacionado con la presencia de bajas concentraciones de glucosa fetal (Parimi *et al.*, 2003), situación que puede ser evidenciada al nacimiento. Es así, que para fines prácticos y generalizar entre neonatos pretérmino y a término, en humanos se ha tomado el criterio de menos de 40 mg/dL para los dos tipos de recién nacidos (Jasso, 2002). No obstante Polin y Spitzer (2003), señalan que se han observado cambios electrofisiológicos en los cerebros de lactantes cuando la glucosa llegó a 50 mg/100 mL, por tal razón actualmente varios clínicos piensan que valores de <50 mg/100 mL son anormales. Así mismo, existen situaciones en las cuales estos valores podrían verse alterados, tal y como lo demuestran los estudios realizados por Herpin *et al.*, (1996) en neonatos porcinos que cursaron por asfixia intraparto, en donde estos presentaron casi el doble en los niveles de glucosa (102.3 mg/100 mL) respecto a los lechones que no presentaron evidencias de haber sufrido asfixia intraparto (55.5 mg/dL). Estos resultados concuerdan con los resultados de Svendsen *et al.*, (1991) quienes determinaron que los lechones muertos intraparto presentan

mayores concentraciones de glucosa sanguínea. En relación a esto, se ha especulado del posible daño a nivel cerebral originado por los elevados niveles de glucosa sanguínea debido a un incremento en la peroxidación en neonatos porcinos (Chang, 1998).

7.1. TERMORREGULACIÓN DEL NEONATO ASFICTICO

Antes del nacimiento, el feto se encuentra en un confortable ambiente con una temperatura de 37°C aproximadamente; sin embargo, inmediatamente después del nacimiento, el neonato es expuesto a una fluctuante, inconfortable y fría temperatura ambiental, con lo cual comienza a perder calor principalmente a través de la piel (Curtis, 1974; Okken, 1991). Esta pérdida de calor puede ser de 2 a 3°C en neonatos humanos (Díaz, 1981) y de 2 a 4°C en neonatos porcinos (Herpin y Le Dividich, 1998). En respuesta a este cambio de temperatura el neonato incrementa tanto su consumo de O₂ como su producción de calor. En especies como los bovinos, ovinos y conejos este incremento de la termogénesis puede ser de 3 a 5 veces mayor de lo normal, y en neonatos humanos este incremento es menor respecto a las especies mencionadas, siendo únicamente del doble (Power, 1992).

La capacidad de termorregulación se alcanza progresivamente, de tal forma que el estado del neonato está en relación directa con su edad gestacional, tamaño y edad postnatal (Díaz, 1981). Para el caso del neonato porcino, éste alcanza su normotermia de 39°C dentro de las primeras 24 a 28 h de vida, bajo condiciones ambientales adecuadas. Así mismo, una adecuada capacidad de termogénesis implica un cierto gasto energético, es así que la energía requerida para este proceso de termogénesis proviene del desdoblamiento de carbohidratos, proteínas y grasas, lo cual es asociado con la producción de calor (Okken, 1991).

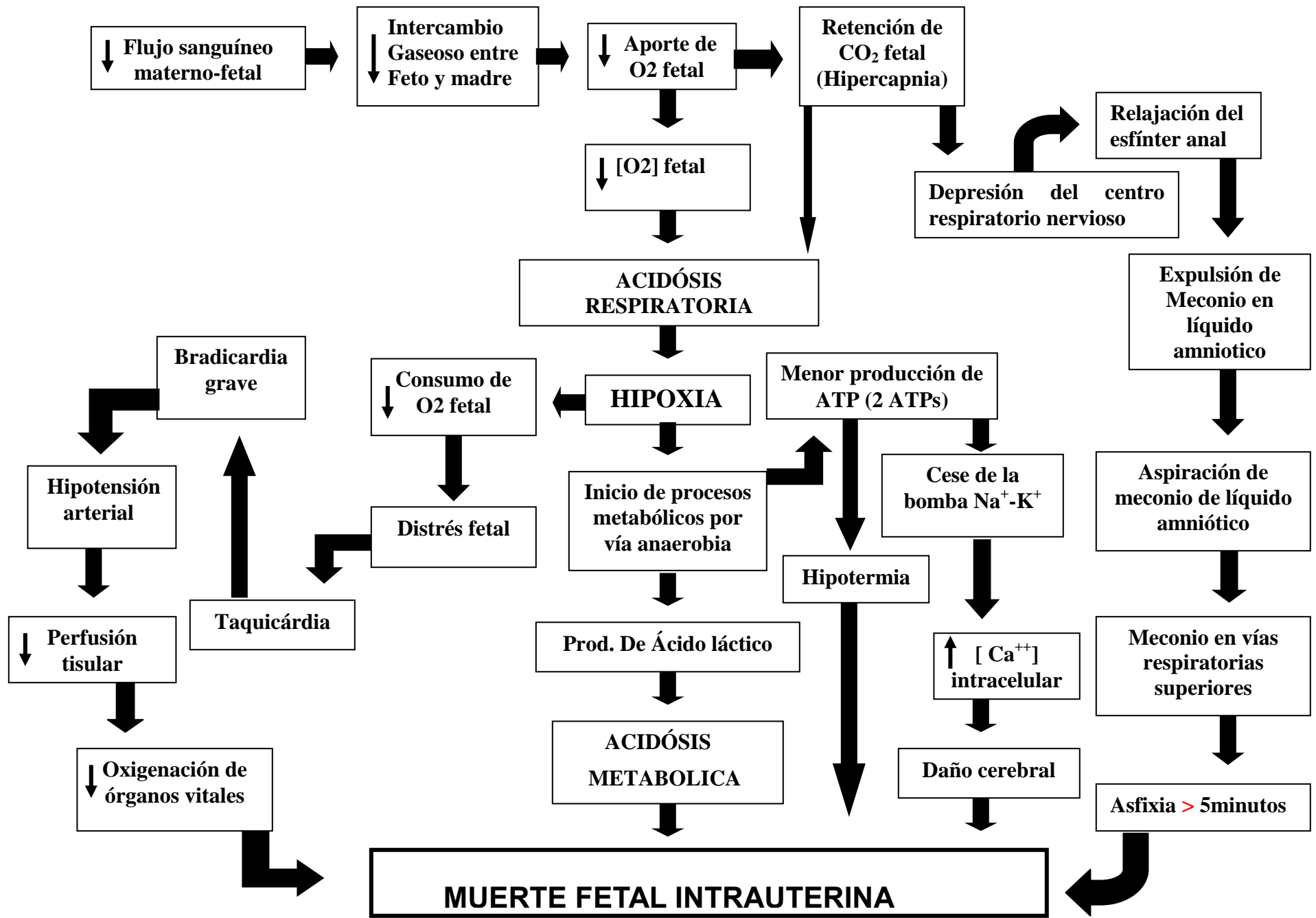


Figura 3. Fisiopatología de la muerte fetal por asfixia

Modificado de Alonso-Spilsbury *et al.* 2005

Sin embargo, en el neonato porcino las reservas energéticas son muy limitadas al nacimiento y no pueden proveer de energía más allá de 12 a 24 h (Atkinson, 1977; citado por Noblet y Le Dividich, 1981). Esta situación se agrava cuando se presenta una excesiva hipotermia, la cual produce un aumento de la termogénesis y por tanto, merma el consumo de oxígeno (Pégorier *et al.*, 1982). Esta hipotermia neonatal puede ser debida a situaciones tales como: condiciones ambientales adversas, bajo peso o una baja vitalidad al nacimiento, este conjunto de situaciones pueden reducir el vigor del lechón así como el consumo de calostro, llevando esto a la muerte del animal (Herpin y Le Dividich 1998).

Por otra parte, los lechones que cursan por hipoxia intraparto pueden presentar problemas para termorregularse al nacimiento, lo cual quedó evidenciado por Herpin *et al.*, (1998), quienes descubrieron que la asfixia neonatal del lechón está relacionada con un aumento del intervalo entre el nacimiento y el primer amamantamiento, y con una menor temperatura rectal a la hora y a las 24 h después del nacimiento, respecto a lechones que no presentaron evidencia de asfixia intraparto. Sin embargo, de manera interesante, los lechones que se asfixiaron, al nacer mostraron una capacidad termogénica (evaluada a través del temblor muscular) similar a la de sus compañeros de camada, que actuaron como grupo testigo durante una moderada exposición al frío (22°C a 23°C). En razón a la similitud en la capacidad termogénica al nacimiento entre grupos, estos investigadores atribuyen entonces la menor temperatura rectal al nacimiento del grupo asfixiado, a una mayor pérdida de calor respecto al grupo testigo. Esto concuerda con lo señalado por Nichelmann *et al.*, 1975 (citado por Noblet y Le Dividich, 1981) quienes mencionan que el neonato porcino posee una limitada capacidad para incrementar su tasa metabólica y adecuar su producción de calor respecto a la pérdida de este.

Finalmente, la capacidad del neonato porcino para termorregularse durante condiciones de hipotermia aguda, se encuentra inversamente relacionada a los niveles de lactato sanguíneo (Stanton *et al.*, 1973) el cual es

un importante indicador de asfixia perinatal en porcinos (English y Smith, 1975; Herpin *et al.*, 1996) y humanos (da Silva *et al.*, 2000).

8. MECANISMOS COMPENSATORIOS FETALES Y NEONATALES EN LA ASFIXIA PERINATAL

En un intento de supervivencia, el feto reacciona a la asfixia con un amplio espectro de respuestas fisiológicas, de las cuales la redistribución sanguínea resultante del insuficiente aporte de oxígeno hacia el feto, es clave para la supervivencia de este (Lacoius-Petrucceli, 1987). Esta redistribución causa una desviación del gasto cardiaco a órganos esenciales (corazón, cerebro y glándulas suprarrenales) los cuales reciben así la máxima cantidad de oxígeno a expensas de otros órganos o sistemas (**Cuadro 1**), esta redistribución refleja es iniciada mediante estímulos de quimiorreceptores localizados en el cayado aórtico (Creasy y Resnik, 1994). En este sentido, Lubec *et al.*, (2000) reportaron un incremento gradual del flujo sanguíneo cerebral conforme se fue prolongando el proceso de asfixia en fetos de rata a término; después de 20 min, el flujo fue de casi 3.8 veces mayor que al comienzo de la asfixia.

Por otra parte, los cambios en la frecuencia cardiaca fetal (FCF) en respuesta a la hipoxemia varían con la magnitud y duración del episodio de hipoxemia, y con la frecuencia de tales episodios. A este fenómeno se le denomina centralización de oxígeno (Cararach, 1985; Creasy y Resnik, 1994).

Las adaptaciones fisiológicas son mediadas a través de la acción de la adrenalina, la cual tiene un efecto sobre el aumento de la profundidad y la frecuencia de los latidos cardiacos (Stephenson, 2002; Tortora y Grabowski, 2002), por lo que la función de las catecolaminas es la de poder nutrir por un tiempo variable, tejidos vitales como el miocardio, adrenales y sistema SNC (Cruz, 1994). En este sentido, Herpin *et al.*, (1996) reportaron concentraciones de adrenalina y noradrenalina significativamente menores (58.6 ng/mL y 376 ng/mL, respectivamente) en lechones que presentaron una baja calificación en la escala de vitalidad al nacimiento, en comparación con lechones que presentaron una elevada calificación en esta misma escala (10 ng/mL y 38 ng/mL, respectivamente). Es importante señalar que en este estudio la escala

de vitalidad reflejó en gran parte las posibilidades de supervivencia de los neonatos.

Asociado a los mecanismos anteriormente señalados, se encuentra la síntesis y liberación de β -endorfinas (β -E) fetales, las cuales al parecer tienen la función de reducir la percepción del dolor por el feto durante el parto y su concentración está asociada al grado de acidosis que presentan los neonatos durante el parto (Chiang y Rodway, 1997). Chiang y Rodway (1997), determinaron un pico significativo en la concentración de β -E en los lechones del segundo tercio de la camada; así mismo, reportaron una significativa correlación negativa entre el pH de sangre umbilical y la concentración de β -E; sin embargo, la concentración de β -E estuvo correlacionada positivamente con la concentración de CO_2 en sangre del cordón umbilical. Este resultado indica que la liberación de β -E está asociada con el grado de acidosis de los lechones durante el parto. Estos resultados difieren de lo reportado previamente por Ruth *et al.*, (1986), quienes no encontraron una correlación significativa entre el pH y β -endorfinas en sangre del cordón umbilical en neonatos humanos a término inmediatamente después del nacimiento, sin embargo, dos horas postnacimiento sí hubo una correlación significativa entre estas dos variables. En este mismo estudio, todos los neonatos que requirieron ventilación mecánica dos horas postnacimiento presentaron niveles plasmáticos de β -E que excedieron los límites normales mostrados en el grupo testigo, lo que muestra que las dificultades respiratorias se encuentran asociadas con un incremento de la liberación de β -E en el periodo neonatal. Este último resultado los investigadores lo relacionan para explicar la correlación entre los niveles de β -E y pH encontrados 2 horas postnacimiento.

Por otra parte, existen otros mecanismos compensatorios fetales presentes en los líquidos orgánicos, tales líquidos poseen varios sistemas de amortiguadores constituidos por bicarbonatos en equilibrio con ácido carbónico ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3$), fosfatos, la misma hemoglobina y las proteínas, capaces de ceder sodio u otras bases (Cararach, 1985).

Cuadro 1. Respuesta cardiovascular a la hipoxemia y a la acidemia

Flujo ventricular combinado (mL/kg/min)	Testigo	Hipoxemia	Testigo	Hipoxemia
	464 ± 43	442 ± 30	497 ± 26	381 ± 17
Flujo sanguíneo por órgano (mL/min/100 g)				
Intestino	67 ± 10	53 ± 10	96 ± 13	41 ± 5 ^Y
Bazo	240 ± 25	80 ± 7 ^Y	352 ± 56	50 ± 9 [*]
Riñones	175 ± 8	136 ± 12 [*]	162 ± 19	81 ± 15 ^Y
Esqueleto	20 ± 3	14 ± 3	20 ± 1	6 ± 1 [*]
Pulmones	60 ± 21	27 ± 11	57 ± 7	32 ± 9 ^Y
Corazón	179 ± 21	449 ± 48 [*]	185 ± 27	482 ± 104 ^Y
Cerebro	96 ± 11	168 ± 18 [*]	120 ± 18	185 ± 16 [*]
Adrenales	271 ± 34	828 ± 82 [*]	302 ± 40	855 ± 164 ^Y

Redistribución del flujo sanguíneo en el feto debido a la hipoxemia o a la hipoxemia combinada con acidemia. El flujo sanguíneo se incrementa al cerebro, corazón y glándulas adrenales, y disminuye a otros órganos. ^{*} $P < 0.01$; ^Y $P < 0.05$.

Fuente: Morin y Weiss (1992).

9. SECUELAS FETALES Y NEONATALES DE LA ASFIXIA PERINATAL

La asfixia intermitente o prolongada *in utero* y durante el parto, debilita a los lechones y disminuye su capacidad de adaptación a la vida extra uterina (English y Wilkinson, 1982), lo que se ve reflejado en las amplias diferencias de tiempo empleadas por los animales para establecer contacto con la teta y comenzar a mamar, mostrando los lechones más lentos mayores tasas de mortalidad (Bünger y Kühn, 1984; citado por Fraser *et al.*, 1995). De esta forma, queda claro que el proceso de asfixia por el que cursa el feto pone en juego su vida; sin embargo, si logra sobrevivir a este episodio tendrá en la mayoría de los casos secuelas graves que afecten su viabilidad postnatal (Bracci *et al.*, 2001), y esto dependerá de la gravedad del daño producido sobre los diferentes órganos, lo cual, a su vez es determinado por la severidad y duración de la asfixia (Piazza, 1999). En este sentido, Low *et al.*, (1994), encontraron un mayor grado de complicaciones multiorgánicas en neonatos humanos a término, que cursaron por un prolongado episodio de asfixia intraparto comparado con neonatos en los cuales el proceso de asfixia fue breve. En este mismo estudio, en el 61% de neonatos que mostraron acidosis al nacimiento, se observó la presencia de encefalopatía. Este porcentaje es considerablemente elevado y grave cuando se compara con el grupo testigo en el que hubo ausencia de acidosis neonatal, y la presencia de encefalopatía fue de sólo 15.2%.

Similar a lo anterior, son los estudios de Martin-Ancel *et al.*, (1995) en neonatos humanos con evidencia de asfixia intraparto, de los cuales el 82% presentó evidencia de lesiones en uno o más órganos; así mismo, el sistema nervioso fue más afectado en la mayoría de los casos (72%), seguido de los riñones (42%), pulmones (26%), corazón (29%) e intestino (29%).

En el **Cuadro 2** se presenta un resumen de las complicaciones más comunes observadas en los diferentes sistemas y órganos de neonatos humanos con evidencia de asfixia intraparto.

Cuadro 2. Alteraciones en los diferentes sistemas fetales durante la asfixia intraparto en humanos

SISTEMA	COMPLICACIONES
Cardiovascular	Lesión miocárdica, shock cardiogénico y disritmias
Pulmonar	Hipertensión pulmonar, distrés respiratorio y edema o hemorragia pulmonar
Renal	Falla renal, síndrome de vejiga asfixiada y síndrome de inadecuada secreción de hormona antidiurética (SIADH)
Gastrointestinal	Daño hepático: hipoalbuminemia, colestasis; isquemia intestinal: enterocolitis necrotizante
Sanguíneo	Trombocitopenia, coagulopatía intravascular diseminada, policitemia
Metabólico	Hipoglicemia, hipocalcemia y acidosis láctica
Nervioso central	Edema cerebral, hemorragia, convulsiones

Fuente: Piazza (1999).

Como ya se mencionó previamente, el SNC es el sitio sobre el cual más repercusiones se observan durante un proceso de asfixia, esto cobra importancia y se torna grave si se considera que SNC es el sistema que con más frecuencia sufre cambios irreversibles después de un proceso de asfixia, esto a pesar del grado de plasticidad que posee. Esto no ocurre con los demás órganos y sistemas, los cuales, no obstante el daño sufrido pueden llegar a recuperar completamente sus funciones (Piazza, 1999).

Tanto la hipoxemia como la isquemia cerebral desencadenan mecanismos bioquímicos que son los causantes de los trastornos neuronales a corto y a largo plazo (Jasso, 2002); la ausencia de oxígeno y glucosa para llevar a cabo el metabolismo celular, hacen posible que se desarrollen vías alternas, en las cuales sus productos finales suelen ser (López, 2003): radicales libres, metabolitos intermedios de los ciclos de anaerobiosis [interleucinas, factor de necrosis tumoral, ácido araquidónico, prostaciclina y aminoácidos excitadores como el glutamato]. Así mismo, el estrés por el que cursa el feto durante la asfixia puede incrementar la presión sanguínea, lo cual es un mecanismo de compensación; sin embargo, esta elevada presión sanguínea a la que son expuestos los frágiles vasos sanguíneos excede en mucho su capacidad para mantenerse intactos (Allan y Volpe, 1986).

A este conjunto de factores que originan un estado anatomofuncional anormal del SNC, se le conoce como encefalopatía hipóxico isquémica (EHI), la cual se produce en el recién nacido con asfixia durante la primera semana de vida, y cuyos signos neurológicos aparecen en las primeras 24 h de vida (Jasso, 2002), y de los cuales los más importantes son (Nelson y Leviton, 1991): dificultad para iniciar y mantener la respiración, disminución del tono muscular y de los reflejos, trastornos de la conciencia y a menudo, crisis convulsivas.

9.1. SINDROME DE ASPIRACION DE MECONIO (SAM)

Además de lo señalado anteriormente, la asfixia origina relajación de las cuerdas vocales y estimula la respiración *in utero*, estableciéndose así el síndrome de aspiración de meconio (SAM) (Jasso, 2002), el cual es una patología en común entre humanos y porcinos (Mota *et al.*, 2001a, 2002b) (**Figura 4**), además de otras especies (Radostits, 2000). Independientemente de la causa que origine la asfixia, cuando la anoxia ocurre, ocasiona redistribución de la sangre en el feto con peristalsis intestinal incrementada y relajación del tono del esfínter anal, permitiendo el paso de meconio al líquido amniótico (Stanton y Carroll, 1974; Wiswell y Bent, 1993; Mota *et al.*, 2001ab, 2002b). Si la hipoxia severa persiste, el feto trata de jalar aire *in utero*, aspirando por consiguiente líquido amniótico contaminado con meconio (**Figura 3**). Otra forma del SAM ocurre cuando los neonatos nacen con meconio en la hipofaringe, el cual es aspirado subsecuentemente con las primeras respiraciones durante el nacimiento. Además, la compresión del cordón umbilical o de la cabeza puede producir estimulación vagal y paso de meconio.

Se ha concluido a partir de numerosas investigaciones que la presencia del meconio en el líquido amniótico es un indicador de hipoxia o acidosis fetal (Wiswell y Bent 1993). La morbilidad y mortalidad ocasionada por el SAM y su impacto en neonatos ha sido bien documentado en humanos, pero aún está por detallarse en animales domésticos y de laboratorio (Martínez-Burnes, 2000; Martínez-Burnes *et al.*, 2001). En neonatología veterinaria existen varios reportes del SAM en becerros, corderos y potros que nacieron teñidos de meconio en piel, que estaban débiles y además fueron más susceptibles a morir en el periodo post-natal que los neonatos no teñidos (Radostits, 2000).

Wong *et al.*, (2002) señalan que actualmente existe controversia respecto a si la tinción de meconio y el pH ácido de la arteria umbilical son factores de riesgo que conducen a distrés fetal, y que en ausencia de otros signos de distrés no debe considerarse como hipoxia fetal. A su vez, Westgate *et al.*, (2002), mencionan que la presencia únicamente de meconio en ausencia de anomalías de la frecuencia cardíaca fetal, no está asociada con respuestas fetales disminuidas, pero los fetos con ambas anomalías (en la

FCF y meconio) se presentan comúnmente acidóticos al nacimiento y requieren de un proceso de resucitación.

El Síndrome de Aspiración de Meconio se define como la disfunción respiratoria en un infante nacido con el líquido amniótico teñido con meconio, con hallazgos radiográficos compatibles, y cuyos síntomas no pueden ser explicados de otra manera. Este síndrome representa una de las causas más comunes de disfunción respiratoria neonatal (Wiswell *et al.*, 1992); en 8 a 20% de los nacimientos de bebés existe meconio en el líquido amniótico, y de éstos, 57% de los neonatos tienen meconio en la tráquea, y casi 50% cursa con cuadro clínico y radiológico de SAM (Jasso, 2002).

El meconio es un material verde viscoso y estéril compuesto de una mezcla de secreciones gastrointestinales, bilis, ácidos biliares, moco, jugo pancreático, detritus celulares, líquido amniótico deglutido y vórnix caseosa, lanugo y sangre (Rapoport y Buchanan, 1950; Srinivasan y Vidyasagar, 1999). El pasaje de meconio *in utero* no es común en condiciones normales debido a la ausencia de peristálsis, buen tono del esfínter anal y a un tapón de meconio viscoso en el recto (Srinivasan y Vidyasagar, 1999; Mota-Rojas *et al.*, 2006).

9.1.1 FISIOPATOLOGÍA DEL SAM

El SAM ocurre debido a un proceso de hipoxia fetal ocasionada por la compresión del cordón umbilical o de la cabeza en el útero materno; la hipoxia *in utero* causa redistribución de la sangre en el feto con peristálsis intestinal incrementada y relajación del tono del esfínter anal, permitiendo el paso de meconio hacia el líquido amniótico, el neonato en su intento por respirar (boqueo) ingiere cierta cantidad de meconio. Después de la aspiración de meconio, una cascada de eventos complejos ocurre desarrollando el SAM (Wiswell y Bent 1993; Srinivasan y Vidyasagar, 1999).

La aspiración de grandes cantidades de meconio puede producir obstrucción completa de vías aéreas proximales, produciendo hipoxia severa, falla respiratoria y muerte, a menos que sea reconocido y tratado. Sin embargo, es más común que pequeñas partículas de meconio puedan alcanzar la periferia del pulmón, induciendo obstrucción de vías bajas o distales. La

obstrucción completa de bronquiólos pequeños puede causar atelectasia y disfunción en perfusión-ventilación (Srinivasan y Vidyasagar, 1999).

La obstrucción incompleta del tracto respiratorio bajo resulta en un efecto de válvula, generando atrapamiento y escape de aire y desarrollo de neumotórax, neumomediastino o enfisema intersticial. Las propiedades obstructivas del meconio resultan en los hallazgos característicos histopatológicos del SAM con atelectasia y consolidación, alternando con áreas de sobredistensión alveolar (Katz y Bowes, 1992; Cleary y Wiswell, 1998). Otros mecanismos que se han asociado al daño por meconio incluyen el efecto irritante de las sales biliares incluyendo una “neumonitis química” (Tyler *et al.*, 1978; Wiswell *et al.*, 1992). También se ha propuesto la activación de macrófagos y producción de radicales de oxígeno (Kojima *et al.*, 1994), o el efecto de mediadores de inflamación como son las citocinas, interleucina-1 y 8, así como el factor de necrosis tumoral, liberados por los macrófagos en respuesta al meconio (De Beaufort *et al.*, 1998).

Estudios más recientes han sugerido un mecanismo patogénico aditivo en el cual el meconio desplaza o inactiva el surfactante, el cual es crítico para prevenir el colapso del alvéolo. Todos los mecanismos mencionados favorecen la hipoxemia, acidosis e hipercapnia, produciendo al final vasoconstricción pulmonar resultando en hipertensión pulmonar persistente del neonato (Murphy *et al.*, 1984).

La aspiración de líquido amniótico induce una respuesta inflamatoria tipo cuerpo extraño y se ha sugerido que la magnitud está directamente relacionada con la concentración de células escamosas y queratina en este medio (Carvajal *et al.*, 1998; Martínez-Burnes, 2000; Mota-Rojas *et al.*, 2006).

La hipertensión pulmonar arterial es una frecuente y fatal complicación de aspiración de meconio en mortinatos, comúnmente atribuida a un engrosamiento en la musculatura arterial pulmonar y vaso-reactividad como una reacción al estrés intrauterino crónico (Fox *et al.*, 1977; Bancalari y Berlin, 1978; Murphy *et al.*, 1984). Por lo tanto, los infantes sujetos a hipoxemia intrauterina prolongada pueden ser propensos a fallas en la adaptación normal de la circulación pulmonar después del nacimiento (Levin *et al.*, 1983; Perlman

et al., 1989). Al respecto, se ha reportado un incremento de los niveles de catecolaminas en la sangre arterial del cordón umbilical de fetos teñidos de meconio, lo que sugiere que el incremento de la actividad del sistema nervioso simpático está asociado con el paso de meconio. No obstante, otros autores sugieren que los altos niveles de catecolaminas pueden inhibir el paso de meconio (Westgate *et al.*, 2002).

Es así que la frecuencia de tinción y aspiración de meconio es notablemente mayor en cerdos nacidos muertos. Sin embargo, el grado de tinción no se encuentra directamente relacionado al grado de aspiración de meconio. Por otra parte, no obstante que la aspiración de meconio ocurre comúnmente en cerdos muertos intraparto, esto no induce una respuesta inflamatoria detectable en los pulmones (Mota-Rojas *et al.*, 2006)

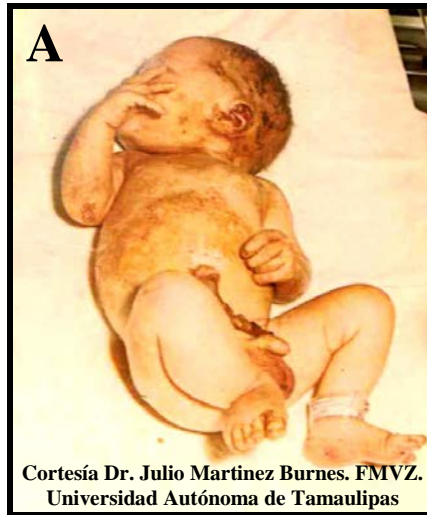


Figura 4. A: Neonato humano con tinción generalizada de meconio. B y C: Distintos grados de tinción de meconio en neonatos porcinos.

10. DIAGNOSTICO Y VALORACIÓN DE LA ASFIXIA INTRAPARTO

10.1. MONITOREO ELECTRÓNICO FETAL

La valoración, diagnóstico y pronóstico del feto *in utero* y sus respuestas al ambiente con el fin de descubrir precozmente el riesgo de hipoxia, se realiza a través del monitoreo electrónico fetal (MEF) (Vispo, 2002), el cual ha sido empleado en medicina humana desde 1975 para monitorear la actividad uterina y la frecuencia cardiaca fetal (FCF) en pacientes gestantes. Con la realización del MEF a través del uso del cardiotocógrafo (**Figura 5A y 5B**), se puede identificar el momento del sufrimiento fetal y medir la dosis-respuesta del uso de uterotónicos durante el parto, por lo que es posible reducir el sufrimiento fetal y realizar la intervención obstétrica en gestaciones prolongadas (James *et al.*, 2002), sin comprometer la vitalidad neonatal (Thacker, 2001). El MEF estudia el comportamiento y FCF en relación a los movimientos fetales y a la dinámica uterina (**Figura 5C**) (Zapata y Zurita, 2002). De esta forma, el carácter o patrón de las desaceleraciones que se observa con frecuencia durante la vigilancia de la frecuencia cardiaca fetal, puede ser un indicador valioso del bienestar fetal o de la necesidad de intervenir. Los siguientes son algunos patrones comunes de la FCF (Polin y Spitzer, 2003):

- 1) Desaceleraciones tempranas: se relacionan con compresión por la cabeza. No suelen tener consecuencias.
- 2) Desaceleraciones variables: se observan en la compresión del cordón umbilical. Puede indicar sufrimiento fetal cuando son prolongadas, frecuentes y se acompañan de bradicardia.
- 3) Desaceleraciones tardías: pueden indicar insuficiencia uteroplacentaria y presencia de sufrimiento fetal. Tanto las desaceleraciones variables como tardías, pueden acompañarse de acidosis y sufrimiento fetal.

Es importante mencionar que el uso de esta tecnología se encontraba limitado al área de medicina humana; sin embargo, gracias a los trabajos

recientes realizados por Mota-Rojas *et al.*, (2005ab) se ha logrado introducir esta tecnología en la medicina veterinaria con resultados satisfactorios (**Figura 5D, 5E Y 5F**).

No obstante la utilidad del MEF, éste no es por sí solo útil para identificar a todos los fetos que experimentan asfixia (Low *et al.*, 2001), debido a que las desaceleraciones anormales tienen un valor de predicción positivo malo, ya que sólo 15 a 25% se acompaña de un feto comprometido de manera importante. Por lo que el trazo de la FCF es simplemente una valoración del bienestar fetal que requiere sopesarse aunado a otra información, como la acidosis fetal y el perfil biofísico (Polin y Spitzer, 2003).

10.2. ESCALAS DE VITALIDAD NEONATAL

La evaluación a través de la escala de Apgar en medicina humana permite una rápida valoración del estado cardio-respiratorio y neurológico del recién nacido, aplicado en el periodo neonatal inmediato (primer y quinto min, de recién nacido); toma en cuenta cinco indicadores (Pineda y Rodríguez, 2002): la frecuencia cardiaca, el esfuerzo respiratorio, el tono muscular, la irritabilidad refleja y el color de la piel. Cada indicador tiene un mínimo de 0 y un máximo de 2 puntos (**Cuadro 3**). Esta forma de evaluación del perfil biofísico neonatal en medicina humana ha sido transformada para su uso en perinatología animal. La escala de Apgar ha sido modificada y adaptada para cerdos por Randall (1971), Zaleski y Hacker (1993) y más recientemente por Mota-Rojas *et al.* (2005a), tal y como se especifica en el **Cuadro 4**. Dicha escala ha contribuido de manera fundamental en conjunto con otra serie de indicadores fisiometabólicos, a una adecuada valoración del perfil biofísico de neonatos porcinos.

10.3. GASOMETRIA SANGUÍNEA NEONATAL

En perinatología humana la medición de gases sanguíneos (presión de oxígeno [pO₂], presión de dióxido de carbono [pCO₂] y pH) en conjunto con otras técnicas complementarias, proporcionan información esencial en la evaluación de la oxigenación neonatal (Brouillette y Waxman, 1997) con el fin de realizar un correcto diagnóstico y una adecuada decisión terapéutica. Es así que las mediciones de gases sanguíneos obtenidas de la arteria umbilical sirven en la identificación de neonatos de alto riesgo, así como en la preservación de la salud neonatal (Williams y Singh, 2002) **(Figura 6A)**.

La sangre obtenida del cordón umbilical en neonatos humanos proporciona información suficiente para estimar el estado neonatal y la relación con el exceso de base, cambios en las concentraciones de pO₂, saturación de O₂ [SaO₂], pCO₂ y pH (Nodwell *et al.*, 2005). Buthani (2006), reportó los siguientes valores sanguíneos normales en neonatos humanos antes de la primera respiración: pH: 7.10-7.30, paO₂: 16-18 mmHg, pCO₂: 45-65 mmHg. Por su parte, Herpin *et al.*, (1996) señalan los siguientes valores en cerdos neonatos que presentaron una elevada calificación en la escala de vitalidad, es decir, en excelentes condiciones: pH: 7.29, pCO₂: 59 mmHg, lactato: 32 mg/dL.

Como ya se ha mencionado, estos parámetros se alteran durante un proceso de asfixia perinatal, por lo que el análisis de dichos parámetros ha permitido evaluar la severidad del grado de asfixia intraparto en neonatos humanos (James *et al.*, 1958; Williams y Singh, 2002), y de manera más reciente y novedosa en animales, como por ejemplo neonatos porcinos (Randall, 1971; Trujillo-Ortega *et al.*, 2007), lo cual ha contribuido en la caracterización del perfil fisiometabólico del neonato asfíctico bajo condiciones ambientales naturales (Trujillo-Ortega *et al.*, 2007), así como bajo condiciones experimentales controladas (Orozco-Gregorio *et al.*, 2007). Sin embargo, el muestreo sanguíneo de cordón umbilical algunas veces es limitado debido a la obtención de un volumen insuficiente de sangre al nacimiento (Nodwell *et al.*,

2005). Contrario a esto, en los estudios llevados a cabo en otras especies como el neonato porcino, ha sido posible realizar el muestreo sanguíneo a través de diversos sitios anatómicos, tales como el seno venoso retroorbital (Zaleski y Hacker, 1993) y la vena cava anterior (Trujillo-Ortega *et al.*, 2007) **(Esquemas 6B y 6C)**.

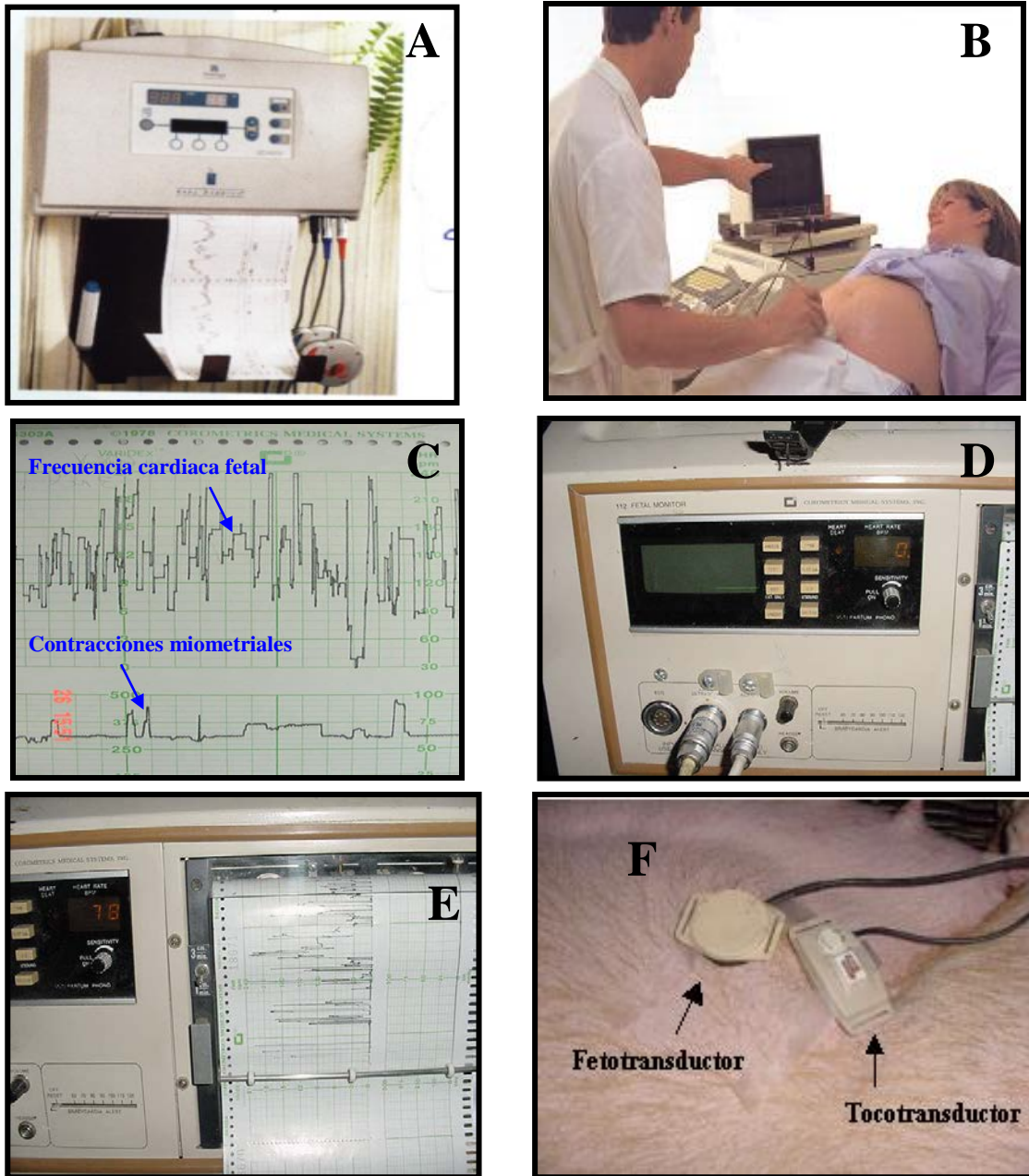


Figura 5. A y B: Uso de la cardiotocografía en ginecoobstetricia humana. C: Patrón de la frecuencia cardiaca fetal (FCF) en relación a la dinámica uterina. D y E: Cardiotocógrafo empleado en cerdas al parto. F: Transductores encargados de detectar la FCF (fetotransductor) y la intensidad y frecuencia de las contracciones miométricas (tocotransductor) en cerdas.

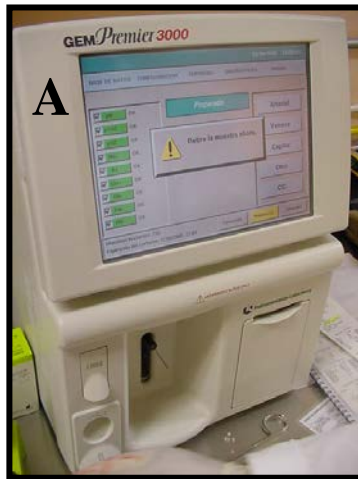


Figura 6. A: Analizador de parámetros críticos sanguíneos del neonato. B: Muestreo sanguíneo del seno venoso retroorbital del neonato porcino. C: Muestreo sanguíneo de vena cava anterior del neonato porcino.

Cuadro 3. Escala de Apgar utilizada en neonatología humana

PARÁMETROS	CALIFICACIÓN		
	0	1	2
Frecuencia cardiaca	Ausente	<100/min	>100/min
Esfuerzo respiratorio	Sin respiraciones espontáneas	Debil	Enérgico
Tono muscular	Flácido	Debil	Bueno
Color	Cianosis generalizada	Acrocianosis	Rosado
Irritabilidad refleja	Ninguno	Debil	Respuesta vigorosa

Cuadro 4. Escala de Mota-Rojas *et al.*, (2005ab) empleada en perinatología veterinaria

PARÁMETROS	CALIFICACIÓN		
	0	1	2
Frecuencia cardiaca	Ausente	<120/min	≥120/min
Latencia a intento de inspiración	Más de 1 min	Entre 16 seg y 1 min	Antes de 15 seg
Tono muscular	Flácido	Pobre	Bueno
Color	Pálido	Cianótico	Rosado
Latencia a ponerse de pie	> 5 min	1 a 5 min	< 1 min

III. OBJETIVOS

1. Objetivo general

Realizar la evaluación del monitoreo electrónico fetal y la determinación del perfil fisio-metabólico, de neonatos porcinos que nacieron bajo condiciones normales y de los que sobrevivieron a un proceso de asfixia *in utero*.

2. Objetivos específicos

1. Monitorear los períodos de sufrimiento fetal agudo a través de las desaceleraciones de la frecuencia cardiaca fetal con el uso de un cardiotocógrafo.
2. Determinar los perfiles sanguíneos de pCO₂, pO₂, lactato, Ca⁺⁺, K⁺, Na⁺, pH y glucosa, a través de un analizador de gases en sangre, inmediatamente después del nacimiento y durante la primera semana de vida, de neonatos porcinos que cursaron por un proceso de asfixia *in utero*, y neonatos que nacieron sin evidencia clínica de sufrimiento fetal agudo.
3. Evaluar la relación existente entre la temperatura corporal del neonato asfíctico con su nivel de glucosa sanguínea.
4. Establecer el grado de severidad de la hipoxia a través del perfil metabólico y de una escala de vitalidad neonatal.
5. Determinar la relación entre el grado de asfixia neonatal y la ganancia de peso durante los primeros días de vida.

6. Establecer el grado de correlación entre los indicadores de asfixia neonatal y el desarrollo del neonato hipóxico durante los primeros días de vida.

IV. HIPÓTESIS

La asfixia *in utero* por la que cursa el feto origina graves alteraciones en los diferentes marcadores fisiometabólicos al nacimiento.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Localización y número de animales

Para llevar a cabo el experimento se obtuvieron 20 neonatos de cerdas al parto híbridas Yorkshire x Landrace, de una granja de producción intensiva bajo condiciones de clima controlado con una temperatura de $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, ubicada en el Estado de México.

2. Grupos de animales

El grupo testigo estuvo conformado por 10 lechones que nacieron sin presentar evidencia clínica de haber cursado por un proceso de asfixia *in utero*.

El grupo asfixia incluyó 10 lechones que al nacimiento presentaron evidencia clínica de haber cursado por un proceso de asfixia *in utero*.

3. Variables evaluadas

3.1. Los indicadores evaluados *in utero* fueron:

3.1.1 Frecuencia cardiaca fetal e intensidad de la contractibilidad miometrial materna

Durante el proceso del parto, se midió la frecuencia cardiaca fetal (FCF) y la intensidad y frecuencia de las contracciones miometriales en mmHg a través de un cardiotocógrafo electrónico digital "Fetal Monitor Coriometric[®]" Medical Systems Inc. USA. Previa colocación de los transductores se colocó gel "electrode" Spectrum 360[®] en forma abundante en el abdomen de la cerda; el transductor uterino se colocó en la base de la región abdominal, y el transductor fetal en el mejor foco de auscultación de la FCF.

Es importante señalar que las cerdas de sexto parto en adelante o hembras de cualquier parto que rebasaron 28 mm de grasa dorsal al parto (determinado por ultrasonografía), fueron excluidas del estudio debido a que esto dificultó notablemente la identificación del foco de auscultación para evaluar la FCF.

En la evaluación de la FCF se utilizó el siguiente criterio: se consideró bradicardia cuando la FCF fue menor a 120 latidos por min, y taquicardia cuando la FCF basal fue mayor a 160 latidos por min. Además, se identificaron las desaceleraciones de la FCF denominadas “dips”, para corroborar el grado de asfixia que experimentan los fetos *in utero*. En humanos, los “dips” umbilicales o desaceleraciones variables se atribuyen a la oclusión transitoria de los vasos umbilicales por el útero contraído. Cuando la oclusión es breve y menor a 40 s, sólo se produce una estimulación refleja del vago, pero si la oclusión dura más de 40 s, también se desarrolla hipoxia fetal. Por lo que en este caso los dips umbilicales fueron considerados como un signo de sufrimiento fetal agudo (Vispo *et al.*, 2002). Se consideraron dips desfavorables, aquellos que tuvieron una duración mayor a 60 s, y una disminución de la FCF por debajo de 70 latidos por min (Schwarcz *et al.*, 1995; Ruoti, 2000).

Para detectar clínicamente estos dips desfavorables, se ocultó la FCF antes, durante e inmediatamente después de la contracción miometral, siendo cuidadoso en observar la coincidencia con el pico de la contracción (**Figura 7**).

3.2. Los indicadores neonatales fueron:

3.2.1. Frecuencia Cardíaca

La frecuencia cardíaca (FC) se midió inmediatamente después de la expulsión del lechón con la ayuda de un estetoscopio. La frecuencia respiratoria se evaluó a través de los movimientos torácicos del recién nacido (**Figura 8A**).

3.2.2. Temperatura

La temperatura corporal fue obtenida al nacimiento y a las 6, 12, 24, 48, 72, 96 y 120 h (0, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4 y 5 días, respectivamente), e inmediatamente después del muestreo sanguíneo. Se registró de forma instantánea (1 s) a través del termómetro otal ThermoScan Braun GmbH, Kronberg, Germany (**Figura 8B**).

3.2.3. Peso corporal

Los lechones fueron pesados al nacimiento y posteriormente cada 24 h, hasta el final del estudio mediante una báscula digital Salter Weight-Tronix Ltd., West Bromwich, United Kingdom (**Figura 8C**).

3.2.4. Tinción cutánea de meconio

Los lechones teñidos con meconio se clasificaron de acuerdo a una escala previamente descrita por Mota *et al.*, (2002b), basada en la concentración aparente de meconio en piel (**Figura 9**). Los grados de tinción fueron:

- a) Ausente: cuando la superficie corporal no presentara ningún indicio de meconio, por mínimo que fuese.
- b) Moderado: cuando la superficie corporal teñida de meconio fue menor al 40%.
- c) Grave: cuando más del 40% de la superficie corporal del lechón se encontró teñida de meconio.

3.2.5. Morfología del cordón umbilical

Los cordones umbilicales se tipificaron como adheridos o rotos. De acuerdo a los cambios circulatorios que presentaron se clasificaron de acuerdo a lo descrito previamente por Mota *et al.*, (2002a): Sin cambios patológicos aparentes, edematosos, congestionados y hemorrágicos (**Figura 10**).

3.2.6. Toma de muestras y gasometría sanguínea

Las muestras sanguíneas fueron obtenidas mediante punción retro-orbital con tubos capilares (de 100 µl con heparina de litio para mantener estable la muestra), empujándolo lateralmente (parte externa) hasta la pared posterior de la órbita ocular a través de la conjuntiva, incidiendo el seno venoso(**Figura 11A**). El muestreo se realizó inmediatamente después del nacimiento (antes de que el lechón comenzara con la primera respiración) y a las 6, 12, 24, 48, 72, 96 y 120 h (0, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4 y 5 días, respectivamente). El tiempo empleado en la obtención de cada muestra fue menor a 25 seg.

La evaluación de los niveles sanguíneos de glucosa (mg/dL), hematocrito (%), Na⁺ (mmol/L), K⁺ (mmol/L), Ca⁺⁺ (mmol/L), HCO₃⁻ (mmol/L), lactato (mg/dL), pH, presión parcial de dióxido de carbono [pCO₂ (mm Hg)] y presión parcial de oxígeno [pO₂ (mm Hg)], se llevó a cabo mediante el analizador de gases y electrolitos en sangre GEM Premier 3000 Instrumentation Laboratory Diagnostics S.A. de C.V. México (**Figura 11B, 11C y 11D**).

3.2.7. Vitalidad Neonatal

La vitalidad neonatal se valoró a través de la escala modificada de Mota-Rojas *et al.*, (2005a), la cual consta de 4 indicadores, los cuales a su vez presentan 3 categorías (**Cuadro 5**):

- a) Frecuencia cardíaca (latidos/min): <110; entre 121 y 160; >161,
- b) Latencia a intento de inspiración (min). Es el intervalo entre el nacimiento y la primera respiración: >1 min; entre 16 seg y 1 min; <15 seg,
- c) Color de la piel del hocico: Pálido; cianótico; rosado,
- d) Latencia a ponerse de pie. Es el intervalo entre el nacimiento y la primera vez que el lechón logra sostenerse sobre sus cuatro extremidades: >5 min; entre 1 y 5 min; <1 min,
- e) Tinción de meconio: severa; moderada; ausente.

Con excepción del indicador latencia a ponerse de pie en el cual el tiempo contó a partir de que el lechón fue reubicado cerca de la región vulvar

materna posterior al muestreo sanguíneo, todos los indicadores que integraron la escala de vitalidad fueron evaluados antes del primer muestreo sanguíneo.

Cada uno de los criterios de la escala se calificó entre 0 (el más grave), 1 (el moderado) y 2 (el mejor). Al final, la calificación obtenida por cada uno de los lechones fue de entre 0 y 10.

3.2.8. Latencia al primer amamantamiento

Es el intervalo que transcurrió entre el nacimiento y el momento en que el lechón logró por primera vez hacer contacto con la teta materna. El tiempo para el registro de esta variable comenzó a partir de que el lechón fue reubicado cerca de la zona vulvar materna posterior al primer muestreo sanguíneo al momento del nacimiento.

4. Criterios de inclusión

El criterio de selección para llevar a cabo la asignación de los animales a cada uno de los grupos se realizó de acuerdo a los parámetros fisiometabólicos ya descritos por otros investigadores (Herpin, 1996; Mota *et al.*, 2002b) **(Cuadro 6)**.

Aunado a los parámetros fisiometabólicos, los neonatos que reprobaron la escala de vitalidad con una calificación de ≤ 5 fueron asignados al grupo de lechones clasificados como asfixiados; por otra parte, los animales que obtuvieron una calificación de ≥ 8 fueron asignados al grupo testigo.

5. Traslado y alojamiento

Posterior a su nacimiento, los lechones mamaron calostro y fueron trasladados al Departamento de Investigación Experimental y Bioterio del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMN-SZ). El traslado se efectuó en jaulas transportadoras plastificadas previamente desinfectadas y especialmente diseñadas para el traslado de animales

pequeños. Ya en el INCMN-SZ los lechones fueron alojados bajo condiciones ambientales controladas:

Ventilación: 15-20 cambios por hora

Aire filtrado HEPA: 0.3 micrómetros

Iluminación: 12 h, luz / 12 h, oscuridad

Intensidad luminosa: 150 lux

Temperatura ambiental: 28-32 grados centígrados.

Los animales fueron alojados por grupo en cajas de policarbonato termomoldeado previamente desinfectadas y acondicionadas con material de cama estéril (**Figura 12**).

6. Alimentación

Los neonatos fueron alimentados mediante una pipeta dosificadora con un sucedáneo comercial de leche materna especial para lechones (Birthright de Ralco-Mix products[®]), el cual contiene 24% de proteína bruta, 16% de extracto etéreo y 0.15% de fibra. El suministro se realizó de acuerdo al siguiente esquema: 25 ml, cada 2 h el primer día, 40 ml cada 2 h, el segundo día, 50 ml, cada 2 h durante el tercero y cuarto día, y 80 ml cada 2 h a partir del quinto día (**Figuras 13A 13By 13C**).

7. Eutanasia

Los lechones que sobrevivieron hasta el final del estudio fueron sacrificados en una cámara con entrada presurizada y regulada de CO₂, salida de gases controlada, doble piso interior para separación de secreciones, paredes laterales opacas y tapa transparente. El procedimiento de eutanasia se realizó con base en la norma oficial mexicana NOM-062-ZOO-1999).

8. Análisis estadístico

En los dos grupos de animales, el peso y la temperatura timpánica, así como los niveles de glucosa, de electrolitos y de gases sanguíneos se presentan como promedios \pm DE.

Los datos obtenidos inmediatamente después del nacimiento fueron comparados como medias entre grupos mediante la prueba de t de Student no pareada. Los niveles de glucosa, electrolitos y gases sanguíneos también fueron comparados entre muestras para cada uno de los grupos (como medias) a través de un análisis de varianza de 2 vías para medidas repetidas. Respecto a los niveles de pH sanguíneo, este parámetro se presenta como medianas (rangos) ya que representa unidades logarítmicas. Así mismo, para llevar a cabo las comparaciones entre grupos sobre este parámetro (pH) se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

Los resultados obtenidos al término del estudio fueron comparados entre los dos grupos mediante la prueba de t de Student, o bien, la prueba U de Mann-Whitney para los niveles de pH sanguíneo.

Por otra parte, para identificar la relación existente entre las alteraciones metabólicas secundarias y las alteraciones neurofisiológicas agudas, ambas secundarias al proceso de asfixia, se desarrolló un análisis de regresión lineal entre cada una de las variables metabólicas evaluadas al nacimiento que resultaron ser significativamente diferentes entre los dos grupos (variables independientes), y la escala de vitalidad o la latencia al primer amamantamiento (variables dependientes). Cuando dos o más variables independientes resultaron ser correlacionadas de manera significativa a cualquiera de las variables dependientes, se corrió un análisis de regresión múltiple.

Las pruebas de Mann-Whitney-U, t de Student, así como el análisis de regresión lineal se realizaron mediante el programa StatsDirect 2.4.5 (StatsDirect Ltd., Cheshire, United Kingdom). El análisis de varianza de 2 vías fue desarrollado con el programa WinSTAT de Microsoft Excel (A-Prompt Corp., Pennsylvania, USA). El nivel de significancia fue de $P < 0.05$ para las 2 colas.

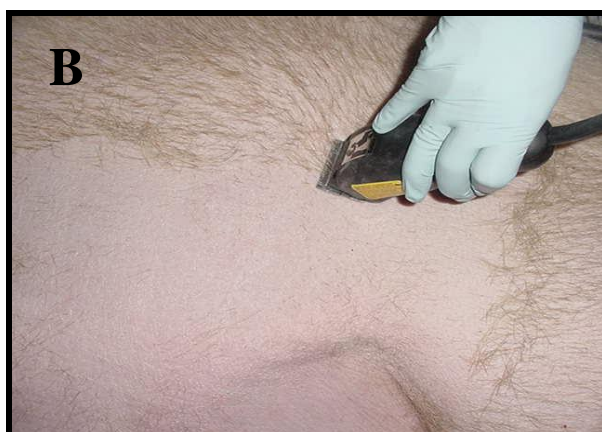


Figura 7. A: Observación del patrón electromiográfico uterino de la cerda y su relación con la frecuencia cardiaca fetal. B: Depilación del sitio anatómico para la colocación de los transductores. C: Colocación del gel “electrode” Spectrum 360[®] en cada uno de los transductores.

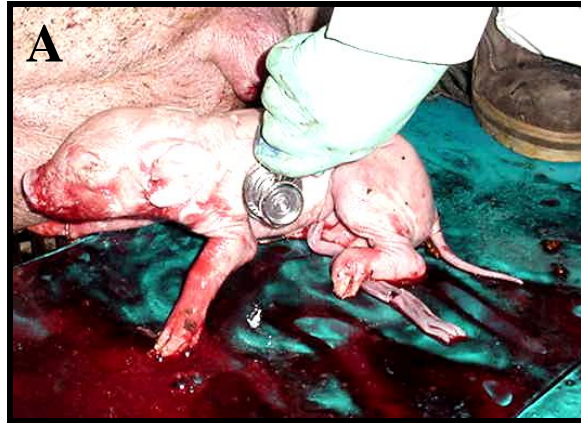


Figura 8. A: Auscultación de la frecuencia cardiaca neonatal mediante un estetoscopio. B: Toma de la temperatura timpánica. C: Pesaje de los lechones.

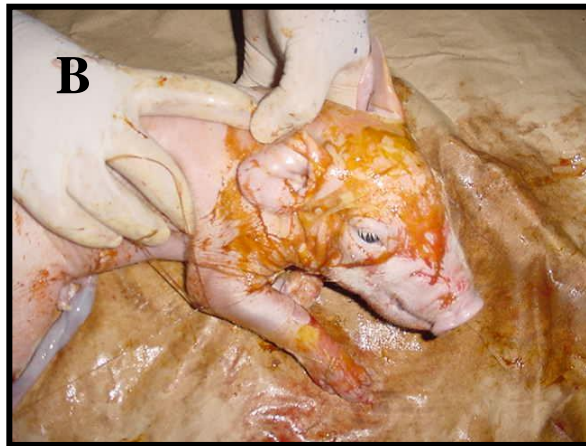


Figura 9. Grados de tinción de meconio. A: Ausente. B: Moderado. C: Grave.

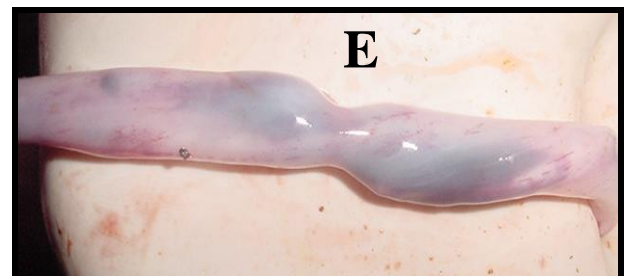
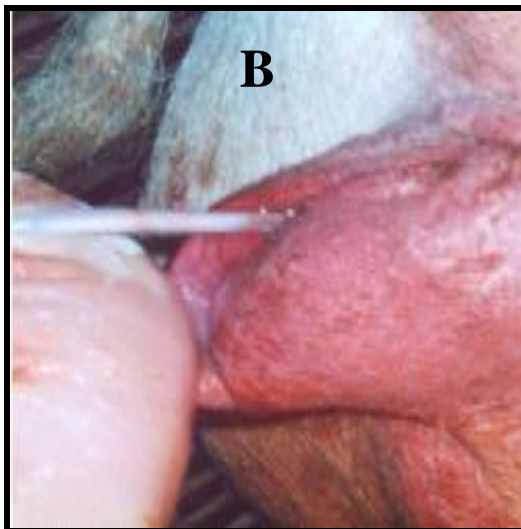
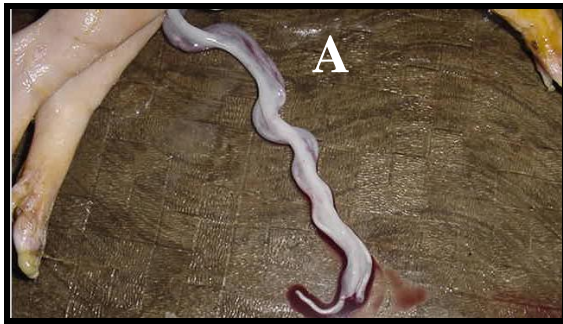


Figura 10. Clasificación de cordones umbilicales. A: Roto. B: Adherido. C: Hemorrágico. D: Congestionado. E: Edematoso.



Figura 11. A: Muestreo sanguíneo por punción retroorbital. B: Preparación y homogenización de la muestra. C: Análisis de la muestra mediante el gasómetro “Gem premier 3000”. D: Observación de resultados.

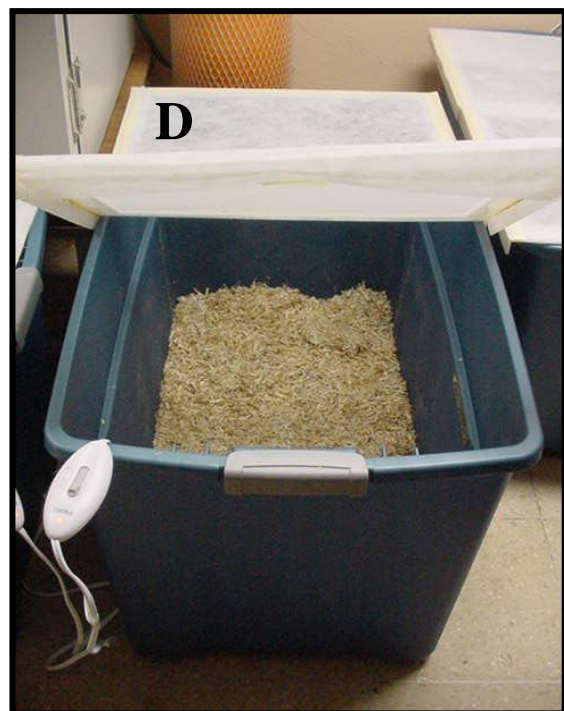


Figura 12. A y B: Traslado de los animales al bioterio del INCMN- Salvador Zubirán. C y D: Alojamiento de los lechones bajo condiciones controladas.

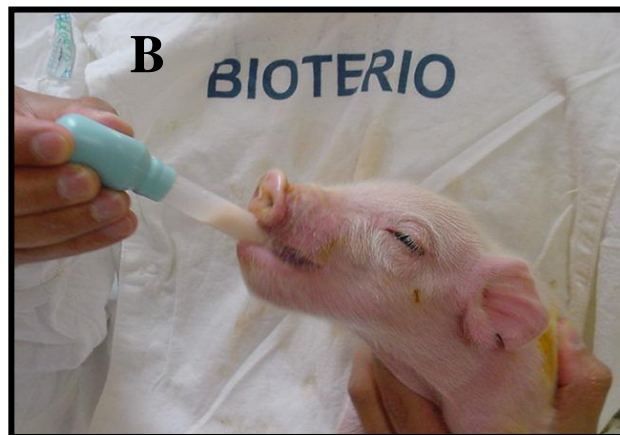


Figura 13. A y B: Alimentación controlada de los lechones. C: Sucedaneo de leche empleado en la alimentación de los lechones.

Cuadro 5. Escala empleada para la valoración de la vitalidad neonatal

Parámetros	Calificación		
	0	1	2
Frecuencia cardiaca	Ausente	<120/min	>120/min
Latencia a intento de inspiración	Más de 1 min	Entre 16 seg y 1 min	Antes de 15 seg
Tono muscular	Flácido	Pobre	Bueno
Color	Pálido	Cianótico	Rosado
Latencia a ponerse de pie	> 5 min	1 a 5 min	< 1 min
Tinción de meconio	Grave	Moderada	Ausente

Cuadro 6. Parámetros empleados para la asignación de los animales a cada grupo

INDICADOR	GRUPO TESTIGO	GRUPO ASFIXIA
Sufrimiento fetal agudo	Ausente	Presente
pCO ₂ , mmHg	< 108	≥ 108
pH	6.98-7.45	≤ 6.97
Lactato, mg/dL	< 79	≥ 79
Glucosa sanguínea, mg/dL	≥ 50	< 50
Temperatura, °C	≥ 37	< 37
Cordón umbilical	Adherido e intacto	Roto y edematoso o congestionado o hemorrágico
Tinción cutánea de meconio	< 40%	≥ 40%

VI. RESULTADOS

En el grupo testigo, la temperatura y los niveles sanguíneos de pH al nacimiento, fueron significativamente mayores ($P < 0.001$) respecto al grupo de neonatos que al nacimiento presentaron evidencias de asfixia intraparto. En relación a los niveles sanguíneos de Ca^{++} , lactato y pCO_2 , estos se hallaron significativamente menores ($P < 0.05$) en el grupo testigo en comparación con el grupo de neonatos asfixiados (**Cuadro 7**). Por otra parte, en los demás electrolitos así como en la pO_2 y los niveles de glucosa, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.

La forma en que fueron cambiando la temperatura y los niveles de Ca^{++} sanguíneo a lo largo del tiempo, fue significativamente diferente entre los dos grupos de estudio ($P = 0.049$ y $P < 0.0001$ respectivamente), así como entre las 8 diferentes muestras ($P = 0.049$ y $P < 0.0001$, respectivamente); los otros parámetros evaluados tuvieron un comportamiento similar entre ambos grupos sin observarse diferencias significativas entre ellos. No obstante, conviene señalar que en la mayoría de los parámetros, los resultados obtenidos durante el segundo muestreo realizado 6 h posteriores al nacimiento, fueron muy semejantes entre ambos grupos, esto a diferencia del primer muestreo al nacimiento, en el que los valores fueron diferentes también entre ambos grupos (**Figuras. 14, 15 y 16**).

Por otra parte, los resultados obtenidos mediante el análisis de regresión lineal, revelan que bajos niveles de temperatura y pH, así como niveles elevados de pCO_2 y lactato sanguíneos, estuvieron correlacionados significativamente tanto en los neonatos que presentaron una baja calificación en la escala de vitalidad ($P < 0.005$) como en los neonatos que tardaron mayor tiempo en encontrar por primera ocasión la teta materna ($P < 0.002$) (**Cuadro 8**).

Al finalizar el estudio, se observó una diferencia significativa en la ganancia de peso entre los dos grupos, la cual fue en promedio para el grupo testigo de 520 g, lo que es considerablemente mayor respecto al grupo que cursó por un proceso de asfixia, para el que la ganancia en promedio fue de 168 g ($P = 0.023$), no

obstante, en todos los demás marcadores fisometabólicos evaluados no se apreciaron diferencias entre los dos grupos, excepto por los niveles de pH, los cuales fueron significativamente mayores en el grupo testigo ($P = 0.023$) (**Cuadro 9**).

En ningún momento del periodo de estudio se observaron convulsiones, pérdida del tono muscular o parálisis espástica en alguno de los animales de los dos grupos, así como tampoco se apreciaron evidencias de daño ocular como probable consecuencia del procedimiento para la obtención de las muestras sanguíneas.

Finalmente, llama la atención la rápida y eficiente forma de compensar las alteraciones observadas sobre las variables críticas de los neonatos porcinos que sobrevivieron a la asfixia intraparto en un periodo de tiempo muy reducido, lo que permitió llevar a la normalidad dichas variables al final del estudio.

Cuadro 7. Indicadores fisiometabólicos sanguíneos y evaluación neurológica al nacimiento

	Grupo Testigo	Grupo Asfixia	95% IC	Valor de <i>P</i>
Peso (g)	1,332 ± 213	1,481 ± 229	-59 to 357	0.15
Temperatura (°C)	39.3 ± 0.3	37.0 ± 0.3	2.0 to 2.6	<0.0001
Vitalidad neonatal	9.0 ± 0.7	5.0 ± 1.2	3.1 to 4.9	<0.0001
Latencia al 1er amamantamiento (min)	30.5 ± 4.6	60.6 ± 7.2	-35.8 to -24.4	<0.0001
Hematocrito (%)	34.8 ± 5.3	38.9 ± 5.8	-9.5 to 1.3	0.13
Glucosa (mg/dL)	89.3 ± 11.4	95.2 ± 28.6	-26.3 to 14.5	0.56
Sodio (mmol/L)	138.1 ± 3.3	134.2 ± 5.5	-0.4 to 8.2	0.07
Potasio (mmol/L)	7.1 ± 2.4	7.0 ± 1.5	-1.8 to 2.0	0.89
Calcio (mmol/L)	1.5 ± 0.2	1.9 ± 0.3	-0.6 to -0.05	0.023
pH (rangos)	7.16 (7.00-7.26)	6.97 (6.90-7.16)	0.08 to 0.24	0.001
Lactato (mg/dL)	65.3 ± 15.5	99.3 ± 23.9	-52.9 to -15.1	<0.005
Bicarbonato (mmol/L)	22.5 ± 3.8	19.7 ± 7.3	-2.6 to 8.3	0.29
pO ₂ (mm Hg)	26.4 ± 17.7	18.6 ± 14.2	-7.3 to 22.9	0.29
pCO ₂ (mmHg)	60.4 (18.7	92.9 (13.3	-47.7 to -17.3	<0.0005

Los niveles de pH se expresan como medianas (rangos). El resto de los datos se presentan como promedios ± DE. La vitalidad neonatal fue evaluada de acuerdo a la escala reportada por Zaleski y Hacker (1993) y modificada por Mota-Rojas *et al.*, (2005a). La temperatura fue obtenida de la membrana timpánica. Las muestras sanguíneas fueron obtenidas por punción retro-orbital.

Cuadro 8. Correlación entre el pH, pCO₂ y lactato sanguíneos respecto a la escala de vitalidad y la latencia al primer amamantamiento

	Ecuación lineal	Coefficiente de correlación	Valor de <i>P</i>
Vitalidad neonatal (Y ₁)			
Temperatura	Y ₁ = 1.6 Temperatura – 55.5	0.89	<0.0001
pH	Y ₁ = 13.3 pH – 86.82	0.66	0.0014
PCO ₂	Y ₁ = -0.059 PCO ₂ + 11.5	-0.60	0.005
Lactato	Y ₁ = -0.058 Lactato + 11.8	-0.68	0.001
Latencia al 1er amamantamiento (Y ₂)			
Temperatura	Y ₂ = -12.4 Temperatura + 518.6	-0.91	<0.0001
pH	Y ₂ = -86.0 pH + 653.3	-0.58	0.007
pCO ₂	Y ₂ = 0.46 PCO ₂ + 10.3	0.64	0.002
Lactato	Y ₂ = 0.42 Lactato + 11.4	0.66	0.002

La vitalidad neonatal fue evaluada de acuerdo a la escala reportada por Zaleski y Hacker (1993) y modificada por Mota-Rojas *et al.*, (2005a). La temperatura fue obtenida de la membrana timpánica. Las muestras sanguíneas fueron obtenidas por punción retro-orbital.

Cuadro 9. Indicadores fisiometabólicos sanguíneos 5 días después del nacimiento

	Grupo Testigo	Grupo Asfixia	95% IC	Valor de P
Peso (g)	1,852 ± 100	1,648 ± 227	39 to 369	0.023
Temperatura (°C)	38.1 ± 0.5	38.4 ± 0.4	-0.05 to 0.8	0.08
Hematocrito (%)	26.0 ± 4.2	28.0 ± 6.1	-7.0 to 3.0	0.4
Glucosa (mg/dL)	60.6 ± 12.5	62.2 ± 5.6	-10.7 to 7.5	0.7
Sodio (mmol/L)	138.7 ± 2.5	137.1 ± 5.8	-2.6 to 5.8	0.4
Potasio (mmol/L)	6.5 ± 0.81	6.3 ± 0.99	-0.7 to 1.0	0.8
Calcio (mmol/L)	1.4 ± 0.09	1.4 ± 0.17	-0.1 to 0.1	0.9
pH	7.42 (7.39-7.42)	7.50 (7.42-7.54)	-0.1 to -0.01	0.023
Lactato (mg/dL)	26.8 ± 8.0	31.3 ± 16.5	-16.7 to 7.7	0.5
Bicarbonato (mmol/L)	27.3 ± 2.9	27.3 ± 3.8	-3.2 to 3.2	0.9
pO ₂ (mm Hg)	36.0 ± 16.4	29.5 ± 4.7	-4.8 to 17.8	0.25
pCO ₂ (mmHg)	41.4 ± 3.4	41.8 ± 4.0	-3.9 to 3.1	0.8

Los niveles de pH se expresan como medianas (rangos). El resto de los datos se presentan como promedios ± DE. La temperatura se obtuvo de la membrana timpánica. Las muestras sanguíneas se obtuvieron por punción retro-orbital.

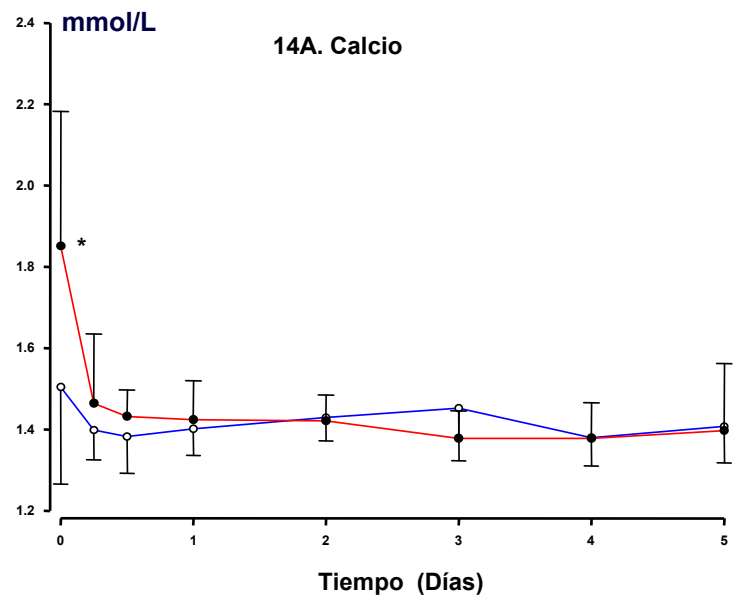
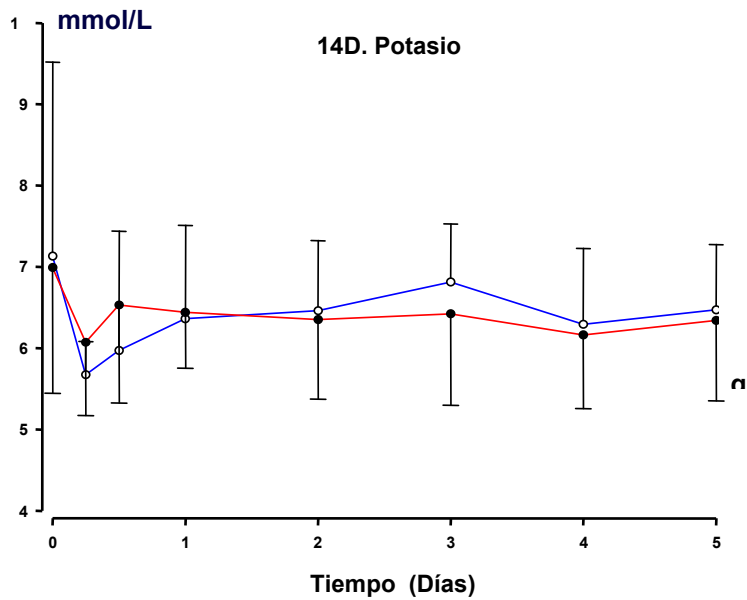
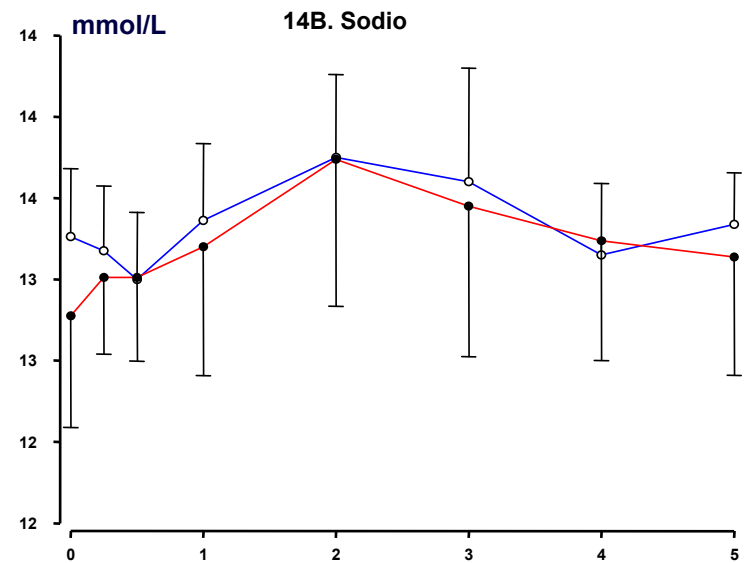
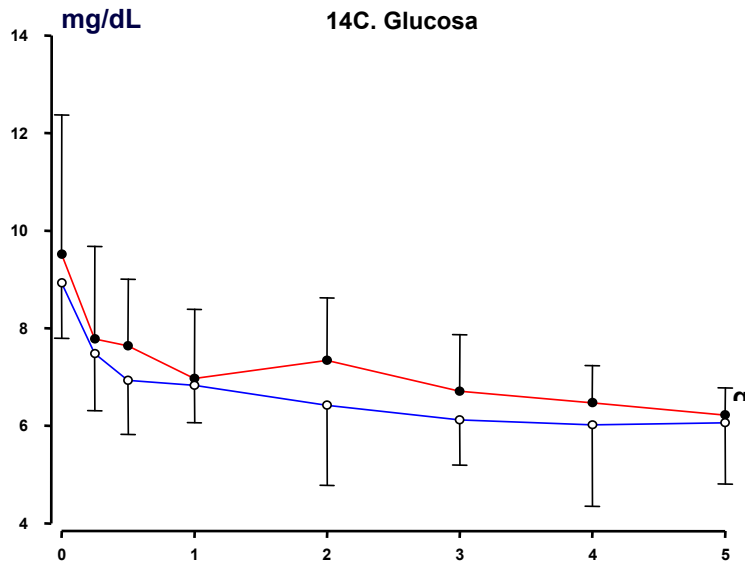
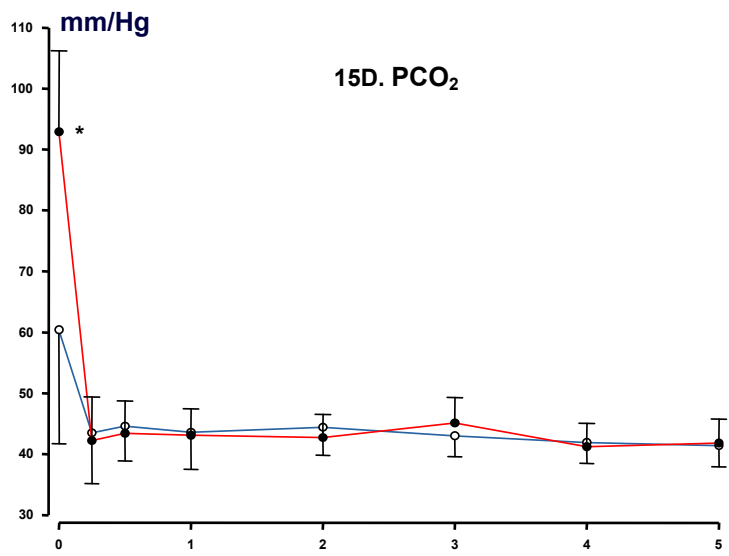
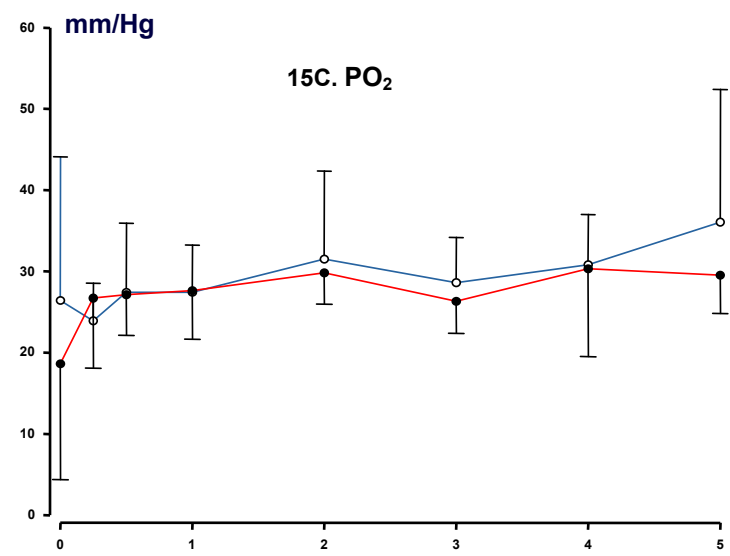
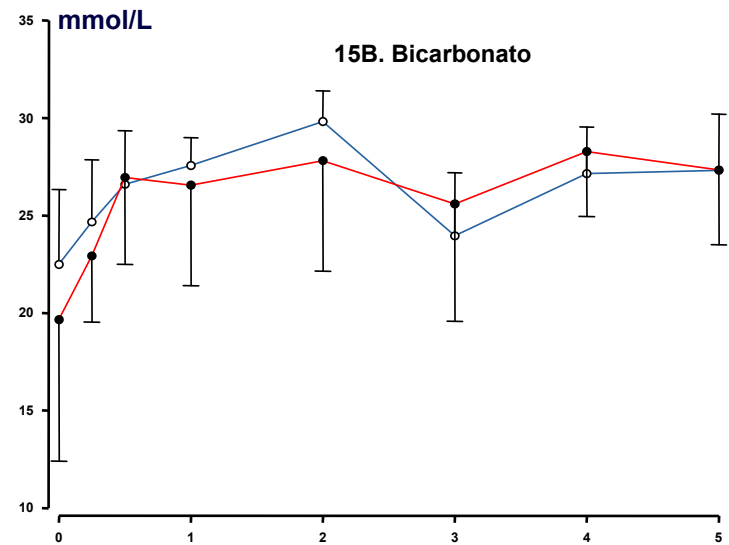
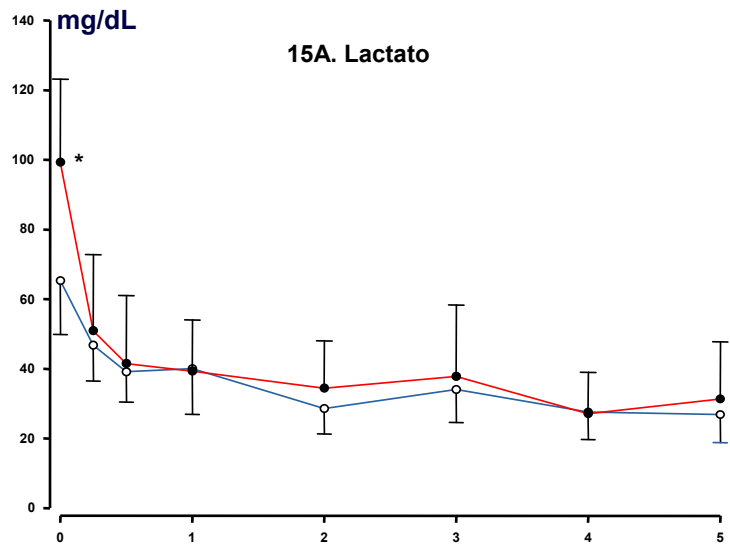


Figura 14A. La forma en como fueron cambiando los niveles sanguíneos de Calcio durante el periodo de estudio fue significativamente diferente entre ambos grupos y entre las 8 diferentes muestras ($P = 0.049$ y $P < 0.0001$ respectivamente). Figuras 14B, 14C y 14D. En los niveles de Sodio, Glucosa y Potasio no se observaron diferencias significativas entre grupos (ANOVA de 2 vías. $P > 0.05$). — Grupo testigo. — Grupo Asfisia. Los círculos blancos y negros indican los momentos de muestreo sanguíneo en los grupos testigo y asfisia respectivamente.



Tiempo (Días)

Tiempo (Días)

Figuras 15A, 15B, 15C y 15D. Los cambios en los niveles sanguíneos de lactato, bicarbonato, PO₂ y PCO₂ durante el periodo de estudio fueron similares entre los grupos y entre las 8 diferentes muestras (ANOVA de 2 vías $P > 0.05$). Sin embargo, durante el primer minuto de vida (primer muestra) los niveles de lactato y PCO₂ fueron significativamente mayores en el grupo asfixiado que en el grupo testigo ($P < 0.05$ y $P < 0.0005$ respectivamente). — Grupo testigo. — Grupo Asfixia. Los círculos blancos y negros indican los momentos de muestreo sanguíneo en los grupos testigo y asfixia respectivamente.

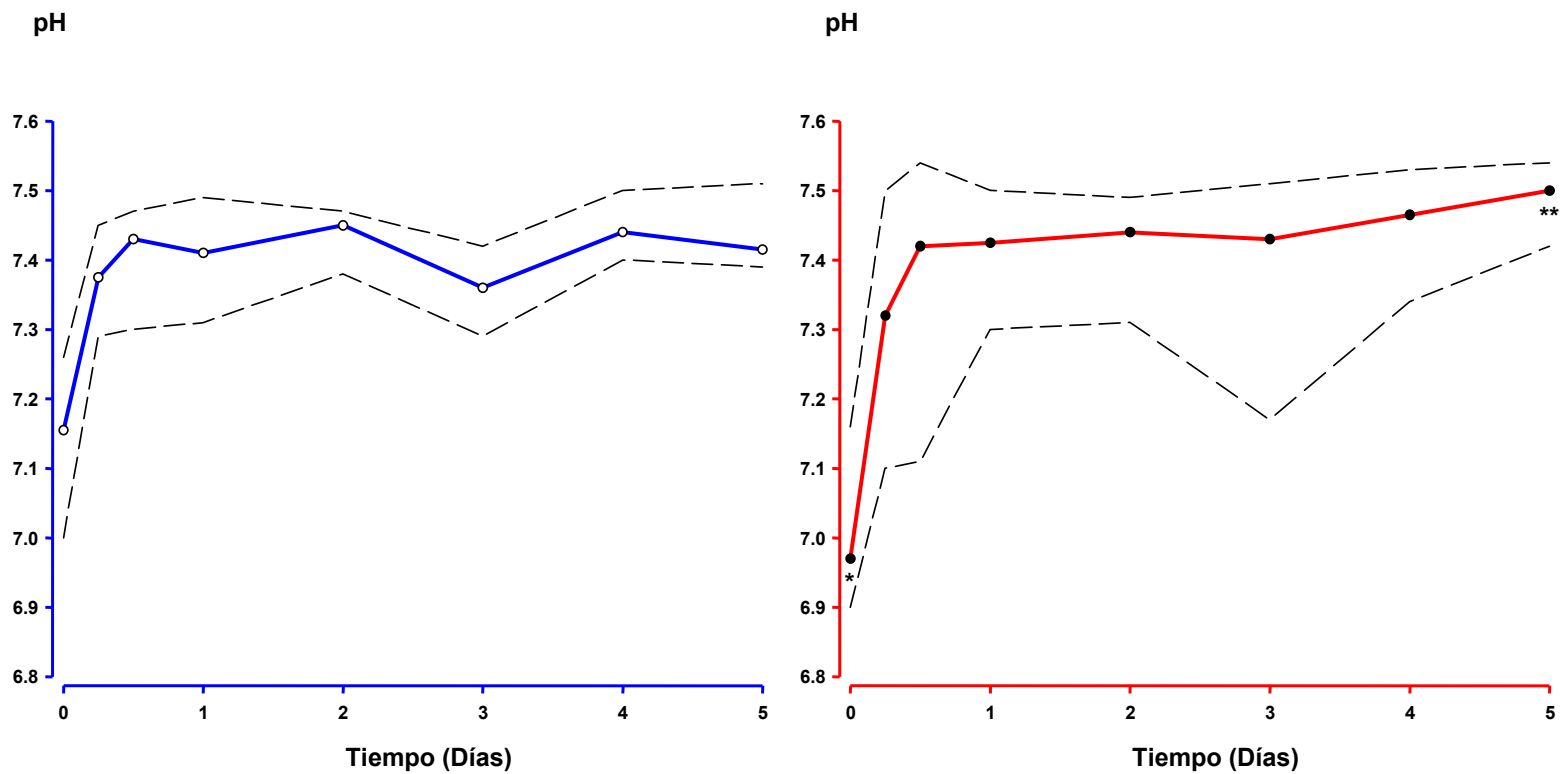


Figura 16. Los niveles de pH fueron significativamente menores ($P = 0.001$; prueba U de Mann-Whitney) y significativamente mayores ($P = 0.023$; prueba U de Mann-Whitney) dentro del primer minuto de vida y 5 días después respectivamente en los lechones que sobrevivieron a un periodo de asfixia intraparto respecto al grupo testigo. — Grupo testigo. — Grupo Asfixia. Los círculos blancos y negros indican los momentos de muestreo sanguíneo en los grupos testigo y asfixia respectivamente.

VII. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

De manera interesante, en el presente estudio se pudo apreciar una recuperación de las alteraciones del equilibrio ácido-base, así como de los niveles de electrolitos y glucosa sanguíneos, observados tanto en los lechones que cursaron por un proceso de asfixia *in utero* como en los neonatos del grupo testigo. Sin embargo, se ha determinado que niños que cursaron por asfixia intraparto y que se encuentran completamente recuperados, pueden presentar un menor desempeño intelectual (Robertson *et al.*, 1989; D'Souza *et al.*, 1981).

Con relación al desempeño neurológico, hubo una clara diferencia entre grupos, lo cual se ve reflejado a través de una calificación aproximadamente 50% más baja en la escala de vitalidad, así como en un mayor periodo (de casi el doble) de tiempo empleado en conectar la teta por primera vez, en el grupo de lechones asfixiados. Estos resultados coinciden con los reportados por Trujillo-Ortega *et al.*, (2007), quienes reportan que lechones que nacieron con evidencias de asfixia intraparto calificaron en promedio con 3 unidades menos en la escala de vitalidad, y el intervalo en conectar la teta materna por primera vez fue del doble de tiempo, en comparación al grupo testigo.

Sin embargo, a pesar de las diferencias en relación al desempeño neurológico antes mencionado entre ambos grupos, ninguno de los animales murió posteriormente. En contraste a estos dos estudios, una investigación realizada previamente por Randall (1979), demostró que lechones que presentaron acidosis metabólica e hipercapnia secundarias a un proceso de asfixia intraparto tuvieron bajos niveles de supervivencia. Tales diferencias podrían ser explicadas por las condiciones ambientales y de alimentación bajo las cuales se realizó el presente estudio, lo cual no es común cuando los animales se encuentran en las granjas en condiciones no controladas.

Los niveles de pH sanguíneo son a menudo mantenidos dentro de un rango muy estrecho por un conjunto de sistemas amortiguadores en el organismo; sin embargo, los valores anormales son secundarios a un deficiente sistema compensatorio durante alteraciones del equilibrio ácido-base, o bien a una combinación de alteraciones metabólicas y respiratorias, lo cual resulta en

un desequilibrio en estos dos sistemas. En el presente estudio, el primer muestreo sanguíneo efectuado en los dos grupos se realizó al nacimiento y antes de que los lechones respiraran por primera vez, lo cual ocasionó que los niveles de pH resultantes fueran considerablemente bajos. No obstante, este proceso fue compensado en ambos grupos una vez que los lechones comenzaron a respirar. Es importante señalar que conjuntamente con el restablecimiento de los niveles de pH, ocurrió un descenso en los niveles de lactato y $p\text{CO}_2$.

El incremento en los niveles de lactato al nacimiento reportado en este estudio en ambos grupos, puede ser explicado por un aumento en la utilización del glucógeno muscular (Edwards y Silver, 1969), y por una disminución de la utilización del lactato a través de la vía gluconeogénica (Warnes *et al.*, 1977). En este sentido, Randall (1979) encontró menores concentraciones de glucógeno hepático y cardíaco en fetos porcinos asfixiados, comparados con fetos de la misma camada que no cursaron por un proceso de asfixia; sin embargo, el glucógeno muscular fue similar en ambos grupos.

Cuando un paciente comienza a respirar oxígeno de nuevo tras un período de metabolismo anaerobio, el lactato se convierte rápidamente en ácido pirúvico y NADH más H^+ , de los que grandes porciones son oxidados inmediatamente para formar grandes cantidades de ATP. Este exceso de ATP ocasiona que hasta tres cuartas partes del ácido pirúvico restante en exceso, se conviertan de nuevo en glucosa (Guyton y Hall, 2001); esto podría explicar lo observado en el presente estudio, donde a pesar de que los niveles de lactato en el grupo de lechones asfixiados fueron considerablemente mayores que en el grupo testigo, estos disminuyeron y se estabilizaron a niveles normales en las siguientes 6 horas postparto, lo cual concuerda con los hallazgos de Herpin *et al.*, (2001), en lechones a los que les fue administrado oxígeno inhalado inmediatamente después del nacimiento, y que posteriormente presentaron concentraciones de lactato considerablemente menores respecto al grupo control (34.1 vs. 58.2 mg/dL), así como también un mayor pH sanguíneo (7.40 vs. 7.35). Sin embargo, Zalesky y Hacker (1993), no

encontraron una disminución del número de mortinatos por inhalación de oxígeno, aún cuando el nivel de pO_2 se incrementó.

Es frecuente esperar que neonatos humanos que cursaron por un proceso de asfixia intraparto presenten hipoglucemia. Contrario a esto, en neonatos porcinos con evidencias de asfixia intraparto se han observado niveles elevados de glucosa (102.3 ± 6.5 mg/dL) (Herpin *et al.*, 1996). Esto puede ser explicado por una liberación de catecolaminas y una estimulación de la glucogenólisis, por efecto de la asfixia intraparto (Randall, 1979; Herpin *et al.*, 1996). De igual forma, niveles elevados de glucosa han sido reportados en lechones nacidos muertos, en lechones débiles (Lauterbach *et al.*, 1987), lechones nacidos en las últimas etapas del parto (Stanton *et al.*, 1973), y en lechones que murieron durante los primeros 10 días de vida (Tuchscherer *et al.*, 2000). No obstante, en los casos cuando la asfixia intrauterina es persistente o el neonato no es alimentado inmediatamente después del nacimiento, puede esperarse que los depósitos de glucógeno hepático disminuyan, lo que ocasionaría una transitoria normalización de los niveles de glucosa hasta alcanzar valores cercanos a la hipoglucemia. En los hallazgos de la presente investigación, los niveles elevados de glucosa se normalizaron 6 horas después del nacimiento, lo que coincidió con una mejoría del estado general de los lechones, como resultado del inicio de la respiración y alimentación de estos. Esta mejoría se vio reflejada en un restablecimiento y normalización de las alteraciones secundarias al estrés producido durante el parto.

Por otra parte, con la abrupta terminación del transporte de Ca^{++} a través de la placenta durante el nacimiento, las concentraciones totales en el cordón umbilical disminuyen, llegando a su nadir a las 24 a 48 h posteriores al nacimiento (Tsang *et al.*, 1973). Así mismo, la hipocalcemia clínica puede ocurrir en neonatos prematuros (Tsang *et al.*, 1973) y en neonatos asfixiados (Tsang *et al.*, 1974); sin embargo, en esta investigación los niveles de Ca^{++} en los lechones que sobrevivieron al proceso de asfixia intraparto, fueron significativamente superiores respecto al grupo testigo, lo cual fue debido probablemente a un incremento en la liberación de la hormona paratiroidea en

respuesta a la asfixia, favoreciendo así la movilización del Ca^{++} de los huesos de los neonatos. Asociado a esto, la asfixia produce rápidos cambios metabólicos que alteran el transporte de oxígeno intracelular y favorecen el estrés oxidativo. De esta forma, el Ca^{++} y el estrés oxidativo han sido asociados en los mecanismos de daño isquémico cerebral (Starkov *et al.*, 2004), por lo que estos dos factores pudieron haber contribuido de manera importante a la disfunción neurológica aguda identificada en este estudio.

Durante la hipoxia fetal, la redistribución del flujo sanguíneo incrementa la relajación peristáltica del esfínter anal, lo que induce la defecación de meconio dentro del líquido amniótico (Davis *et al.*, 1985); bajo tales circunstancias los lechones nacen teñidos de meconio. Ahora bien, si la asfixia es severa, puede favorecer la inhalación de líquido amniótico contaminado de meconio lo que conlleva a la obstrucción severa de las vías aéreas. No obstante, en este estudio no se observaron signos clínicos de disfunción respiratoria o deterioro de la misma en ninguno de los dos grupos de animales, lo que sugiere que el síndrome de aspiración de meconio no estuvo presente.

El 25% de muertes en neonatos humanos que cursaron por un proceso de asfixia intraparto ha sido asociado a una temperatura $<36^{\circ}\text{C}$ (Manzar, 1999). Durante la vida intrauterina el feto es termorregulado por su propio metabolismo, por lo que su temperatura es constante, y en condiciones normales esta es aproximadamente entre 0.3°C y 0.5°C mayor que en un adulto (Asakura, 2004). Posteriormente al nacimiento, se presenta una acelerada disminución de la temperatura corporal, por lo que la producción de calor por parte del neonato es fundamental para su supervivencia. Al respecto, en la presente investigación, la temperatura al nacimiento de los lechones que cursaron por asfixia intraparto fue 2°C menor en comparación con el grupo testigo. En estudios anteriores se ha encontrado este mismo margen de diferencia entre grupos (Herpin *et al.*, 1998). Así mismo, una menor temperatura estuvo asociada con una menor calificación en la escala de vitalidad, y un mayor tiempo empleado en conectar la teta por primera vez, lo cual es indicativo de una deficiente capacidad de termorregulación postnatal en los lechones asfixiados.

La hipoxia, hipercapnia y acidosis metabólica (habitualmente medida a través del déficit de base) secundarias al proceso de metabolismo anaeróbico, son elementos característicos de la asfixia. Por muchos años, la evaluación de esos parámetros en muestras de sangre arterial obtenida del cordón umbilical al nacimiento, han reflejado la severidad de la asfixia intraparto en animales y humanos (Dawes *et al.*, 1963; James *et al.*, 1985). En un estudio retrospectivo en neonatos humanos a término, con evidencias de un significativo grado de asfixia intraparto, y antes de ser tratados con bicarbonato de sodio, se demostró que los niveles de lactato arterial obtenidos dentro de la primera hora post-nacimiento son importantes predictores de encefalopatía hipóxica isquémica (Shah *et al.*, 2004). No obstante, conviene señalar que la evaluación durante el parto tomando como referencia únicamente el lactato o el déficit de base, sólo puede proporcionar información limitada en relación a la duración de la asfixia y del pronóstico de supervivencia fetal (Low, 1988).

En conclusión, en este estudio la asfixia intraparto en lechones estuvo asociada con una evidente combinación de acidosis metabólica y respiratoria. Si bien esas alteraciones fueron rápidamente revertidas una vez que los animales comenzaron a respirar, los lechones que sobrevivieron al proceso de asfixia intraparto mostraron signos de una aguda disfunción neurológica, manifestada por un mayor tiempo empleado en conectar la teta por primera vez, una menor calificación en la escala de vitalidad, y una menor ganancia de peso a los 5 días postparto. Sin embargo, en ningún momento del periodo de estudio se observaron convulsiones, disminución o pérdida del tono muscular, dificultad para iniciar y mantener la respiración, o crisis convulsivas en alguno de los animales de los dos grupos, lo que descarta un daño neurológico grave, ya que los signos antes mencionados son característicos de encefalopatía hipóxica isquémica (Nelson y Leviton, 1991), la cual se produce en el recién nacido con asfixia durante la primera semana de vida, y cuyos signos neurológicos aparecen en las primeras 24 h de vida (Jasso, 2002).

De esta forma, este estudio sienta las bases que permiten conocer el perfil integral fisiometabólico del neonato porcino asfíctico bajo condiciones

experimentales controladas. Esta información podría servir para desarrollar estrategias que permitan prevenir y atender neonatos porcinos con estas características. Así mismo, revela que neonatos porcinos que nacen débiles e hipotérmicos, pueden llegar a recuperarse en las siguientes 6 horas y sobrevivir en los siguientes 5 días postparto. Esto cobra importancia si se considera que en las granjas de producción porcina a menudo este tipo de lechones son sacrificados por considerarlos incosteables.

Es importante mencionar que aún cuando existen diversas limitaciones con el uso experimental de este modelo animal, los resultados de este estudio pueden aportar información importante sobre un modelo biológico para ampliar el conocimiento sobre la asfixia en neonatos humanos.

Por último, una vez que se ha caracterizado y evaluado la importancia del efecto de la afixia sobre el desempeño post-natal, en futuros estudios será necesario evaluar el efecto de diferentes terapias que permitan incrementar el grado de supervivencia neonatal en fetos que cursaron por un proceso hipoxémico.

VIII. REFERENCIAS

- ACOG. 2004. Committee on Obstetric Practice. Inappropriate use of the terms fetal distress and birth asphyxia. *Obstet Gynecol.* 104: 903.
- Adam P. 1971. Control of glucose metabolism in the human fetus and newborn infant. *Adv Metab. Disord.* 5: 184.
- AHA. 1999. American Heart Association. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. VII. Neonatal Resuscitacion. *JAMA.* 268: 2276-2281.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. 2002. Molecular Biology of the Cell. USA. Garland Science.. pp. 777-779.
- Allan WC, Volpe JJ. 1986. Periventricular-intraventricular hemorrhage. *Pediatr Clin N Am.* 36: 47.
- Alonso-Spilsbury M, Mota-Rojas D, Villanueva García D, Martínez-Burnes J, Orozco H, Ramírez-Necoechea R, López-Mayagoitia A, Trujillo M. E. 2005. Perinatal Asphyxia pathophysiology in pig and human: A review. *Anim Rep Sci.* 90: 1-30.
- Antonowicz I, Shwachman H. 1979. Meconium in health and in disease. *Adv. Pediatr.* 26:275-310.
- Asakura H. 2004. Fetal and neonatal thermoregulation. *J Nippon Medical School.* 71: 360-370.
- Atkinson JL. 1977. Substrate utilization and fasting metabolism during postnatal development in the pig. Thesis University of Guelph.
- Bancalari E, Berlin JA. 1978. Meconium aspiration and other asphyxial disorders. *Clin Perinatol.* 5: 317-334.
- Barnhart, SL, Czervinske MP. 1995. Perinatal and Pediatric Respiratory Care. USA W.B. Saunders Co. pp.128.
- Bartelds B, Knoester H, Beaufort-Krol GC, Smid G.B, Takens J, Zijlstra WG, Heymans HAS, Kuipers JRG. 1999. Myocardial lactate metabolism in fetal and newborn lambs. *Circulation.* 99: 1892-1897.
- Battaglia FC, Meschia G. 1986. An Introduction to Fetal Physiology. London. Academic Press.

- Battaglia FC. 1992. New concepts in fetal and placental amino acid metabolism. *J Anim Sci.* 70: 3258-3263.
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. 2002. Biochemistry. USA. W.H. Freeman and Company. pp. 450-451, 458-459, 517-518, 583-592.
- Bracci R, Perrone S, Buonocore, G. 2001. Red blood cell involvement in fetal/neonatal hypoxia. *Biol Neonate.* 79: 210-212.
- Brook MM, Heymann MA, Teitel DF. 2003. Corazón. En: Klaus, MH, Fanaroff, A. (Eds). Cuidados del Recién Nacido de Alto Riesgo. México. Mc Graw-Hill. pp. 434-442.
- Brouillette TR, Waxman HD. 1997. Evaluation of the newborns blood gas status. *Clin Chem.* 43:215-221.
- Bünger B, Kühn M. 1984. Ethologische vitalitätseinschätzung neugeborener ferkel und das verlistgeschehen in den ersten 21 lebensstagen. *Tierzucht.* 38: 451-454.
- Burroughs A, Leifer G. 2002. Enfermería Materno Infantil. Mc Graw-Hill. México. pp. 33.
- Buthani VK. 2006. Pulmonary gas exchange. En: Donn SM, Sinha SK (Eds.). Manual and Neonatal Care. USA: Philadelphia. Mosby Inc. pp. 29-36.
- Cararach V. 1985. Sufrimiento fetal. En: González J.M, Del Sol JR (Eds.). Obstetricia. Salvat. pp. 609-618.
- Carvajal-de la Fuente V, López-Mayagoitia A, Martínez-Burnes J, Barrón-Vargas C, Loredó-Osti JC. 1998. Efecto antiinflamatorio del líquido amniótico en el pulmón de ratas inoculadas intratraquealmente con sílice. *Vet Méx.* 29:147-153.
- Chang YS, Park WS, Lee M, Kim KS, Shin, SM, Choi JH. 1998. Effect of hyperglycemia on brain cell membrane function and energy metabolism during hypoxia-ischemia in newborn piglets. *Brain Res.* 798: 271-280.
- Chiang FE, Rodway RG. 1997. Determinations of umbilical cord beta-endorphin concentration and blood gas parameters in newborn piglets. *Res Vet Sci.* 63:107-111.
- Cleary GM, Wiswell TE. 1998. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome: an update. *Pediat Clin North Am.* 45: 511-529.

- Climent PS, Sarasa, BM, Domínguez RL, Muniesa LP, Terrado VJ. 2004. Manual de Anatomía y Embriología de los Animales Domésticos. Acribia. Zaragoza. pp. 91-92.
- Creasy K.R, Resnik R. 1994. Maternal-Fetal Medicine. Principles and practice. W.B. Saunders Company. USA. pp. 283-351.
- Cruz HM. 1994. Tratado de Pediatría España. Espaxs. 142 pp.
- Curtis S. 1974. Responses of the piglet to perinatal stressors. *J Anim Sci.* 38: 1031-1036.
- da Silva S, Hennenbert N, Denis R, Wayenberg JL. 2000. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Paediatr.* 89: 320-323.
- Davis RO, Philips JB, Harris BA, Wilson ER, Huddleston JF. 1985. Fetal meconium aspiration syndrome occurring despite airway management considered appropriate. *Am J Obstet Gynecol.* 151: 731-736.
- Dawes GS, Jacobson HN, Mott JC, Shelley HJ, Stafford A. 1963. The treatment of asphyxiated, mature foetal lambs and rhesus monkeys with intravenous glucose and sodium carbonate. *J Physiol.* 169: 167-184.
- Dawes GS. 1995. Circulación fetolacentaria: anatomía, fisiología, anatomía patológica y valoración ecográfica de su función. En: Redman, C.W.G., Sargent, I. L., Starkey, P. M. (Eds.). La Placenta Humana. España: Masson. Barcelona, pp. 461-463.
- De Beaufort AJ, Pelikan DM, Elferink JG, Berger HM. 1998. Effect of interleukin 8 in meconium on in-vitro neutrophil chemotaxis. *Lancet.* 352: 102-105.
- De Graaff KM, Rhees RW. 1999. Anatomía y Fisiología Humanas. México. Mc Graw-Hill Interamericana. pp. 282-284.
- Devos P, Hers H. 1974. Glycogen metabolism in the liver of the fetal rat. *Biochem J.* 140: 331.
- Díaz DE. 1981. Pediatría Perinatal. México. Interamericana. pp. 148-151, 178, 296-301.
- Doporto 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.*
- D'Souza SW, McCartney E, Nolan M, Taylor IG. 1981. Hearing, speech and language in survivors of severe perinatal asphyxia. *Archives of Disease in Childhood.* 56: 245-252.

- Duncan HP. 1999. Physiology of fetal adaptation at birth. *Current Paediat.* 9: 118-122.
- Edwards AV, Silver M. 1969. The effect of asphyxia on the plasma glucose-concentration in new-born calves. *Biologia Neonatorum.* 14: 1-7.
- Elliot JI, Lodge GA. 1977. Body composition and glycogen reserves in the neonatal pig during the first 96 hours post-partum. *Can J Anim Sci.* 57: 141-150.
- English PR, Smith WJ. 1975. Some causes of death in neonatal piglets. *Vet. Ann.* 15: 95-104.
- English PR, Wilkinson V. 1982. Management of the sow and litter in late pregnancy and lactation in relation to piglet survival and growth. En: Cole DJA, Foxcroft GR. (Eds). *Control of Pig Reproduction.* London: Butterworths. pp. 479-506.
- English PR, Morrison V. 1984. Causes and prevention of piglet mortality.. *Pig News info.* 5: 369-376
- Eskes TKAB, Ingemarsson I, Pardi G, Nijhuis JG, Ruth V. 1991. Consensus statements round table "fetal and neonatal distress". *J Perinat Med.* 19 (suppl 1): 126-133
- Ferrugem MJ. 2006. Implantación y placentación. En: Galina HC, Valencia MJ. (Eds.). *Reproducción de Animales Domésticos.* México: Limusa. pp. 153-163.
- Fletcher JM. 1992. Patterns of substrate utilization from birth to weaning. En: Varley MA, Williams PEV, Lawrence TLJ. (Eds.). *Neonatal Survival and Growth.* Occasional Publication. No. 15. British Society of Animal Production. Leeds. pp. 81-92.
- Flores SM. 1996. Reanimación del recién nacido. En: Rodríguez SR, Velásquez JL, Valencia MP, Nieto ZJ, Serrano SA. (Eds.). *Urgencias en Pediatría.* México: Interamericana-Mc Graw Hill. pp. 97-100.
- Fox WW, Gewitz MH, Dinwiddie R, Drummond WH, Peckham GJ. 1977. Pulmonary hypertension in the perinatal aspiration syndrome. *Pediat.* 59: 205-211.
- Fuchs AR, Romero R, Keefe D, Parra M, Oyarzun E, Behnke E. 1991. Oxytocin secretion and human parturition: pulse frequency and duration increase during spontaneous labor in women. *Am J Obstet Gynecol.* 165: 1515-1523.

- Ganong WF. 2006. Fisiología Médica. México. Manual Moderno. pp. 333-334, 648.
- Gimpl G, Farréenlos F. 2001. The oxytocin receptor system: structure, function and regulation. *Physiological Rev.* 81 (2): 629-683.
- Gilbert CL. 1999. Oxytocin secretion and management of parturition in the pig. *Reprod Dom Anim.* 34:193-200.
- Gilstrap LC, Leveno KJ, Burris J, Williams ML, Little BB. 1989. Diagnosis of birth asphyxia on the basis of fetal pH, Apgar score, and newborn cerebral dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 161: 825-830.
- Greiss FC. 1991. Uterine blood flow and fetal growth. En: Spencer JA. (Ed). Fetal Monitoring. Physiology and Techniques of Antenatal and Intrapartum Assessment. Oxford Univ Press. pp. 9-14.
- Guyton AC, Hall JE. 2001. Tratado de Fisiología Médica. México. Mc Graw Hill-Interamericana. pp. 938-940.
- Hanson RW, Reshef L. 1997. Regulation of phosphoenolpyruvate-carboxykinase (GTP) gene expression. *Ann Rev Biochem.* 66: 581-611.
- Hay WW. 2006. Recent observations on the regulation of fetal metabolism by glucose. *J Physiol.* 572 (1): 17-24.
- Herd T. Gastrointestinal physiology and metabolism. 2002. En: Cunningham JG. (Ed). Veterinary Physiology. Elsevier Science. pp. 304-311.
- Herpin P, Le Dividich J, Claude HJ, Fillaut M, De Marco F, Bertin R. 1996. Effects of the level of asphyxia during delivery on viability at birth and early postnatal vitality of newborn pigs. *J Anim Sci.* 74: 2067-2075.
- Herpin P, Le Dividich J. 1998. Termorregulación y entorno. En: Varley MA. (Ed.). El Lechón Recién Nacido Zaragoza: Acribia. pp. 57-97.
- Herpin P, Wosiak J, Le Dividich J, Bertin R. 1998. Effects of acute asphyxia at birth on subsequent heat production capacity in newborn pigs. *Res Vet Sci.* 66: 45-49.
- Herpin P, Hulin JC, Le Dividich J, Fillaut M. 2001. Effect of oxygen inhalation at birth on the reduction of early postnatal mortality in pigs. *J Anim Sci.* 79: 5-10.
- Hislop A. 2005. Development biology of the pulmonary circulation. *Ped Resp Reviews.* 6:35-43.

- INEGI. Dinámica de la población. Fecundidad y Anticoncepción. Nacimientos Registrados. 1990 a 2004. <http://www.inegi.gob.mx>
- Jackson PG. 1975. The incidence of stillbirth in cases of dystocia in sows. *Vet Rec.* 97 (21): 411-412.
- James LS, Weisbrot IM, Prince CE, Holaday DA, Apgar W. 1958. The acid-base tatus of human infants in relation to birth asphyxia and onset of respiration. *J Pediat.* 52: 379-394.
- James LS, Weisbrot IM, Prince CE, Holaday DA, Apgar V. 1985. The acid-base status of human infants in relation to birth asphyxia and the onset of respiration. *J Pediat.* 52: 379-394.
- James C, George SS, Gaunekar N, Seshadri L. 2002. Management of prolonged pregnancy: a randomized trial of induction of labour and intrapartum foetal monitoring. *Natl Med J India.* 14: 270-273.
- Jasso L. 2002. Neonatología Práctica. México. Manual Moderno. pp. 189, 190, 363-369, 377-378, 411-412.
- Kalhan SC, Raghavan CV. 1998. Metabolism of glucose in the fetus and newborn. En: Polin RA, Fox WW. (Eds). Fetal and Neonatal Physiology. USA: Philadelphia. Saunders. pp. 543-558.
- Kalhan S, Parimi P. 2000. Gluconeogenesis in the fetus and neonate. *Sem Perinatol.* 24: 94-106.
- Kalhan SC, Parimi P, Beek RV, Gilfillan C, Saker F, Gruca L, Sauer JJ. 2001. Estimation of gluconeogenesis in newborn infants. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 281: E991-E997.
- Katz VL, Bowes WAJ. 1992. Meconium aspiration syndrome: reflections on a murky subject. *Am J Obste Gynecol.* 166:171-183.
- Kleiman CS. 1996. Cardiovascular physiology of the human fetus. *Progr Pediat Cardiol.* 5:123-134.
- Kojima T, Hattori K, Fujiwara T, Saciai TM, Kobayashi Y. 1994. *Life Sci.* Meconium-induced lung injury mediated by activation of alveolar macrophages. 54:1559-1562.
- Lacoius-Petruceli A. 1987. Perinatal Asphyxia. NY: Plenum Medical Book Co. pp. 17-59, 80-83.
- Lakshminrusimha S, Steinhorn RH. 1999. Pulmonary vascular biology during neonatal transition. *Clinic in Perinatol.* 26 (3): 601-619.

- Lauterbach K, Kolb E, Gerisch V, Grundel G, Schineff C, Schmidt U. 1987. Levels of hemoglobin in the blood and of glucose, lactate and free fatty acids in blood plasma from stillborn piglets of various birth weights. *Archiv fur Experimentelle Veterinarmedizin*. 41: 522-530.
- Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 2005. Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why?. *Lancet*. 365 (9462): 891-900.
- Levin DL, Weinberg AG, Perkin RM. 1983. Pulmonary microthrombi syndrome in newborn infants with unresponsive persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr*. 102: 299-303.
- López AU. 2003. Actualidades en la encefalopatía hipóxico-isquémica. *Plast Rest Neurol* . 2 (2):133-137.
- Low JA. 1988. The role of blood gas and acid-base assessment in the diagnosis of intrapartum fetal asphyxia. *Am J Obst Gynecol*. 159: 1235-1240.
- Low JA, Panagiotopoulos C, Derrick EJ. 1994. Newborn complications after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the term fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 110: 1081-1087.
- Low JA, Pickersgill H, Killen H, Derrick JB. 2001. The predictor and prevention of intrapartum fetal asphyxia in term pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 184: 724-730.
- Lubec B, Chiappe-Gutierrez M, Hoeger H, Kitzmueller E, Lubec G. 2001. Glucose transporters, hexokinase, and phosphofructokinase in brain of rats with perinatal asphyxia. *Ped Res*. 47 (1): 84-88.
- Lucia T, Correa MN, Deschamps JC, Bianchi I, Donin M, Machado AC, Meincke W, Jairo EM. 2002. Risk factors for stillbirths in two swine farms in the south of Brazil. *Prev Vet Med*. 53: 285-292.
- Maniscalco WM, Warshaw JB. 1978. Cellular energy metabolism during fetal and perinatal development. En: Sinclair JC. (Ed). *Temperature, Regulation and Energy Metabolism in the Newborn*. U.S.A.: Grune and Stratton. pp. 1-37.
- Manzar S. 1999. Body temperature and outcome of asphyxiated neonate. *Stroke*. 30: 1153.
- Martin-Ancel A, Garcia-Alix A, Gaya F, Cabañas F, Burgueros M, Quero J. 1995. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr*. 127: 786-793.

- Martín JR, Abu-Shaweesh MJ. 2005. Control of breathing and neonatal apnea. *Biol Neonate*. 87:288-295.
- Martínez-Burnes J. 2000. Effect of Amniotic Fluid and Meconium in the Lung of Neonatal Fischer 334 Rats. Thesis Atlantic Veterinary College, University of Prince Edward Island Canada.
- Martinez-Burnes J, Lopez A, Horney B, MacKenzie A, Brimacombe M. 2001. Cytologic and biochemical changes associated with inoculation of amniotic fluid and meconium into lungs of neonatal rats. *Am J Vet Res*. 62: 1636-1641.
- Mathews CK, van Holde KE, Ahern KG. 2002. Bioquímica. España. Addison Wesley. pp. 484, 530-535, 618-619, 935.
- Moody EJ, Simon BA, Johns RA. 2003. Gases terapéuticos. Oxígeno, dióxido de carbono, óxido nítrico y helio. En: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. (Eds). Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. México. Mc Graw-Hill Interamericana. pp. 393-406.
- Moore KL. 1999. Embriología Básica. México. Interamericana McGraw-Hill. pp. 412-421.
- Morin FC, Weiss KI. 1992. Response of the fetus circulation to stress. En Polin RA, Fox WW. (Eds). Fetal and Neonatal Physiology. Vol 1. USA. WB. Saunders. Philadelphia. 623 pp.
- Mota D, Ramírez R. 1996. Los lechones nacidos muertos representan pérdidas económicas para el porcicultor. *Agro México*. 18: 2-7.
- Mota D, Martínez J, Ramírez R, López A, Alonso M, de la Cruz D, García AC, Gallegos R. 2001a. Nacimiento de lechones con líquido amniótico teñido con meconio y su relación con muertes intraparto. Memorias del XXXVI Congreso Nacional de la Asociación Mexicana de Veterinarios Especialistas en Cerdos. Querétaro, México. pp. 71.
- Mota D, Martínez J, Ramírez-Necochea R, López-Mayagoitia A, Trujillo ME, Alonso-Spilsbury M, García-Contreras A. 2001b. El SAM, patología común entre neonato humano y porcino. *Los Porcicultores y su Entorno*. 4 (22): 4-10.
- Mota RD, Martínez-Burnes J, Trujillo OME, Alonso-Spilsbury M, Ramírez-Necochea R, López-Mayagoitia A. 2002a Oxytocin administration during parturition and effects on umbilical cord and neonatal mortality in pigs. *Am J Vet Res*. 63: 1571-1574.
- Mota RD, Martínez BJ, Alonso S.M, López MA, Ramírez NR, Trujillo OME *et al*. Meconium aspiration syndrome, a common pathology between newborn

infants and piglets. 17th. International Pig Veterinary Society Proc. 2002b; June 2-5. Iowa, USA. p. 300.

Mota-Rojas D, Martínez-Burnes J, Trujillo OME, López MA, Rosales TAM, Ramírez NR, Orozco GH, Merino PA, Alonso-Spilsbury M. 2005a. Uterine and fetal asphyxia monitoring in parturient sows treated with oxytocin. *Anim Reprod Sci.* 86: 131-141.

Mota-Rojas D, Trujillo ME, Martínez J, Rosales AM, Orozco H, Ramírez R, Sumano H, Alonso-Spilsbury M. 2005b. Comparative routes of oxytocin administration in crated farrowing sows and its effects on fetal and postnatal asphyxia. *Anim Reprod Sci.* 92:123-143.

Mota-Rojas D, Martínez-Burnes J, Alonso-Spilsbury ML, López A, Ramírez-Necochea R, Trujillo-Ortega ME, Medina-Hernández FJ, de la Cruz NI, Albores-Torres V, Loredó-Osti J. 2006. Meconium staining of the skin and meconium aspiration in porcine intrapartum stillbirths. *Liv Sci.* 102: 155-162.

Murphy JD, Vawter GF, Reid LM. 1984. Pulmonary vascular disease in fetal meconium aspiration. *J Pediatr.* 104: 758-762.

Nelson DL, Cox MM. 2005. Lehninger Principles of Biochemistry. USA. W.H. Freeman and Co. pp. 562, 714-716.

Nelson KB, Leviton A. 1991. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *AJDC.* 145: 1325-1331.

Noblet J, Le Dividich J. 1981. Energy metabolism of the newborn pig during the first 24 h of life. *Biol Neonate.* 40: 175-182.

Nodwell A, Carmichael L, Ross M, Richardson B. 2005. Placental compared with umbilical cord blood to assess fetal blood gas and acid-base status. *Obstet gynecol.* 5 (1): 129-138.

Nichelmann M, Bornick HG, Lyhs L. 1975. Studies into heat regulation of newborn swine. I Heat production. *Mh. VetMed.* 30: 348- 353.

Nicolini U, Hubinont C, Santolaya J, Fisk NM, Rodeck CH. 1990. Effects of fetal intravenous glucose challenge in normal and growth retarded fetuses. *Horm Metab Res.* 22: 426-430.

Okai DB, Wyllie D, Aherne AH, Ewan RC. 1978. Glycogen reserves in the fetal and newborn pig. *J Anim Sci.* 46: 391-401.

Okken A. 1991. Postnatal adaptation in thermoregulation. *J Perinat Med.* 19 (Suppl. 1): 67-73.

- Orozco GH, Olmos HA, Mota RD, Nava OA, Villanueva GD. 2006. Circulación fetal y neonatal: sistema feto-placentario y adaptación a la vida extrauterina. En: Mota RD, Nava OA, Villanueva GD, Alonso SM. (Eds). *Perinatología Animal. Enfoques Clínicos y Experimentales*. México. B.M. Editores. pp. 15-25
- Orozco-Gregorio H, Mota-Rojas D, Alonso-Spilsbury M, Ramirez-Necoechea R, Hernández-González R, Trujillo-Ortega ME, Villanueva-García D. 2007. Short term neurophysiologic consequences of intrapartum asphyxia in piglets born by spontaneous parturition. *Int. J. Neuro.* (in press)
- Owens JA, Owens PC, Robinson JS. 1989. Experimental fetal growth retardation: metabolic and endocrine aspects. En: Gluckman PD, Johnston BM, Nathanielsz PW. (Eds). *Advances in Fetal Physiology*. Perinatology Press. pp 263-286.
- Owens JA. 1991. Endocrine and substrate control of fetal growth: Placental and maternal influences and insulin-like growth factors. *Reprod fertile Dev.* 3: 501-17
- Parimi PS, Colleen M, Leahy P, Hanson RW, Kalhan SC. 2003. Effect of reduced maternal inspired oxygen on hepatic glucose metabolism in the rat fetus. *Ped Res.* 53 (2): 325-332.
- Park MK. 1988. *Pediatric Cardiology for Practitioners*. USA. Year Book Medical Pub. pp. 87-91.
- Parker KL, Schimmer BP. 2003. Hormonas hipofisarias y sus factores de liberación hipotalámicos. En: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. (Eds). *Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. México: Mc Graw-Hill Interamericana. pp. 1555-1578.
- Pegorier JP, Duee PH, Girard J, Peret J. 1982. Development of gluconeogenesis in isolated hepatocytes from fasting or suckling newborn pigs. *J Nutr.* 112: 1038-1046.
- Perlman EJ, Moore GW, Hutchins, GM. 1989. The pulmonary vasculature in meconium aspiration. *Hum Pathol.* 20: 701-706.
- Phaneuf S, Rodriguez B, Tamby RL, MacKenzie IZ, López-Bernal A. 2000. Loss of myometrial oxytocin 407 receptors during oxytocin-induced and oxytocin-augmented labour. *J Reprod Fétil.* 120: 91-97.
- Phibbs RH. 1994. Bases fisiológicas para la reanimación. En: Sola A, Urman J. (Eds). *Cuidados Intensivos Neonatales*. Científica Americana. pp. 16-18.
- Piazza JA. 1999. Postasphyxial management of the newborn. *Clin Perinatol.* 26 (3): 749-765.

- Pineda EM, Rodríguez MEA. 2002. Valor Predictivo del Test Estresante en el Diagnóstico de Circular de Cordón Umbilical en Recién Nacidos de Madres Atendidas en el Instituto Materno Perinatal. Tesis de Lic. Facultad de Medicina Humana. EPAP de Obstetricia. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú.
- Polin RA, Spitzer AR. 2003. Secretos de la Medicina Fetal y Neonatal. McGraw-Hill. México. pp. 16, 94.
- Power GG. 1992. Fetal thermoregulation: animal and human. En: Polin RA, Fox WW. (Eds). Fetal and Neonatal Physiology. Vol 1. USA: Philadelphia, WB Saunders Co. pp. 477-488.
- Quisber VL. 1995. Neonatología. México. Interamericana-McGraw-Hill. pp. 21-29.
- Radostits OM, Arundel JH. 2000. Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses. London. Saunders.
- Randall GCB. 1971. The relationship of arterial blood pH and pCO₂ to the viability of the newborn piglet. *Can J Comp Med Vet Sci.* 35: 141-146.
- 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. 1973. Pig mortality in the immediate perinatal period. *JAVMA.* 163: 1181.
- Randall GCB. 1979. Studies on the effect of acute asphyxia on the fetal pig in utero. *Biol Neonate.* 36: 63-69.
- Randall GCB. Perinatal adaptation in animals. 1992. *Anim Reprod Sci.* 28:309-318.
- Rapoport S, Buchanan DJ. 1950. The composition of meconium: isolation of blood-group-specific polysaccharides. Abnormal composition of meconium in meconium ileus. *Science.* 112: 150-153.
- Rice LE. 1994. Dystocia-Related risk factors. *Ve Clin North Am Food Animal Pract.* 10 (1): 53-67.
- Robertson CM, Finer NN, Grace MG. 1989. School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *J Pediat.* 114: 753-760.

- Robinson JL, Duee PH, Schreiber O, Bois-Joyeux B, Chanez M, Peorier JP, Peret J. 1981. Development of gluconeogenic enzymes in the liver of fasting or suckling newborn pigs. *J Dev Physiol.* 3: 191-201.
- Robinson NE. 2002. Homeostasis. En: Cunningham JG. (Ed). *Veterinary Physiology.* Elsevier Science. pp. 516-520, 533-538.
- Roudolph AM. 1974. *Congenital Diseases of the Heart.* USA. Yearbook.
- Ruoti AM. 2000. *Obstetricia y Perinatología.* Asunción. Efacim-Eduana. Cap. 5:373-387.
- Ruth V, Pohjavuori L, Rovamo L, Salminen K, Laatikainen T. 1986. Plasma β -endorphin in perinatal asphyxia and respiratory difficulties in newborn infants. *Pediatr Res.* 20: 577.
- Sansoucie DA, Cavaliere TA. 1997. Transition from fetal to extrauterine circulation. *Neonatal Network.* 16: 5.
- Sastre JS, Vento MV, Asensi MA, Escrig RE, Royo DR, Saenz PS, Agusti SA, Viña JV. 2005. Estrés oxidativo en la asfixia intraparto. *XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular.* Zaragoza. 12 al 15 de septiembre.
- Schneider H. 1991. Placental transport function. *Reprod Fertl Dev.* 3:345-353.
- Schultz K, Soltész G, Mestyán J. 1981. Metabolic responses to severe perinatal asphyxia in term newborn infants with particular reference to the changes in plasma free amino acids. *Biol Neonate.* 39: 185-190.
- Schwarcz RL, Duverges CA, Día AG, Fescina RH. 1995. *Obstetricia.* Buenos Aires. El Ateneo. Cap. 12: 477-487.
- Shah S, Tracy M, Smyth J. 2004. Postnatal lactate as an early predictor of short-term outcome after intrapartum asphyxia. *J Perinatol.* 24: 16-20.
- Shelley HJ, Neligan GA. 1966. Neonatal hypoglycaemia. *Br Med Bull.* 22: 34.
- Shyken JM, Petrie R. 1995. Oxitocina para la inducción del proceso del parto. *Obst Ginecol.* 2: 225-236.
- Silver M. 1990. Prenatal maturation. The timing of birth and how it may be regulated in domestic animals. *Exp Physiol.* 75: 285-307.
- Soothill PW, Nicolides KH, Rodeck CH, Campbell S. 1986. Effect of gestation age on fetal and intervillous blood gas and acid-base values in human pregnancy. *Fetal Therapy.* 1:168-175.

- Spreacher DJ, Leman AD, Dziuk PD, Cropper M, DeDrecker M. 1974. Causes and control of swine stillbirths. *JAVMA*. 165: 698-701.
- Srinivasan HB, Vidyasagar D. 1999. Meconium aspiration syndrome: current concepts and management. *Comp Ther*. 25: 82-89.
- Stabenfeldt GH Davidson PA. 2002. La glándula mamaria. En: Cunningham JG. (Ed). *Veterinary Physiology*. Elsevier Science. pp. 516-520.
- Stanton HC, Brown LJ, Mueller RL. 1973. Interrelationships between maternal and neonatal factors and thermoregulation in fasted neonatal swine (*Sus domesticus*). *Comp Biochem Physiol*. 44A: 97.
- Stanton HC, Carroll JK. 1974. Potential mechanisms responsible for prenatal and perinatal mortality or low viability of swine. *J Anim Sci*. 38: 1037-1044.
- Starkov AA, Chinopoulos C, Fiskum G. 2004. Mitochondrial calcium and oxidative stress as mediators of ischemic brain injury. *Cell Calcium*. 36: 257-264.
- Stephenson RB. 2002. En: Cunningham JG. (Ed). *Veterinary Physiology Cardiovascular physiology*. Elsevier Science. 199-202.
- Svendsen J, Bengtsson AC, Svendsen LS. 1986. Occurrence and causes of traumatic injuries in neonatal pigs. *Pig News Info*. 7:159-170.
- Svendsen LS, Weström BR, Svensen J, Olsson AC, Karlsson BW. 1991. Blood serum characteristics of newborn pigs: comparison of unaffected pigs with pigs belonging to five mortality groups. *Acta Vet Scand*. 32: 287-299.
- Svendsen J. 1992. Perinatal mortality in pigs. *Anim Reprod Sci*. 28: 59-67.
- Thacker SB, Stroup D, Chang M. Continuous Electronic Heart Rate Monitoring for Fetal Assessment during Labour 2001; USA: The Cochrane Library. pp. 2.
- Tortora GJ, Grabowski SR. 2002. Principios de Anatomía y Fisiología. México. Oxford University Press. pp. 668, 734-737, 815
- Tollofsrud AE, Solas BA, Saugstad DO. 2001. Newborn piglets with meconium aspiration resuscitated with room air or 100% oxygen. *Ped Res*. 50 (3): 423-429.
- Trujillo-Ortega ME, Mota-Rojas D, Olmos-Hernández A, Alonso Spilsbury M, González M, Orozco H, Ramírez-Necoechea R, Nava-Ocampo AA. 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 Biomedica*. 78: 29-35.

Tsang RC, Chen IW, Friedman MA, Chen I. 1973. Neonatal parathyroid function: role of gestational age and postnatal age. *J Pediat*. 83: 728-738.

Tsang RC; Chen I; Hayes W; Atkinson W, Atherton H, Edwards N. 1974. Neonatal hypocalcemia in infants with birth asphyxia. *J Pediat*. 84: 428-433.

[Tuchscherer M](#), [Puppe B](#), [Tuchscherer A](#), [Tiemann U](#). 2000. Early identification of neonates at risk: traits of newborn piglets with respect to survival. *Theriogenology*. 54: 371-388.

Tyler, DC, Murphy J, Cheney FW. 1978. Mechanical and chemical damage to lung tissue caused by meconium aspiration. *Pediat*. 62: 454-459.

Välimäki I, Hirsimäki H, Kozak A, Saraste M, Äärimaa T. 1991. Adaptation of cardiorespiratory control in neonates. *J Perinat Med*. 19 (Supp 1):74-79.

Van Assche F, De Prins F, Aerts L, Verjans M. 1977. The endocrine pancreas in small-for-dates infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 84: 751-753.

van der Lende T, van Rens BTT. 2003. Critical periods for foetal mortality in gilts identified by analysing the length distribution of mummified fetuses and frequency of non-fresh stillborn piglets. *Anim Reprod Sci*. 75:141-150.

Vispo SN, Meana J, Karatanasópuloz C, Casal SP, Casal JI. 2002. Sufrimiento fetal agudo. *Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina*. 112: 21-25.

Warnes DM, Seamark RF, Ballard FJ. 1977. The appearance of gluconeogenesis at birth in sheep. Activation of the pathway associated with blood oxygenation. *Biochem J*. 162: 627-634.

Westgate JA, Bennet L, Gunn AJ. 2002. Meconium and fetal hypoxia: some experimental observations and clinical relevance. *BJOG*. 109: 1171-1174.

Williams PK, Singh A. 2002. The correlation of seizures in newborn infants with significant acidosis at birth with umbilical artery cord gas values. *Obstet Gynecol*. 100 (3):557-560.

- Wiswell TE, Foster NH, Slayter MV, Hachey WE. 1992. Management of a piglet model of the meconium aspiration syndrome with high-frequency or conventional ventilation. *Am J Dis Child.* 146: 1287-1293.
- Wiswell TE, Bent RC. 1993. Meconium staining and the meconium aspiration syndrome. Unresolved issues. *Pediatr Clin North Am.* 40: 955-981.
- Wong SF, Show KM, Ho LC. 2002. The relative risk of „fetal distress“ in pregnancy associated with meconium-stained liquor at different gestation. *J Obstet Gynecol.* 22 (6): 594-599.
- Zaleski HM, Hacker RR. 1993. Effect of oxygen and neostigmine on stillbirth and pig viability. *J Anim Sci.* 71: 298-305.
- Zapata MYE, Zurita SNN. 2002. Valor Predictivo del Monitoreo Electrónico Fetal en el Diagnóstico de Distocia Funicular en el IMP. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Humana. EPAP de Obstetricia. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú.
- Zupan J. 2005. Perinatal mortality in developing countries. *NEJM.* 352 (20): 2047-2048.