



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA PRODUCCIÓN
Y DE LA SALUD ANIMAL

**EFICACIA DEL CLORHIDRATO DE VETRABUTÍN EN EL PATRÓN DE
COMPORTAMIENTO UTERINO Y EN EL NEONATO PORCINO CON
EVIDENCIA DE DISTRÉS FETAL**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS

MIGUEL GONZÁLEZ LOZANO

TUTORES:

MARÍA ELENA TRUJILLO ORTEGA

DANIEL MOTA ROJAS

COMITÉ TUTORAL:

MARILÚ ALONSO SPILSBURY



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

El autor de la tesis fue becario del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), con número de registro 168246.

Para: Yuna, Sel, Sony, Samy y Suguey...

Un maestro zen le pidió a su discípulo que limpiara el jardín del monasterio. El discípulo limpió el jardín y lo dejó en un estado impecable. El maestro no quedó satisfecho. Le mandó hacer de nuevo la limpieza una segunda vez, luego una tercera. Desalentado, el pobre discípulo se quejó:

-Pero, maestro, no hay nada más que poner en orden, que limpiar en este jardín! ¡Todo está hecho!

-Falta una cosa - respondió el maestro.

Sacudió un árbol y algunas hojas se desprendieron, tapizando el suelo.

-Ahora el jardín está perfecto- concluyó.

Hay un aspecto ordenado de lo mental que permite al intelecto trabajar dentro del orden y un aspecto desordenado que permite al inconsciente manifestarse. El orden perfecto sólo existe al lado del desorden. El orden total en un jardín mata el jardín.

Alejandro Jodorowsky

"Cuentos Zen, Haikus y Koans!"

Directores de Tesis

DRA. MARÍA ELENA TRUJILLO ORTEGA

**Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Nacional Autónoma de México**

DR. DANIEL MOTA ROJAS

**Departamento de Producción Agrícola y Animal
Universidad Autónoma Metropolitana
Campus Xochimilco**

Comité Tutorial

DRA. MARILÚ ALONSO SPILSBURY

**Departamento de Producción Agrícola y Animal
Universidad Autónoma Metropolitana
Campus Xochimilco**

Honorable Jurado de Examen:

Firmas

PRESIDENTE: DR. JAVIER DE JESÚS VALENCIA MÉNDEZ

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Universidad Nacional Autónoma de México

SECRETARIA: DRA. MARÍA ELENA TRUJILLO ORTEGA

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Universidad Nacional Autónoma de México

VOCAL: DRA. ANA MARÍA ROSALES TORRES

Departamento de Producción Agrícola y Animal

Universidad Autónoma Metropolitana - Campus Xochimilco

VOCAL: DR. CESAR AUGUSTO MEJÍA GUADARRAMA

Centro Nacional de Investigación Disciplinaria

en Fisiología y Mejoramiento Animal

Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias

VOCAL: DR. FERNANDO BORDERAS TORDESILLAS

Departamento de Producción Agrícola y Animal

Universidad Autónoma Metropolitana - Campus Xochimilco

Agradecimientos

Es un buen momento para agradecer a mis padres (Teresa y Miguel), hermanos (Lucy y Emanuel) y al resto de mi familia (Faustina y Daniel) sin exclusiones, por sus valiosos consejos y apoyo constante.

Mi agradecimiento a todas las personas que han hecho posible la realización del presente trabajo, con cita especial de la Dra. María Elena Trujillo Ortega (catedrática de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM) y el Dr. Daniel Mota Rojas (catedrático de la Universidad Autónoma Metropolitana – Campus Xochimilco) directores del presente estudio, porque con sus exigencias pedagógicas, despertaron en mí el espíritu de superación y entusiasmo. La Dra. Marilú Alonso Spilsbury (Universidad Autónoma Metropolitana – Campus Xochimilco) miembro de mi Comité Tutoral por su apoyo y abrirme una vez más las puertas para trabajar durante el doctorado con el Cuerpo Académico que ella dirige (EPyFaSi).

Agradezco a mis revisores del trabajo de Tesis, Honorable Jurado de examen: Dr. Javier de Jesús Valencia Méndez, Dra. María Elena Trujillo Ortega, Dra. Ana María Rosales Torres, Dr. Cesar Augusto Mejía Guadarrama, Dr. Fernando Borderas Tordesillas. Más que un agradecimiento por las sugerencias y comentarios a mi trabajo, les hago notar que su tiempo invertido en la lectura de mi tesis mejoró notablemente su presentación.

Reconozco el apoyo incondicional de la Dra. Dina Villanueva García (Jefa de la División de Neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez) por crear en mí esa sensibilidad hacia la neonatología y un sentido práctico de las cosas, por lo cual muestro mi agradecimiento.

Mi gratitud para el Dr. Marcelino Becerril Herrera (Benemérita Universidad Autónoma de Puebla), debido a que su asesoría en los análisis estadísticos fue un elemento muy importante.

A los amigos que pacientes esperaron mis encerronas de trabajo, y en especial a los que a la distancia siempre me acompañan.

Resumen

El objetivo del presente proyecto se centró en la valoración de los efectos de la aplicación de un modulador de las contracciones uterinas con características vasodilatadores - una sola dosis de 1.66 mg kg^{-1} PV de clorhidrato de vetrabutín (CV) - en la actividad uterina de la cerda al parto y sus consecuencias sobre el neonato porcino con evidencia de distrés fetal. El estudio se dividió en tres fases experimentales: El primer experimento consistió en determinar el efecto de la aplicación de CV en cerdas con eutocia y distocia sobre el estado ácido-base y variables de vitalidad en lechones al nacimiento, donde se hizo empleo de un equipo de gasometría de 3ra generación. En el experimento dos se valoró el efecto del CV al parto, sobre variables de la actividad uterina e indicadores de supervivencia neonatal al nacimiento de lechones, para lo cual se empleó un cardiotocógrafo electrónico digital para registrar la actividad uterina y poder monitorear las condiciones intrauterinas de los lechones. El experimento tres permitió evaluar por medio de cortes histológicos los cambios morfológicos y circulatorios de cordón umbilical de lechones nacidos con evidencias de asfixia cuando fue utilizado CV en cerdas al parto. La inyección de CV resultó en una menor cantidad ($P < 0.001$) de lechones muertos intraparto (MIPs: 10.04 % - 5.26 %; 16.74 % - 7.62 %) y nacidos con sufrimiento fetal agudo (SFA: 8.73 % - 3.25 %; 17.18 % - 9.41 %) en cerdas sin y con distocia. Del mismo modo, disminuyó la severidad de los efectos adversos (como hipercapnea, lactoacidemia y acidosis) sobre los indicadores metabólicos y el estado ácido base de lechones al nacimiento, favoreciendo a su vez las respuestas de supervivencia ($P < 0.05$) y el estado de los cordones umbilicales ($P < 0.05$). La aplicación de CV tuvo los mejores resultados en actividad uterina e indicadores de supervivencia neonatal, aunque la duración del parto (195.57 ± 22.38 ; 230.70 ± 36.75 min) y el intervalo de nacimiento (17.76 ± 4.00 ; 20.64 ± 4.47 min) entre cada lechón no disminuyeron ($P < 0.0001$; $P < 0.0002$ respectivamente), la mortalidad al nacimiento (0.84 ± 1.21 ; 0.20 ± 0.44) y los lechones con SFA (0.82 ± 1.48 ; 0.13 ± 0.34) fueron menos en el grupo tratado ($P < 0.0001$; $P < 0.0001$). Estos resultados contribuyen al entendimiento de los procesos de adaptación del lechón recién nacido, el intercambio de gases, perfil metabólico y manejo farmacológico del parto difícil en cerdas, cuando se utiliza un uterotónico con efecto vasodilatador.

Palabras clave: *clorhidrato de vetrabutín, equilibrio ácido-base, distrés fetal, asfixia, lechón, distocia.*

Abstract

The objective of this project centered on evaluating the effects of applying a modulator of uterine contractions with vasodilator characteristics – a sole dose of 1.66 mg/kg^{-1} PV of vetrabutine hydrochloride (VH) – on the uterine activity of sows during labor, and its consequences on the neonate piglets that showed evidence of fetal distress. The study was divided into three experimental phases: the first experiment consisted in determining the effect of applying VH to sows with eutocius and dystocia on the acid-base balance and variables of vitality in piglets at birth, using gas analysis equipment of high technology. The second experiment evaluated the effect of VH during labor on variables of uterine activity and indicators of neonatal survival upon the birth of the piglets; reason for which a digital and electronic fetal monitor was used to record uterine activity and monitor the intrauterine conditions of the neonates. Experiment three was based on examining histological sections as a means of assessing morphological and circulatory changes in the umbilical cords of piglets born with evidence of asphyxia when VH was utilized on the neonates during birth. The injection of VH resulted in a lower number ($P < 0.001$) of piglets dying intrapartum (MIPs: 10.04% - 5.26%; 16.74% - 7.62%) and those that died due to acute fetal suffering (AFS: 8.73% - 3.25%; 17.18% - 9.41%) from sows with, and without, dystocia. Similarly, a reduction was seen in the severity of the adverse effects (such as hypercapnia, lactoacidemia and acidosis) on metabolic indicators and the acid-base balance of piglets at birth, while survival responses ($P < 0.05$) and the condition of the umbilical cords ($P < 0.05$) improved. Applying VH had the best results on uterine activity and indicators of neonatal survival, though the duration of labor (195.57 ± 22.38 ; 230.70 ± 36.75 min) and the birth interval between piglets (17.76 ± 4.00 ; 20.64 ± 4.47 min) did not decrease ($P < 0.0001$; $P < 0.0002$ respectively). Indices of mortality at birth (0.84 ± 1.21 ; 0.20 ± 0.44) and of the number of piglets with AFS (0.82 ± 1.48 ; 0.13 ± 0.34) were both lower in the treatment group ($P < 0.0001$; $P < 0.0001$). These results contribute to our understanding of the processes of adaptation of neonate piglets, gas exchange, metabolic profiles and the pharmacological management of difficult births in sows using an uterotonic with vasodilator effects.

Keywords: vetrabutine hydrochloride, acid-base balance, fetal distress, asphyxia, piglets, dystocia.

Contenido

I. INTRODUCCIÓN	15
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	18
III. REVISIÓN DE LA LITERATURA	20
ASFIXIA AL NACIMIENTO: INDICADORES DE DISTRÉS FETAL	23
<i>Distrés fetal</i>	23
<i>Asfixia</i>	23
<i>pO₂, pCO₂</i>	24
<i>Glucosa</i>	25
<i>Lactato y pH</i>	26
<i>Ca⁺⁺</i>	27
DISTOCIA MATERNO-FETAL EN CERDOS	28
<i>Consecuencias de la distocia</i>	29
MANEJO DE LA MORTALIDAD INTRA-PARTO EN LA INDUSTRIA PORCINA	30
<i>Consecuencias del patrón de contracciones uterinas</i>	32
<i>Clorhidrato de vetrabutín (CV)</i>	33
<i>Uso del clorhidrato de vetrabutín para disminuir la mortalidad al nacimiento</i>	34
<i>Síntesis de oxitocina (OT)</i>	35
<i>La oxitocina y la mortalidad neonatal porcina</i>	38
<i>Contraindicaciones al uso de oxitocina</i>	39
<i>CV y OT: su aplicación en producción porcina</i>	42
TERAPIA DE FÁRMACOS CON EFECTO VASODILATADOR EN MODELOS ANIMALES DE ASFIXIA PERINATAL	44
<i>Factores vasodilatadores y factores contráctiles</i>	45
<i>Fármacos con efecto tocolítico o bloqueadores de calcio</i>	47
<i>Vasodilatadores pulmonares intravenosos no selectivos</i>	52
<i>Vasodilatadores pulmonares selectivos</i>	53
<i>Uso combinado de óxido nítrico+sildenafil</i>	57
<i>Implicaciones en el uso de fármacos de efecto vasodilatador</i>	57
IV. HIPÓTESIS.....	59
V. OBJETIVOS	60
OBJETIVO GENERAL.....	60
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	60
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	61
EXP I. EL USO DE CLORHIDRATO DE VETRABUTÍN EN LA DISTOCIA, MINIMIZA LAS SECUELAS HEMODINÁMICAS DEL LECHÓN.....	64
<i>Cerdas</i>	64
<i>Lechones</i>	65
<i>Análisis estadístico</i>	69
EXP II. ACTIVIDAD UTERINA Y MONITOREO ELECTRÓNICO FETAL EN CERDAS TRATADAS CON CLORHIDRATO DE VETRABUTÍN AL PARTO.	69
<i>Población</i>	69

<i>Tratamientos</i>	70
<i>Variables del estudio para lechones al nacimiento y cerdas durante el parto</i>	70
<i>Monitoreo electrónico fetal y uterino durante el parto</i>	71
<i>Indicadores de supervivencia</i>	72
<i>Análisis estadístico</i>	74
EXP III. CARACTERIZACIÓN DEL CORDÓN UMBILICAL EN LECHONES RECIÉN NACIDOS, DE ACUERDO A SU VITALIDAD	74
VII. RESULTADOS	77
EXP I. EL USO DE CLORHIDRATO DE VETRABUTÍN EN LA DISTOCIA MINIMIZA LAS SECUELAS HEMODINÁMICAS DEL LECHÓN.....	77
EXP II. ACTIVIDAD UTERINA Y MONITOREO ELECTRÓNICO FETAL EN CERDAS TRATADAS CON CLORHIDRATO DE VETRABUTÍN AL PARTO	82
EXP III. CARACTERIZACIÓN DEL CORDÓN UMBILICAL EN LECHONES RECIÉN NACIDOS, DE ACUERDO A SU VITALIDAD	86
VIII. DISCUSIÓN GENERAL	99
EXP I. EL USO DE CLORHIDRATO DE VETRABUTÍN EN LA DISTOCIA, MINIMIZA LAS SECUELAS HEMODINÁMICAS DEL LECHÓN.....	101
EXP II. ACTIVIDAD UTERINA Y MONITOREO ELECTRÓNICO FETAL EN CERDAS TRATADAS CON CLORHIDRATO DE VETRABUTÍN AL PARTO	105
EXP III. CARACTERIZACIÓN DEL CORDÓN UMBILICAL EN LECHONES RECIÉN NACIDOS DE ACUERDO A SU VITALIDAD	108
IX. CONCLUSIONES GENERALES	114
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	116
ANEXO I. LISTA DE PUBLICACIONES ORIGINALES	139
ANEXO II. RESÚMENES PRESENTADOS EN CONGRESOS	140

Lista de Cuadros

Cuadro 1. Vasodilatadores pulmonares selectivos más utilizados en HPPRN.	56
Cuadro 2. Escala de vitalidad neonatal.	73
Cuadro 3. Muestreo de cordón umbilical en lechones nacidos de cerdas con diferentes tratamientos al parto.	76
Cuadro 4. Resultado de la aplicación de clorhidrato de vetrabutín (CV) sobre indicadores productivos de cerdas al parto.	78
Cuadro 5. Valoración fisiometabólica de lechones nacidos sin evidencia alguna de sufrimiento fetal agudo (SFA), de cerdas con eutocia o distocia y tratadas o no con clorhidrato de vetrabutín (CV).	79
Cuadro 6. Valoración fisiometabólica de lechones nacidos con sufrimiento fetal agudo (SFA), de cerdas con eutocia o distocia y tratadas o no con clorhidrato de vetrabutín (CV).	81
Cuadro 7. Desempeño reproductivo de la cerda al parto y el nacimiento de 1478* productos (medias y desviaciones estándar).	83
Cuadro 8. Monitoreo electrónico del útero de la cerda y productos durante el parto (medias y desviaciones estándar).	84
Cuadro 9. Indicadores de supervivencia en 1388 lechones recién nacidos vivos de cerdas tratadas con CV y grupo testigo (medias y desviación estándar).	85
Cuadro 10. Valor promedio del área total y de la luz (mm ²) de los vasos más prominentes del cordón umbilical de lechones nacidos con escala de vitalidad aprobada y no aprobada.	88

Lista de Diaporamas y Figuras

Diaporama 1	62
Diaporama 2	63
Figura 1. Corte transversal de cordón umbilical del lechón.....	89
Figura 2. Dibujos realizados a 5x utilizando una cámara de dibujo acoplada a un microscopio Carl Zeiss.	90
Figura 3. Micrografías de la zona de la luz de arterias abiertas, colapsadas, o con poca luz.	91
Figura 4. Micrografía de la zona del lumen de venas de cordón umbilical de lechones.	92
Figura 5. Cortes transversales de cordón umbilical, vena y tres arterias. Lechones nacidos de cerdas sin CV al parto. Tinción H-E. 10x.	93
Figura 6. Cortes transversales de cordón umbilical, vena y tres arterias. Lechones nacidos de cerdas tratadas con CV después del nacimiento del primer y quinto lechón (CV/1, CV/5). Tinción H-E. 10x.	94
Figura 7. Cortes transversales de cordón umbilical, vena y tres arterias. Lechones nacidos de cerdas tratadas con CV después del nacimiento del quinto lechón (CV/5). Tinción H-E. 10x.....	95
Figura 8. Valor promedio del área total y de la luz (mm^2) de los vasos más prominentes del cordón umbilical de lechones nacidos con escala de vitalidad aprobada (a) y no aprobada (b) en partos de cerdas no tratadas con Clorhidrato de vetrabutín. vena; a1: arteria 1; a2: arteria 2; a3: arteria 3.	96
Figura 9. Valor promedio del área total y de la luz (mm^2) de los vasos más prominentes del cordón umbilical de lechones nacidos con escala de vitalidad aprobada (c) y no aprobada (d) en partos de cerdas tratadas con Clorhidrato de vetrabutín después de la expulsión del 1er lechón. vena; a1: arteria 1; a2: arteria 2; a3: arteria 3.....	97
Figura 10. Valor promedio del área total y de la luz (mm^2) de los vasos más prominentes del cordón umbilical de lechones nacidos con escala de vitalidad aprobada (e) y no aprobada (f) en partos de cerdas tratadas con Clorhidrato de vetrabutín después de la expulsión del 5to lechón. vena; a1: arteria 1; a2: arteria 2; a3: arteria 3.....	98

Abreviaturas y Siglas Usadas

- **AMPc:** adenosín monofosfato cíclico
- **ANDEVA:** análisis de varianza
- **AP:** apnea secundaria
- **CE:** células del estroma
- **CEL:** células epiteliales lumbinales
- **CGE:** células glandulares epiteliales
- **GMPc:** guanosin monofosfato cíclico
- **COX:** cicloxigenasa
- **CTG:** cardiotocógrafo
- **CUA:** cordón umbilical adherido
- **CUR:** cordón umbilical roto
- **CV:** clorhidrato de vetrabutín
- **DIP's:** sufrimiento fetal agudo
- **DIPs II:** distrés fetal
- **FADH:** dinucleótidos de flavina-adenina
- **FCF:** frecuencia cardiaca fetal
- **FDA:** Food and Drug Administration
- **FI:** fosfoinositol
- **GTP:** guanosin trifosfato
- **h:** horas
- **IM:** vía intramuscular
- **iON:** óxido nítrico inhalado
- **IP3:** inositol trifosfato
- **IV:** vía intravenosa
- **kg:** kilogramo
- **min.:** minutos
- **MIPs:** muertos intra-parto
- **NADH:** dinucleótidos de adenina-nicotinamida
- **NM:** nacido muerto
- **ON:** óxido nítrico
- **OT:** oxitocina
- **PCT:** primer contacto con la teta materna
- **PGF2 α :** prostaglandina F2 α
- **PKG:** protein kinasa G
- **HPPRN:** hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
- **PV:** peso vivo
- **SDR:** síndrome de distrés respiratorio
- **RVP:** resistencia vascular pulmonar
- **RVS:** resistencia vascular sistémica
- **seg:** segundos
- **SFA:** sufrimiento fetal agudo
- **SSR:** síndrome de sufrimiento respiratorio
- **UI:** unidades internacionales
- **UM:** unidad Montevideo
- **vs.** Versus

Datos Biográficos

Miguel González Lozano

Obtuvo el título de Médico Veterinario y Zootecnista en la Universidad Autónoma Metropolitana-Unidad Xochimilco a principios del 2004, en México, D. F. Es miembro de la generación 00/Primavera de la Licenciatura en Medicina Veterinaria y Zootecnia de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud como alumno sobresaliente. Para la titulación realizó un Informe de Servicio Social Titulado: *Efecto del Transporte, Ayuno y Periodo de Reposo Pre-sacrificio en la Calidad de la Canal Porcina*. En febrero del 2007 obtiene el grado de Maestro en Ciencias en el programa de Maestría y Doctorado en Ciencias de la Producción y de la Salud Animal, de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia en la UNAM, Ciudad Universitaria, en México, D. F., con la Tesis: *Determinación de Gasometría Sanguínea, Perfil Metabólico de la Cerda y Valoración Neurológica del Neonato Hipoxémico en Partos Eutócicos y Distócicos, con y sin Aplicación de Oxitocina*.

La Universidad Autónoma Metropolitana–Unidad Xochimilco, The Hospital For Sick Children y El Hospital Infantil de México Federico Gómez, otorgan Reconocimiento por la Colaboración como Co-Autor en 12 Capítulos del Libro: *“Perinatología Animal: Enfoques Clínicos y Experimentales”* durante la 1^{ra} Reunión en Perinatología Animal: Enfoques Clínicos y Experimentales. En los días 5 y 6 de Septiembre de 2006. Con 3 Capítulos de libro como primer autor y 11 como Co-Autor. Es poseedor de un libro como primer autor titulado: *Efecto del Transporte, Ayuno y Periodo de Reposo Pre-Sacrificio en la Calidad de la Canal Porcina*. Publicado por la Universidad Autónoma Metropolitana-Unidad Xochimilco.

A la fecha cuenta con más de 18 publicaciones en revistas indexadas, algunas de las cuales han sido generadas de las tesis de Licenciatura y Maestría, así como con diversas publicaciones de artículos en revistas de divulgación. Ha participado con artículos y resúmenes en memorias de Congresos de especialistas en cerdos a nivel nacional (AMVEC) e internacional (IPVS) con más de 24 trabajos tanto en cartel como en conferencias.

I. Introducción

Las estadísticas indican que 8 % de los lechones nacen muertos, mientras que un 11 a 12 % muere en los primeros días después del parto (USDA, 2000; SIVA, 2006). Los fármacos uterotónicos usados frecuentemente para disminuir la mortalidad intra-parto, reducen efectivamente la duración del parto y el intervalo de expulsión entre lechones (Straw *et al.*, 2000). Sin embargo, algunas veces incrementa un poco la intensidad y frecuencia de las contracciones uterinas, lo que resulta en daño al cordón umbilical (Linneen *et al.*, 2005), mayor mortalidad fetal (Mota *et al.*, 2002b; Alonso-Spilsbury *et al.*, 2004) y disminución de la vitalidad (Mota-Rojas *et al.*, 2007a).

La asfixia durante el nacimiento es considerada como la principal causa de mortinatos en cerdos. Los lechones que sufren asfixia intermitente durante el nacimiento también son menos viables al nacer y menos capaces para adaptarse a la vida extrauterina (English y Wilkinson, 1982; Herpin *et al.*, 2001; Trujillo-Ortega *et al.*, 2007).

La asfixia perinatal es una causa común de morbilidad neonatal, mortalidad y disturbios neurológicos en los individuos que logran sobrevivir a este proceso (Alonso-Spilsbury *et al.*, 2005, Mota-Rojas *et al.*, 2008b). Además de las disfunciones pulmonares, renales y cardíacas, la encefalopatía hipóxico-isquémica se presenta en un tercio de los lechones nacidos asfixiados (Nagdyman *et al.*, 2001). En cerdos, la asfixia o anoxia durante el parto o inmediatamente en el posparto es considerada la causa más importante de mortinatos Tipo II (Randall, 1972b; Lucia *et al.*, 2002), es decir, aquellos lechones que murieron durante el proceso del parto. Cualquier incremento en la tensión del cordón umbilical durante el parto provoca daños al cordón, esto incrementa el riesgo de anoxia intra-parto y altas tasas de mortalidad perinatal (Randall, 1972b). Los lechones poseen baja tolerancia a la anoxia y puede ocurrir daño cerebral irreversible durante los siguientes 5 min. después de la rotura del cordón umbilical (Curtis, 1974;

Handman *et al.*, 1997). Más aún, estudios recientes realizados por Trujillo-Ortega *et al.* (2007), Orozco-Gregorio *et al.* (2008) y González-Lozano *et al.* (2008a) demuestran que el lechón que experimenta asfixia presenta un desequilibrio ácido-base que repercute sobre el incremento a la latencia a conectar la teta y su vitalidad está disminuida.

Se sabe que la mortalidad de los lechones intra-parto se incrementa progresivamente con la duración del parto, debido principalmente a la asfixia que sufren los lechones durante el proceso de nacimiento (Randall, 1972b; Herpin *et al.*, 1996; Lucia *et al.*, 2002).

La oxitocina (OT) exógena, es una hormona uterotónica usada con mucha frecuencia por los porcicultores con la idea de disminuir la mortalidad intra-parto de lechones, al acortar el tiempo del trabajo del mismo y el intervalo de expulsión entre cada lechón (Straw *et al.*, 2000). Sin embargo, la hiperestimulación uterina producida por esta hormona, a menudo es demasiado enérgica y sostenida como para que sea compatible con la seguridad de la madre y el feto (Parker y Shimmer, 2003). Un efecto adverso por sobredosificación a causa de esta hormona, es el daño que se ocasiona sobre el cordón umbilical como consecuencia de la mayor intensidad y frecuencia de la actividad contráctil del músculo uterino (Graves, 1996), que con frecuencia conlleva a la muerte de los lechones (Mota-Rojas *et al.*, 2006ab; González-Lozano *et al.*, 2008b; Mota-Rojas *et al.*, 2008abc).

Una alternativa al uso de OT, puede ser el clorhidrato de vetrabutín (CV), el cual ha sido utilizado de forma experimental tanto en cerdas como en mujeres. Este producto es un uterotónico y musculotrópico derivado de la papaverina (Maschtowsky y Soberheim, 1961; Smith *et al.*, 1990; Phillipp y Justus, 1992), cuyo uso parece reducir hasta en un 30 % el tiempo de expulsión entre cada lechón y con ello favorece la viabilidad de los lechones (EAEMP, 1999).

Estudios realizados por Mota-Rojas *et al.* (2006a; 2008c), demuestran que el CV reduce la mortalidad y el número de cordones rotos. Sin embargo, no existe

información respecto del patrón electromiográfico del útero, así como del efecto de la aplicación de CV sobre el equilibrio mineral, el equilibrio ácido-base, la gasometría sanguínea, y la valoración neurológica del neonato, por lo que en este estudio se pretende demostrar el efecto de la aceleración farmacológica del parto con CV, sobre una serie de indicadores que proporcionarán criterios sobre su uso. El objetivo del presente estudio fue valorar el efecto de la aplicación de 1.66 mg kg^{-1} PV de clorhidrato de vetrabutín, en la actividad uterina de la cerda al parto y sus consecuencias sobre el neonato porcino con evidencia de distrés fetal.

II. Planteamiento del problema y pregunta de investigación

A pesar del uso de productos farmacológicos durante la atención del parto, los lechones nacidos muertos (NM) son un grave problema a resolver en la industria porcina a gran escala (Mota-Rojas, 2005; Mota-Rojas *et al.*, 2005bcd). La mortalidad de lechones representa importantes pérdidas económicas para los productores, aproximadamente el 40 % de las pérdidas pre-destete ocurren al nacimiento y durante el primer día de vida; el 60 % de estas pérdidas son debidas a alteraciones fisiológicas durante el parto (Randall, 1973), y cerca del 80 % de los NM son clasificados como “Tipo II”, es decir estaban vivos cuando inició el parto pero murieron en el proceso (Leenhouders *et al.*, 2003; English, 1992).

Los cerdos al ser una especie politoca, tienen cierta predisposición para que los nacidos al final de la camada estén más propensos a sufrir asfixia severa por el efecto acumulado de las contracciones uterinas. Estas contracciones incrementan el riesgo de oclusión umbilical lo cual a su vez, dificulta el aporte de oxígeno al feto (Curtis, 1974) y provoca falla de la función útero-placentaria. Como resultado, la bradicardia fetal es progresiva, la hipotensión en el feto disminuye el flujo sanguíneo a los órganos vitales y su vez conduce a la isquemia con hipoxia grave o bien a la incidencia de lechones muertos intra-parto (MIPs) (Svendensen *et al.*, 1991). Actualmente, existe controversia sobre el uso de uterotónicos al parto como el CV y la OT, y la posibilidad de mejorar o no la supervivencia de lechones recién nacidos. Al respecto, existen revisiones donde se discuten los esquemas de tratamiento que con mayor frecuencia se emplean con el CV durante el parto en cerdas, y sus efectos en la mortalidad provocada por la asfixia perinatal (Alonso-Spilsbury *et al.*, 2005; Mota-Rojas *et al.*, 2006a). Asimismo, se señalan algunos procedimientos que se han utilizado con este fármaco para tratar de resolver esta problemática, además de su uso indiscriminado y sobre-dosificación durante el

parto por la carencia de protocolos estandarizados (Mota-Rojas *et al.*, 2005c, 2006).

El CV es usado frecuentemente en la obstetricia veterinaria para reducir la duración del parto en cerdas, por este motivo es necesario realizar estudios como el planteado en este proyecto, con diferentes momentos de aplicación al parto en cerdas y su efecto sobre el patrón de contracción uterina, grado de asfixia, distrés fetal, gasometría sanguínea, desequilibrio ácido-base, mortalidad fetal y vitalidad del neonato porcino. Esto es necesario para establecer las ventajas y desventajas con el uso de CV, así como los esquemas de tratamiento para evitar su sobredosificación y mal empleo lo que incrementaría el riesgo de mortalidad perinatal (Mota-Rojas *et al.*, 2006a; Villanueva-García *et al.*, 2008). Por las consideraciones anteriores se plantean en este estudio las siguientes preguntas:

Cuál es el efecto de la administración de clorhidrato de vetrabutín sobre:

- a) Las variables críticas sanguíneas.
- b) Los cambios morfológicos y circulatorios del cordón umbilical.
- c) Las variables de supervivencia del neonato porcino con evidencia de distrés fetal.

Y ¿Cuál es el patrón de comportamiento uterino y fetal por efecto de uso de clorhidrato de vetrabutín?

III. Revisión de la literatura

Con la intención de ofrecer una visión general de los antecedentes que dieron origen al presente proyecto, en la presente sección se hace una revisión de la literatura más relevante en los temas de manejo de la mortalidad intra-parto en la industria porcina, patrón de contracción uterina en cerdas al parto, y utilización de uterotónicos como clorhidrato de vetrabutín (CV) y oxitocina (OT) para disminuir la mortalidad de lechones al nacimiento y su aplicación en la producción porcina. Además se incluye una sección referente a la terapia de fármacos con efecto vasodilatador en modelos animales de asfixia perinatal.

A pesar del uso de productos farmacológicos durante la atención del parto, los lechones nacidos muertos (NM) es un parámetro que sigue siendo un grave problema a resolver en la industria porcina a gran escala, con el objeto de alcanzar altos niveles de supervivencia al nacimiento (Mota-Rojas, 2005; Mota-Rojas *et al.*, 2005abc). En perinatología animal, los mortinatos son clasificados en dos tipos: el Tipo I o nacido muerto intra-parto (MIPs), cuando la muerte del lechón ocurre en los primeros minutos u horas antes del nacimiento, generalmente como producto de enfermedades infecciosas; y el Tipo II, cuando la muerte del lechón ocurre durante el periodo de parto. En este caso, por lo general, la muerte no es de origen infeccioso (Randall, 1972a; Svendsen *et al.*, 1986; Mota-Rojas *et al.*, 2005a). La mortalidad en lechones representa importantes pérdidas económicas. Aproximadamente el 40 % de las pérdidas pre-destete ocurren al nacimiento y durante el primer día de vida, y el 60 % de estas pérdidas son debidas a alteraciones fisiológicas durante el parto (Randall, 1973). Leenhouders *et al.* (2003) reportan que cerca del 80 % de los NM son clasificados como Tipo II. En partos normales, el rango de NM es de aproximadamente del 2 al 6 % (Herpin *et al.*, 1996; Lucia *et al.*, 2002).

La asfixia perinatal es una causa común de mortalidad y morbilidad neonatal, y de disturbios neurológicos en los individuos que logran sobrevivir a este proceso.

Además de las disfunciones pulmonares, renales y cardíacas, la encefalopatía hipóxico-isquémica se presenta en un tercio de los lechones nacidos asfixiados (Nagdyman *et al.*, 2001). El parto prolongado tiene una fuerte influencia en el número de lechones nacidos vivos, principalmente debido a la asfixia intraparto (Randall, 1972a; Herpin *et al.*, 1996; Lucia *et al.*, 2002). En lechones, la asfixia o anoxia durante el parto o inmediatamente en el postparto es considerada la causa más importante de mortinatos Tipo II (Randall, 1972a; Lucia *et al.*, 2002). Cualquier incremento en la tensión del cordón umbilical durante el parto provoca daños al cordón, esto incrementa el riesgo de anoxia intra-parto y altas tasas de mortalidad perinatal (Randall, 1972a). Aunque el lechón es considerado como un neonato relativamente maduro al nacimiento, parece ser más susceptible a la anoxia que otros animales neonatos (perros, gatos y conejos) considerados más inmaduros (Curtis, 1974; Svendsen *et al.*, 1986). Los lechones poseen baja tolerancia a la anoxia y puede ocurrir daño cerebral irreversible durante los siguientes 5 min. después de la ruptura del cordón umbilical (Curtis, 1974; Handman *et al.*, 1997).

La OT es un fármaco uterotónico usado frecuentemente para disminuir la mortalidad intra-parto, al reducir la duración del parto y el intervalo de expulsión entre lechones (Straw *et al.*, 2000). Sin embargo, la OT algunas veces incrementa la intensidad y frecuencia de las contracciones uterinas, lo que resulta en daño al cordón umbilical (Linneen *et al.*, 2005) y mayor mortalidad fetal en comparación con el parto normal sin aplicación de OT (Mota *et al.*, 2002a; Alonso-Spilsbury *et al.*, 2004).

Existe certeza respecto a que la OT es la hormona que se usa con mayor frecuencia de manera inadecuada durante la atención del parto en granjas porcinas (Lucia *et al.*, 2002; Canario *et al.*, 2006; Baxter *et al.*, 2008). El mal empleo de este fármaco provoca complicaciones al parto e incrementa la cantidad de lechones NM. Existe polémica en la dosis de OT a ser administrada y el momento de su aplicación. Esta variación se ve reflejada probablemente por la

etapa de gestación, estado de luteólisis y salida de la leche (próxima a la expulsión del primer lechón). De acuerdo con Straw *et al.* (2000), la dosis total de OT utilizada en cerdas parturientas en granjas de los Estados Unidos de Norte América, varía de 15 a 240 UI por aplicación.

Los cerdos son una especie polítoca, los que nacen al final de la camada están propensos a sufrir asfixia en gran medida por el efecto acumulado de contracciones sucesivas. Estas contracciones uterinas disminuyen el aporte de oxígeno al feto e incrementan el riesgo de oclusión umbilical, así como el desprendimiento prematuro de la placenta (Curtis, 1974). Durante esta etapa, la bradicardia fetal es progresiva como resultado de la falla de la función uteroplacentaria, la hipotensión disminuye el flujo sanguíneo a los órganos vitales y conduce a la isquemia con hipoxia grave. Debido a lo anterior, la insuficiencia placentaria juega un papel principal en la etiología que provoca la muerte de los lechones (Svendsen *et al.*, 1991). Actualmente existe controversia sobre el uso de uterotónicos al parto como el CV y la OT, y la posibilidad de mejorar o no la supervivencia de lechones recién nacidos. Al respecto, el objetivo de esta revisión es discutir los esquemas de tratamiento con OT y CV que con mayor frecuencia se emplean durante el parto en cerdas, y sus efectos en la mortalidad provocada por la asfixia perinatal. Asimismo, señalar algunos procedimientos que se han utilizado con estos fármacos para tratar de resolver esta problemática, además de su uso indiscriminado y la sobre-dosificación que se realiza durante el parto por la carencia de protocolos estandarizados.

Asfixia al nacimiento: Indicadores de distrés fetal

Distrés fetal

Distrés fetal es un término que frecuentemente es utilizado en medicina humana para identificar el momento de la intervención cesárea o como justificación para el uso de instrumental con objeto de facilitar el parto (Parer y Livingston, 1990). Incluso distrés fetal es combinado con los términos “agudo” o “crónico”. Algunos autores lo han definido en base a los patrones en la frecuencia cardiaca fetal (FCF), tales como las “deceleraciones tardías”, “deceleraciones variables severas”, o taquicardia con pérdida total de vitalidad a corto plazo (Haesslein y Niswander, 1980). Otros creen que la acidosis fetal o baja calificación en la escala de vitalidad son necesarios para definir el distrés fetal (Sykes *et al.*, 1982). Algunos autores sugieren que la presencia de fluido amniótico teñido con meconio y cualquier anormalidad en la FCF define el distrés fetal poniendo en peligro el nacimiento (Steer, 1999). El distrés fetal es definido como: taquicardia (FCF en más de 160 lpm), bradicardia (FCF menor a 100 lpm), frecuencia cardiaca fetal irregular, paso de meconio y alteraciones en el movimiento fetal. Parer y Livingston (1990), definen el distrés fetal como asfixia fetal persistente que si no es corregida o revertida, resultará en una descompensación de las respuestas fisiológicas (redistribución del flujo sanguíneo para preservar la oxigenación de órganos vitales) y daño permanente del sistema nervioso central o muerte.

Asfixia

En el recién nacido, el término asfixia se refiere a la interrupción en el intercambio gaseoso entre los pulmones o placenta, lo cual conduce a acidosis. La acidosis es de tipo respiratoria (provocado por la disminución en el intercambio de gases) con un incremento marcado en el nivel de pCO₂ y metabólica (acumulación de ácido láctico). Existe más de un criterio para definir asfixia, aunque también se ha definido para describir a la asfixia y su relación con los efectos adversos (como la parálisis cerebral), tal es el acuerdo de la American Academy of Pediatrics y el

American College of Obstetrics and Gynaecology desde 1992 que se muestra a continuación, dicho criterio es también una herramienta cuando es utilizado para definir grupos con propósitos de investigación (Karlsson, 2008).

- pH arterial menor a 7.0
- Escala de vitalidad menor de 4 después de 5 minutos
- Secuelas en el daño neurológico
- Disfunción sistémica multiorgánica

pO₂, pCO₂

El oxígeno se lleva en la sangre de manera libre (gas disuelto) y también de manera combinada (como oxihemoglobina). El oxígeno es tomado por la hemoglobina del pulmón y suministrado a los tejidos. Los factores fisiológicos que afectan la unión del oxígeno a la hemoglobina son el pH, la temperatura y 2-3 difosfogliceratos.

Cuando la presión intrauterina supera los 30 mmHg, las arterias que suministran el espacio intervelloso de la placenta se contraen tanto que disminuyen temporalmente el flujo sanguíneo y el intercambio de oxígeno (O₂) y dióxido de carbono (CO₂). Lo anterior puede ser regulado por una unidad feto-placentaria saludable y buenas condiciones; sin embargo, si la placenta se ve comprometida o las contracciones son muy frecuentes o demasiado prolongadas, habrá una acumulación progresiva de CO₂, conduciendo a hipercapnia e hipoxemia. Los niveles elevados de CO₂ en el feto conducen a acidosis respiratoria cuando el CO₂ se combina con el agua para formar ácido carbónico. La hipoxia prolongada conduce a una disminución de suministro de oxígeno a los tejidos fetales que demandan el cambio hacia un metabolismo anaeróbico produciendo acidosis metabólica. El feto normalmente desarrolla acidosis

respiratoria después de la acidosis metabólica, la primera es menos significativa debido a que no puede ser asociada con la deficiencia de oxígeno tisular. Con la prolongación en la alteración del flujo sanguíneo placentario, el feto desarrolla una acidosis mixta.

Cualquier factor que afecta el flujo sanguíneo placentario y el intercambio de gases durante el parto afecta el estado ácido-base fetal, por ejemplo, cualquier disminución en la frecuencia cardíaca fetal (FCF) resulta en disminución del gasto cardíaco, disminución en la transferencia de CO₂, y acumulación de CO₂ debido a la prolongada o repetitiva bradicardia resultando en una acidosis respiratoria (Greene, 1999). La tasa de desarrollo de acidosis metabólica depende en particular del daño y de las reservas fetales individuales, así como su habilidad para compensar.

Glucosa

El feto normalmente deriva su energía celular principalmente a partir de la glucosa. Bajo condiciones normales con el suministro de oxígeno suficiente al feto, el metabolismo aeróbico ocurre cuando la glucosa (o glicógeno) es desdoblada vía ciclo de la glucosa y del ácido cítrico para producir agua, dióxido de carbono y 38 unidades de ATP para cada molécula de glucosa.

El feto es capaz de realizar ajustes a episodios cortos de hipoxemia y mantener el metabolismo aeróbico por el inicio de una respuesta sincronizada que involucra ajustes cardiovasculares, metabólicos, hormonales y en el comportamiento (Greene y Rosen, 1995). Cuando estos mecanismos compensatorios fallan para mantener un suministro adecuado de oxígeno hacia los órganos principales, el metabolismo aeróbico complementado por el metabolismo anaeróbico de glucosa y glicógeno, en la medida que el ácido láctico entra al ciclo de Krebs, con la generación de dos moléculas de ATP por cada molécula de glucosa.

El metabolismo anaeróbico es mucho menos eficiente que el metabolismo aeróbico, pero es un importante mecanismo de supervivencia en particular para mantener la actividad cerebral y cardiaca durante la hipoxemia a asfixia. Esta vía del metabolismo anaeróbico depende en gran parte del contenido de glicógeno del miocardio e hígado que regularmente disminuyen en este proceso (Dawes *et al.*, 1959).

Lactato y pH

El lactato es el producto final del metabolismo anaeróbico y es el principal ácido orgánico fijado en la acidosis metabólica y el principal contribuyente al déficit de base (Nordstrom, 2001). El lactato puede ser producido tanto en condiciones de hipoxia como en condiciones normales (sin hipoxia). Durante la glicólisis anaeróbica, la glucosa es desdoblada a piruvato y convertida a lactato y iones H^+ . El proceso glicolítico es dependiente de la concentración intracelular de NADH. NAD^+ es el acarreador de hidrógeno más importante en reacciones catabólicas. Este acepta un átomo de hidrógeno junto con el electrón adicional, un ión hidruro (H^-), formando NADH.

La conversión de NAD^+ a NADH ocurre durante reacciones en la conversión de glucosa a piruvato. La molécula de NADH es inestable y el electrón es transferido fácilmente a otras moléculas. Para mantener la glicólisis, NADH es oxidado para producir NAD^+ que es requerido para la futura conversión de glucosa a piruvato. El ión hidruro es utilizado en la conversión de piruvato a lactato y H^+ . Como resultado la energía es producida en forma de dos moléculas de ATP, comparado con 36 moléculas de ATP cuando el piruvato entra al ciclo del ácido cítrico.

Las concentraciones de lactato incrementan durante condiciones hipoxicas y es posible que este lactato es derivado del feto (Milley, 1988); sin embargo, el

recurso exacto de la producción de lactato es difícil de identificar. Existe una relación entre el estado de equilibrio del piruvato y el lactato en condiciones normales (1:10); sin embargo, la proporción incrementa con la hipoxia (Low *et al.*, 1979). El valor de esta relación no parece predecir la falta de oxígeno más que la determinación del nivel de lactato (Daniels, 1966). Una falta profunda de oxígeno a los tejidos debido a choque, descompensación cardíaca, trastornos hematológicos e insuficiencia pulmonar resultará en “acidosis láctica” y está relacionada con un aumento significativo en el lactato sanguíneo.

Ca⁺⁺

El calcio puede entrar en el citoplasma desde el exterior por los canales iónicos de la membrana celular, o bien ser liberado desde organelos o depósitos intracelulares (retículo sarcoplásmico). Diferentes neurotransmisores y neuromoduladores inducen la lisis enzimática del fosfolípido de membrana para formar dos segundos mensajeros intracelulares: diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP3). Este último promueve la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico, mientras que el diacilglicerol activa la proteincinasa C, que fosforila proteínas de canales de membrana aumentando la permeabilidad para el paso de iones de calcio (Greenberg, 1987).

El calcio tiene importantes funciones en la fisiología celular: participa en la contracción de la fibra muscular y en los sistemas de transporte en el interior del citoplasma, también actúa como segundo mensajero y cofactor en muchas reacciones enzimáticas. En situaciones normales, la concentración de calcio libre en el interior del citoplasma es muy baja, de tal manera, que cuando se necesita su acción, se producen pequeños incrementos transitorios. Sin embargo, cuando se alteran los mecanismos de homeostasis y se acumula en concentración excesiva en el citosol, puede llegar a tener efecto tóxico y de hecho está implicado como mediador en procesos patológicos (daño celular causado por isquemia-reperfusión) (Luna-Ortiz *et al.*, 2003).

Es bien reconocido que los niveles de calcio ionizado se afectan por las alteraciones en el pH sanguíneo, la disminución de pH 7.4 a 6.9 produce un aumento del calcio ionizado de 0.2 a 0.4 mmol/litro, lo que es suficiente para aumentar la fuerza contráctil en 30% (Moore, 1970). Los cambios en el equilibrio acido-base tienden a afectar la concentración de calcio ionizado, sin cambios en el calcio total.

Los principales reguladores del calcio plasmático son: la hormona paratiroidea, la vitamina D y la calcitonina. Modificaciones en su secreción, en sus niveles plasmáticos o en la capacidad de respuesta de sus órganos blancos podrían llevar a alteraciones en el metabolismo de este ion. Se ha descrito además la existencia del factor hipertensivo paratiroideo (FHP), el cual se secreta en respuesta a los niveles de calcio plasmáticos y produce una elevación de calcio intracelular del músculo liso (Shan, 1994). El calcio ionizado es útil para evaluar el calcio no enlazado, metabolismo de calcio, fracción de calcio fisiológicamente activo, hiperparatiroidismo e hiperparatiroidismo ectópico. Como el calcio se enlaza a la albúmina (cerca del 40%), los pacientes con una albúmina de suero bajo invariablemente tienen niveles bajos de calcio total, pero tienen niveles normales de calcio ionizado.

Distocia materno-fetal en cerdas

El concepto de la distocia o problemas en el proceso de parto, contribuyen al incremento en la mortalidad perinatal (van Kempen y Tibble, 2006). Aproximadamente 3 de cada 100 cerdas tienen distocia de origen materno y en 35 de cada 100 partos hay evidencia de sufrimiento fetal (Mota y Ramírez, 1997; Mota *et al.*, 1997). Sin embargo, no está claramente definido desde el punto de vista clínico, como interpretar la distocia. Es decir, no es necesario que la cerda experimente dolor al incrementar la presión intrauterina o esperar a que la mitad de la camada muera para decir que es distocia. Estudios recientes han

demostrado que los oxitócicos difícilmente reducen los problemas de distocia (Gilbert, 1999; Mota *et al.*, 2002b). La distocia se puede complicar por la mala posición del producto o desproporción feto-pélvica, ya sea porque el feto es demasiado grande con respecto a la madre o por que la hembra tiene demasiado estrecho el canal pélvico aunque el feto tenga un tamaño normal (desproporción feto pélvica absoluta o relativa). Independientemente de la situación, la distocia materno-fetal desencadena en sufrimiento fetal agudo conduciendo a mortalidad fetal y disminución del vigor del recién nacido.

Uno de los problemas primordiales en Perinatología porcina, es el hecho de no tener claro donde termina el parto normal o eutocia y donde inicia la distocia. Por un lado parece más preocupante para el porcicultor que el parto se prolongue por más de 4 horas a pesar de que no haya mortinatos intra-parto, que el hecho de que exista sufrimiento fetal agudo y que éste repercuta directamente sobre la vitalidad y sobrevivencia del recién nacido por el hecho de que el parto haya durado 3 horas. Otra problemática a considerar en éste contexto, es que el materno no está capacitado para identificar los indicadores del sufrimiento fetal.

Consecuencias de la distocia

Los efectos fisiológicos de la distocia sobre la madre a menudo deterioran su fertilidad, y en los casos más graves causan muerte debido a daños en el aparato genital y desarrollo secundario de infecciones bacterianas (Sharma *et al.*, 1998). La hipoxia prolongada es una causa importante de muerte fetal durante la distocia, y si no es fatal puede ser un factor determinante en la supervivencia neonatal, asociado con acidosis (Rice, 1994).

Los problemas de distocia en producción y salud animal parecen ser prácticamente imposibles de eliminar, a pesar de las actuales medidas de manejo y de control hormonal artificial del parto que en muchas ocasiones, más allá de

ayudar a corregir el problema de distocia, lo complican con la muerte de los fetos, o en casos más graves también de la madre. Sin embargo, el conocimiento de la etiología y fisiopatología de la distocia parecen ser la clave para el entendimiento y toma de decisiones en la práctica de la obstetricia y perinatología animal, con el objeto de hacer más eficiente el manejo productivo y reproductivo en el área de partos, e identificar aquellos casos que requieren atención especial, así como las medidas a tomar y los riesgos que en ocasiones implica el control farmacológico de la eutocia y la distocia. Estudios preliminares realizados por González-Lozano *et al.* (2006a), mencionan que la aplicación de OT a dosis bajas en partos eutócicos y distócicos, afecta el metabolismo energético y desequilibrio ácido-base del lechón en menor proporción. Frecuentemente se hace hincapié en las medidas de sentido común, no olvidar revisar la historia clínica del caso en detalle; algunos puntos importantes incluyen la historia de cualquier parto o distocia, infertilidad, enfermedad metabólica, enfermedad del tracto genital, accidentes pélvicos, etc., fractura de pelvis que puede dar como resultado una pelvis estrecha (González-Lozano *et al.*, 2006b). La muerte fetal en si misma puede conducir a la distocia debido a cambios morfológicos en el feto (edema, enfisema, maceración), la inhabilidad del feto muerto para obtener la posición correcta durante la expulsión, y los efectos negativos que un feto muerto puede tener en la madre, tanto locales en el útero (inflamación, necrosis) y sistémicamente (septicemia, toxemia).

Manejo de la mortalidad intra-parto en la industria porcina

A pesar del uso de productos farmacológicos durante el parto, los NM en la industria porcina son un problema grave. La muerte fetal de porcinos durante el proceso de nacimiento es atribuida a diversas causas y varía alrededor del 8 % (USDA, 2000; SIVA, 2006), inclusive se ha reportado tasas de hasta el 33 % (Randall, 1972b; Borges *et al.*, 2005).

En breve resumen, los muertos pre-parto Tipo I tienen una apariencia hemorrágica y edematosa, algunas veces presentan una coloración café-grisácea debido a un cercano proceso de momificación, y si este proceso se encuentra avanzado, los fetos se muestran deshidratados y con pérdida de pelo. Los Tipo II o MIPs presentan una apariencia similar respecto a la camada, con excepción que no respiran al nacimiento, estos lechones mueren debido a sofocación durante el parto (Mota-Rojas *et al.*, 2005ac).

La etiología del mortinato Tipo II, generalmente se encuentra asociada a procesos de tipo no infeccioso, tales como la duración del parto (Randall, 1972a) y rotura prematura del cordón umbilical (Curtis, 1974; Mota *et al.*, 2002b). Cuando el parto se prolonga de 6 a 8 h, la incidencia de NM se incrementa progresivamente (Randall, 1972ab). Esto queda demostrado por los reportes de Sprecher *et al.* (1975) en que el porcentaje de NM por camada se incrementó de 2.4 % en la primera hora post parto hasta 10.5 % en las 8 h siguientes; y de Svendsen y Bengtsson (1986) quienes encontraron que el 65 % de esas muertes ocurren en el último tercio de la camada. Adicionalmente, Lucia *et al.* (2002), han demostrado que tanto la duración del parto como la presencia de lechones de gran peso son factores de riesgo asociados a la mortalidad neonatal.

Para tasar el número de lechones nacidos durante un momento específico del parto, es recomendable registrar el intervalo de expulsión entre cada neonato. Los nacimientos ocurren en un intervalo de aproximadamente 16 min., el cual puede variar desde 12 hasta 18 min. (Randall, 1972ab; Fraser *et al.*, 1997). No obstante, cuando se presenta el nacimiento de un vivo y posteriormente se da la expulsión de un mortinato, la duración del parto se puede prolongar por 45 a 55 min. adicionales. Aun cuando el intervalo de expulsión es mayor para los NM, los fetos muertos *per se* son la causa de un parto prolongado (Randall, 1972a).

Consecuencias del patrón de contracciones uterinas

Algunos estudios han demostrado que la actividad miometrial tiene un efecto sobre la fisiología circulatoria y la supervivencia del neonato porcino. Las contracciones uterinas producen una disminución considerable del flujo sanguíneo e intercambio gaseoso hacia la placenta, lo que conduce a un proceso de hipoxia fetal y otros efectos adversos sobre el neonato porcino (Tucker y Hauth, 1990). La mayoría de los NM son producto de una falta de oxígeno, lo cual sucede cuando el cordón umbilical que transporta la sangre oxigenada es dañado o roto (Randall, 1972b). Pese a lo señalado con anterioridad, este punto de vista ha sido cuestionado por otros investigadores (Herpin *et al.*, 1996) quienes postulan que un prolongado e intermitente proceso de asfixia *in utero* y durante el parto, no necesariamente conlleva a la presentación de MIPs.

Debido a los múltiples componentes de la contracción uterina durante el proceso de parto, desde hace ya algún tiempo en medicina humana surgió la necesidad de cuantificar la actividad uterina en términos diferentes a los de intensidad, frecuencia y duración, para reflejar el conjunto y no por separado cada uno de sus componentes. La “unidad Montevideo” (UM), propuesta en 1957, representa el producto de la intensidad promedio de las contracciones uterinas, multiplicado por el número de contracciones en 10 minutos. En medicina humana, los valores de la actividad uterina durante el trabajo de parto ya han sido bien identificados, éstos oscilan entre 90 y 250 UM (Caldeyro-Barcia y Sica-Blanco, 1957). En medicina veterinaria, desde los años 1970’s comenzaron los trabajos en cuanto al monitoreo de la actividad miometrial en yeguas. En la actualidad existen trabajos recientes en donde se ha reportado la frecuencia, presión intrauterina y duración de contracciones miometriales en cerdas con diferente número de parto y distintas situaciones al momento de parir, incluyendo la administración de OT (Mota-Rojas *et al.*, 2005a; Mota-Rojas *et al.*, 2007b; Olmos-Hernández *et al.*, 2008).

En trabajos previos se ha demostrado una fuerte relación entre un parto prolongado y la incidencia de mortinatos Tipo II (Mota *et al.*, 2002ab). Svendsen (1986), encontró que el número de NM aumentó drásticamente cuando la duración del parto fue mayor a 5 h. La prolongación del parto evita que el neonato respire normalmente durante los primeros 2 ó 3 min. de vida. Este es un factor de riesgo que incrementa de forma significativa la muerte neonatal. Esta se encuentra frecuentemente asociada con laceración, punción o compresión del cordón umbilical originados por la presión excesiva hacia el mismo. Esta presión física sobre el cordón umbilical disminuye el flujo sanguíneo originando muerte debida a hipoxia, o debilidad y depresión al momento de la expulsión (Herpin *et al.*, 1998). De acuerdo a Randall (1972b) y a Svendsen (1986), del 70 al 90 % de los NM nacen con rotura del cordón umbilical o pérdida prematura de las membranas fetales.

El orden de nacimiento y el tiempo del intervalo entre expulsiones de dos nacimientos sucesivos de lechones, son factores clave en la presentación de NM (Alonso-Spilsbury *et al.*, 2004). También ha sido documentado que los neonatos que dentro de la camada provenían del final del cérvix, son menos propensos a morir durante el parto, en comparación con los que se encontraban localizados próximos a la región ovárica y los cuales son expulsados durante la última fase del parto. Varios estudios han reportado que aproximadamente del 70 a 80 % de los MIPs fueron expulsados al final del parto (Randall, 1972a; Alonso-Spilsbury *et al.*, 2005; Mota-Rojas *et al.*, 2005a).

Clorhidrato de vetrabutín (CV)

El CV es un fármaco uterotónico derivado de la papaverina (Phillipp y Justus, 1992), el cual actúa directamente en las fibras del músculo liso y no posee actividad neurotrópica. Su actividad es específica del tejido uterino y musculatura

cervical, actuando en las células miométriales al evitar el paso de iones potasio a través de la membrana por el incremento en el potencial y disminución del tono.

Uso del clorhidrato de vetrabutín para disminuir la mortalidad al nacimiento

En recientes estudios, se ha demostrado que la duración del parto en cerdas tratadas con CV (100 mg de CV por 60 kg de peso corporal), fue 96 min. menor que el grupo testigo (Mota-Rojas *et al.*, 2005b). Datos similares han sido reportados por Munnich *et al.* (1993), quienes encontraron una disminución de 73 min. en la duración del parto en cerdas tratadas con CV y una reducción significativa en los lechones NM respecto al grupo testigo. Sin embargo, estos resultados difieren con los de Phillipp y Justus (1992), con respecto a que ellos observaron una duración del parto mucho mayor (411 min.) con la misma dosis de CV en comparación con un grupo testigo.

En el estudio de Mota-Rojas *et al.* (2005b), se encontró una disminución del intervalo de expulsión entre lechones y de la duración del parto en el grupo tratado con CV en comparación al grupo testigo. No obstante, el uso de OT incrementó el número de lechones nacidos muertos intra-parto, principalmente debido a la rotura del cordón umbilical. El grupo tratado con CV, tanto las contracciones uterinas como su frecuencia fueron menores en comparación con el grupo tratado con OT. Como consecuencia, se provocaron cambios menos graves en el cordón umbilical, es decir, se contabilizó una menor cantidad de cordones umbilicales rotos y hemorrágicos. Sin embargo, en el grupo tratado con CV se redujo (33.4 %) la tasa de mortalidad intra-parto con respecto al grupo tratado con OT. Reportes en neonatos humanos muestran que durante la asfixia perinatal grave, hay disminución en la presión arterial, y se dificulta el retorno venoso (congestión), provocando daño pulmonar y endotelial además de edema cerebral. Si la asfixia perinatal persiste, puede causar rotura vascular y producir hemorragia cerebral, pulmonar y endotelial (Karlsson *et al.*, 2008).

Síntesis de oxitocina (OT)

La OT fue la primera hormona peptídica de la que se determinó su estructura y también la primera en ser sintetizada de forma artificial en un laboratorio conservando su forma biológica activa. La OT proveniente del lóbulo posterior de la hipófisis y hormonas parecidas a la OT, facilitan la reproducción en todos los vertebrados a diferentes niveles. El principal sitio de expresión génica de OT, son las neuronas magnocelulares de los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo. En respuesta a una gran variedad de estímulos como el amamantamiento, parto o ciertos tipos de estrés, la OT peptídica procesada es liberada del lóbulo posterior de la hipófisis hacia la circulación sistémica. Además, las neuronas oxitónicas generalmente muestran proyecciones en todo el sistema nervioso central. Sin embargo, la OT también es sintetizada en tejidos periféricos como el útero, placenta, amnios, cuerpo lúteo, testículos y corazón (Jankowski *et al.*, 1998; Gimpl y Fahrenholz, 2001). El receptor de OT es un típico receptor clase I ligado a una proteína G que se acopla principalmente vía proteínas G_q a la fosfolipasa C- β . La alta afinidad del receptor requiere tanto Mg^{2+} como colesterol, que probablemente funcionan como moduladores alostéricos (Gimpl y Fahrenholz, 2001), por su parte el colesterol estabiliza tanto la membrana celular como los receptores para OT en contra de la desnaturalización térmica (Gimpl *et al.*, 2000). En estudios *in vivo*, se utilizan principalmente células miométriales uterinas y estudios de transfección con OT clonada. Ambos muestran que el receptor de OT funciona principalmente por la vía fosfolipasa C lo que genera inositol trifosfato (IP3). En células miométriales, el receptor está acoplado a una proteína G_q y posiblemente G_i a la fosfolipasa C, que vía IP3, provoca un incremento intracelular de Ca^{++} y consecuentemente la contracción del músculo. La producción de IP3 es paralela al incremento en la densidad de receptores para OT, pero la expresión de G_q no cambia. En lugar de tener Gsa, que aumenta durante la gestación, modula la inhibición de la contracción vía adenosín

monofosfato cíclico (AMPC) y protein-kinasa A, observándose un decremento al parto (Blanks y Thornton, 2003). Todas las hormonas neurohipofisarias son nonapéptidos con un puente bisulfuro entre los residuos Cys 1 y 6. Esto resulta en un péptido constituido de una parte cíclica de seis aminoácidos y una porción terminal COOH de tres residuos α -aminados. Los productos peptídicos maduros, OT y sus moléculas transportadoras neurofisina, son almacenados en las terminales del axón hasta la entrada neural para ser liberados. La función principal de la neurofisina, una proteína pequeña rica en bisulfuro (93 a 95 residuos), parece estar relacionada en sí, al empaquetado y almacenamiento de OT en gránulos antes de ser liberada a la circulación sanguínea. La OT se encuentra en altas concentraciones (> 0.1 M) en los gránulos neurosecretorios del lóbulo posterior de la hipófisis. Éstos están compuestos en proporción de 1:1 con la neurofisina (Graves, 1996).

Estudios recientes han demostrado que el ARNm de OT es abundante en el endometrio de cerdas y la secreción de OT en grandes cantidades dentro de la luz uterina, especialmente durante la gestación (Trout *et al.*, 1995). La función principal de OT, es promover la coordinación de las contracciones uterinas durante el periodo de parto y la fase de expulsión fetal (Gilbert *et al.*, 1994). Por otro lado, en algunas especies, los niveles de OT y ARNm al final del parto son particularmente bajos (Trout *et al.*, 1995).

Después de iniciado el parto, la sensibilidad uterina a la OT incrementa de forma marcada junto con un abrupto establecimiento de receptores de OT en el miometrio y en menor parte, en la decidua del ratón, donde la OT estimula la liberación de prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$). Experimentos con ratones transgénicos sugieren que la OT actúa como una hormona luteotrópica opuesta a la acción luteolítica de la $PGF_{2\alpha}$, de tal forma que la OT estabiliza la síntesis de progesterona antes del parto (Crankshaw *et al.*, 1990). Del mismo modo, para iniciar el parto, la OT podría ser esencial para generar suficiente $PGF_{2\alpha}$ y superar la acción luteotrópica de la OT en la última fase de la gestación. La síntesis y

liberación de OT desde el endometrio porcino origina niveles elevados de esta hormona durante el parto (Trout *et al.*, 1995). La secreción de OT endógena durante el parto es pulsátil y esos pulsos están relacionados a la expulsión fetal (Gilbert *et al.*, 1994).

Los mecanismos fisiológicos y bioquímicos para la regulación de la secreción endometrial de PGF durante el ciclo estral en rumiantes, especialmente borregos, han sido extensamente estudiados, pero estos mecanismos en cerdos no han recibido la misma atención. La OT estimula la hidrólisis del fosfoinositol (FI) y la secreción diferencial de PGF en células del estroma (CE), células glandulares epiteliales (CGE), y células epiteliales luminales (CEL) aisladas del endometrio porcino. Claramente, las CE fueron más sensibles y las CEL fueron menos sensibles a la OT, tanto para la hidrólisis de FI como para la secreción de PGF. Los resultados de las CGE fueron menos consistentes, pero la respuesta de esas células fue generalmente en un punto intermedio entre las células de CE y las de CEL. Esos resultados difieren marcadamente de otros en los que se usaron endometrios de rumiantes, en los cuales la sensibilidad a la OT reside completamente en las células epiteliales, y las células estromales fueron completamente insensibles. Tanto la expresión de los receptores de OT como la determinación por hibridación *in situ*, aparentemente son mayores dentro del epitelio que dentro del estroma del endometrio porcino. Aún no se sabe si las CGE y las CEL podrían ser más sensibles a la OT bajo mayores condiciones de polarización. La fosfolipasa C que media como segundo mensajero, está involucrada en la estimulación de OT y en la secreción de PGF desde el endometrio porcino (Uzumcu *et al.*, 1998).

La OT estimula la liberación de PGE₂ en las células amnióticas del conejo. Este efecto es mediado por receptores de OT, los cuales se incrementan alrededor de 200 veces al final de la gestación. En vista del reciente hallazgo en que ratones transgénicos carentes de fosfolipasa A₂ citoplasmática, una enzima clave involucrada en la síntesis de PG, o de receptores de PG, hay una falla

durante el parto a término, por lo que se piensa que la PGE podría desempeñar un papel crítico en el inicio del parto en otras especies (Jeng *et al.*, 1998).

Estudios recientes se han enfocado más sobre una acción parácrina o regulación endocrina de la contractilidad miometrial, el corion y amnios fetales son metabólicamente activos y están localizados estratégicamente adyacentes a la decidua materna en contacto directo con el miometrio. De esta forma, el amnios, el corion y la decidua (este último en algunas especies como el ratón) son fuentes potenciales de reguladores parácrinos de la contractilidad miometrial (Carvajal *et al.*, 2001). Cuando el útero está preparado para el parto, es posible que la activación uterina ocurra en respuesta a una acción parácrina/autocrina de una variedad de uterotónicos (Grammatopoulos y Hillhouse, 1999); la OT es el agente uterotónico más potente conocido (Fuchs y Fuchs, 1984).

La oxitocina y la mortalidad neonatal porcina

Con el objeto de disminuir la mortalidad intra-parto, los partos son a menudo controlados con oxitócicos (Pejsak, 1984). Esta hormona ha resuelto parte del problema al acortar la duración del parto e incrementar la contractilidad miometrial. No obstante, este incremento de las contracciones uterinas puede disminuir el flujo sanguíneo hacia el útero y el intercambio gaseoso a través de la placenta (Tucker y Hauth, 1990) lo cual contribuye al incremento de la mortalidad al nacimiento (Gilbert, 1999; Mota *et al.*, 2002b; Alonso-Spilsbury *et al.*, 2004; Mota-Rojas, 2005; Mota-Rojas *et al.*, 2005abc).

La OT es un fármaco usado mundialmente para la inducción y control del parto (Mucio, 1996). Lucia *et al.* (2002), han demostrado que cerdas tratadas con OT durante el parto tienen una mayor probabilidad (20.8 veces más) de presentar neonatos asfixiados y lechones NM, que el grupo de cerdas no tratadas. Cuando no existe sincronización entre el momento del parto y la aplicación de OT

exógena, esto puede conducir a inercia uterina secundaria, atonía y distocia (Lunding-Schiller *et al.*, 1996; Gilbert, 1999).

De acuerdo con Mota-Rojas (2005), la aplicación de OT por vía intravenosa (VI) ocasiona una disminución del tono uterino y disminuye el tiempo de expulsión, con un mayor número de MIPs e incremento en el porcentaje de lechones nacidos muertos por el síndrome de aspiración de meconio, como resultado de la asfixia sufrida durante el parto. En el mismo estudio la aplicación intramuscular (IM) resultó en un mayor periodo de actividad hormonal, mayor número de lechones nacidos vivos, un menor número de MIPs con el cordón umbilical roto y menor distrés fetal, evaluado a través del cardiotocógrafo (CTG), respecto a la vía de aplicación IV.

Contraindicaciones al uso de oxitocina

La OT actúa directamente como un agente uterotónico, para lo cual deben estar presentes receptores específicos en las células mioepiteliales. La estimulación uterina prematura puede interrumpir los patrones electromiográficos normales y esto puede producir espasmo uterino, fatiga, distocia (Gilbert, 1999) y un incremento en la atención manual del parto (Chantaraprteep *et al.*, 1986; Dial *et al.*, 1987; Alonso-Spilsbury *et al.*, 2004). Adicionalmente, la administración prolongada de OT puede conducir a la disminución en la regulación de receptores de OT (Gilbert, 1999).

Los oxitócicos reducen la duración del parto y el periodo de expulsión fetal. En caso de que no exista sincronización entre el inicio del parto y la aplicación de OT exógena o una deficiente habilidad del útero de la cerda para responder al tratamiento con OT, es importante conocer los efectos colaterales (Dial *et al.*, 1987; Lunding-Schiller *et al.*, 1996). La cerda es extremadamente sensible a bajas dosis de OT exógena y el uso de una sola dosis en cerdas primerizas y hembras

adultas, puede provocar sobredosificación (Gadd, 1991). Así mismo, es importante conocer el progreso del parto, ya que el uso de esta hormona sólo es recomendable en los casos de inercia uterina primaria (Gadd, 1991).

Cuando ocurre la ruptura del cordón umbilical por la administración excesiva de oxitócicos, se produce asfixia grave y daño cerebral en el feto (Curtis, 1974). A nivel celular, la hipoxia e isquemia cerebral dan inicio a una cascada de eventos bioquímicos caracterizado por un cambio en el paso del metabolismo oxidativo a la fase anaeróbica (glicólisis), lo cual conduce a una acumulación de los dinucleótidos de adenina-nicotinamida (NADH) y de flavina-adenina (FADH), así como de ácido láctico y de iones H^+ (Palmer *et al.*, 1990). La glucólisis anaeróbica no puede satisfacer las demandas energéticas celulares, lo cual resulta en una disminución de las reservas de los fosfatos de alta energía, incluido el ATP (Berger *et al.*, 1994). La transferencia de iones falla, originando una acumulación excesiva de Na^+ , Ca^{++} , Cl^+ intracelular y agua (edema citotóxico). La hipoxia e isquemia también estimulan la liberación de aminoácidos excitatorios (glutamato) de las terminales axónicas. Este glutamato liberado activa receptores en la superficie celular resultando en una entrada de iones de Na^+ y Ca^{++} . Dentro del citoplasma, la acumulación de ácidos grasos libres debida al incremento de fosfolípidos de la membrana celular, se invierte posteriormente y sufre una peroxidación por radicales libres de oxígeno que se incrementan debido a los procesos dentro de la mitocondria y como productos en la síntesis de prostaglandinas, xantinas y ácido úrico (Vannucci y Perlman, 1997).

El óxido nítrico (ON), un radical libre en estado de gas, es generado mediante la activación del Ca^{++} en neuronas selectivas y difusas, y en las neuronas adyacentes a células que son susceptibles a la toxicidad del ON. Los efectos combinados de la disminución de la energía, el establecimiento de acidosis, el aumento del glutamato extracelular, la neurotoxicidad del ON, la formación de radicales libres, la acumulación de Ca^{++} y la peroxidación, contribuyen a

interrumpir los componentes estructurales de la célula y finalmente a la muerte celular (Vannucci y Perlman, 1997).

Randall (1972a) y Sprecher *et al.* (1975), han reportado que 93.6 % de todos los NM presentan ruptura del cordón umbilical durante el parto y más del 80 % de esas muertes ocurre en el último tercio de la camada. Igualmente, Svendsen *et al.*, (1986), han demostrado que más del 70 % de los MIPs, presentan rotura del cordón umbilical durante el parto. Alonso-Spilsbury *et al.* (2004), encontraron que la inyección IM de OT (equivalente a 0.167 UI kg/PV) en cerdas al parto, provocó un gran número de MIPs con el cordón umbilical roto y tinción grave de meconio. Esos resultados concuerdan con lo señalado por Mota-Rojas *et al.* (2005a), quienes reportan un incremento de aproximadamente 2.5 veces más lechones nacidos con tinción grave de meconio en el grupo tratado con altas dosis de OT (0.167 UI kg/PV), en comparación con el grupo tratado con bajas dosis de OT (0.083 UI kg/PV). El uso de dosis bajas de OT ayudó a evitar las desaceleraciones tardías de la frecuencia cardíaca fetal (FCF), ruptura del cordón umbilical y la tinción de meconio; así mismo, redujo la mortalidad fetal y neonatal e incrementó la viabilidad neonatal y las posibilidades de supervivencia. Las dosis bajas de OT durante la primera y segunda etapa del parto originaron más fetos asfixiados y muertos ($P < 0.001$) y más efectos colaterales sobre la viabilidad del lechón. Los resultados del estudio de Mota-Rojas *et al.* (2005a) indican que el mejor esquema de tratamiento para la administración de OT fue mediante dosis bajas de OT, a través de inyección IM para promover las contracciones uterinas, sin comprometer la viabilidad fetal y neonatal, administrando la OT después del nacimiento del octavo lechón. La administración IV de OT y su acción más lenta mostró una mayor atonía uterina, con un mayor tiempo de expulsión y un mayor número ($P < 0.01$) de MIPs, y también un mayor número de lechones con una tinción severa de meconio como consecuencia de la hipoxia sufrida durante el parto.

CV y OT: su aplicación en producción porcina

El parto es el resultado de una compleja interacción entre factores maternos y fetales. Es necesario que el útero, que ha sido mantenido en un relativo estado de tranquilidad durante la gestación, desarrolle una contractibilidad coordinada y que el cérvix esté dilatado, para que el feto pueda pasar a través del canal cervical. Para que el parto sea exitoso, también es esencial la maduración de sistemas orgánicos, necesarios para la supervivencia extrauterina del neonato y que el organismo materno sufra algunos cambios indispensables para la lactación durante el periodo post-parto. Por lo tanto, no es sorprendente que la maduración sincrónica del feto y los estímulos para incrementar la actividad uterina sean benéficos, sugiriendo que es el feto en sí mismo, el que da inicio a estos eventos (Challis *et al.*, 2000).

Con el propósito de acelerar el parto en cerdas, la OT y el CV son los uterotónicos utilizados con mayor frecuencia en diferentes países, incluido México (Lucia *et al.*, 2002; Canario *et al.*, 2006; Mota-Rojas *et al.*, 2006a). El útero grávido es normalmente uno de los tejidos blanco de los uterotónicos. La OT es uno de los agentes uterotónicos más potentes que han sido identificados, así mismo los receptores para OT en el último tercio de la gestación son generados significativamente en el miometrio de todas las especies de mamíferos. A pesar de estas asociaciones, la importancia fisiológica de la OT en la coordinación del inicio y progreso del parto sigue siendo confusa. Mientras que la infusión de OT modula las contracciones uterinas y acelera el proceso de parto en humanos y otros animales, su acción aun es poco clara. Sin embargo, el incremento de las contracciones uterinas disminuye el flujo sanguíneo e intercambio de gases a través del cordón, lo que predispone a la mortalidad intra-parto. Mota-Rojas *et al.* (2006ab) han reportado que la administración de OT por vía IV y su corto periodo de acción, provoca mucho más atonía uterina con periodos prolongados de expulsión y un número elevado de lechones NM intra-parto ($P < 0.01$), así como un alto número de lechones teñidos con meconio durante el parto y lechones teñidos

de forma grave como consecuencia de la hipoxia, comparados con el grupo testigo. En este mismo estudio, la inyección IM de OT provocó menor cantidad de lechones muertos intra-parto, menor número de lechones NM con rotura del cordón umbilical y menor número de animales con sufrimiento fetal agudo (SFA). La intensidad y la frecuencia de las contracciones miométricas durante el parto pueden variar de acuerdo con la ruta de administración de OT exógena y su momento de aplicación.

La tendencia actual en las granjas porcinas a gran escala significa que más y más cerdos finalicen su ciclo de vida en sistemas de confinamiento intensivo. Se ha reportado que la reacción a la OT puede tener una respuesta distinta en las cerdas, dependiendo del tipo y condiciones del sistema de alojamiento en granja (Lucia *et al.*, 2002; Mota-Rojas, 2005).

El efecto más indeseable de la ruptura del cordón umbilical es la muerte al nacimiento. Una revisión de literatura en mortinatos humanos de 1930 a 1998 sugiere que el 15 % de todas las muertes al nacimiento con una causa identificable, estuvieron asociadas con complicaciones del cordón umbilical (Incerpi *et al.*, 1998). Aunque es difícil comprobarlo en humanos, las complicaciones del cordón umbilical no son poco comunes en mamíferos, especialmente en caballos. Las complicaciones por cordón umbilical ocurren durante la gestación. Javert y Barton (1952), revisaron 1000 casos de abortos espontáneos y reportaron que 56 % tuvieron complicaciones del cordón umbilical, mientras que los testigo tuvieron sólo el 6 %. Dichos autores notaron que muchas de las complicaciones del cordón umbilical, incluían inconvenientes en la circulación fetal, lo que causó muerte *in utero*.

Terapia de fármacos con efecto vasodilatador en modelos animales de asfixia perinatal

El feto humano ha desarrollado algunas respuestas cardiovasculares para proteger sus órganos vitales en contra de los efectos deletéreos provocados por la hipoxia y asfixia. Algunas de estas respuestas incluyen bradicardia, incremento sistémico de la presión sanguínea y redistribución del aporte cardiaco (Da Silva *et al.*, 2000). Esta redistribución del flujo sanguíneo se logra mediante la interacción de diversos mecanismos. La hipoxia y la acumulación de bióxido de carbono (CO₂) estimulan una vasodilatación cerebral y el cambio del flujo sanguíneo, priorizando la irrigación cerebral a nivel del tallo con menor perfusión del cerebelo, sustancia blanca y plexos coroideos, además ocurre un incremento en la actividad simpática, lo cual sumado a la liberación de vasopresina, incrementa la resistencia vascular sistémica (RVS) (Torrez, 2003).

La primera respuesta de la hipoxia aguda en el feto involucra un quimiorreflejo, mediado por quimiorreceptores arteriales periféricos (particularmente en la carótida). La activación de estos receptores incrementa la actividad vagal del corazón, produciendo bradicardia y un incremento en la actividad simpática, que causa vasoconstricción periférica y un incremento sistémico de la presión sanguínea, estimulándose así los barorreceptores para mantener la bradicardia. En contraste, para reducir el flujo sanguíneo a las partes no vitales del cuerpo, se incrementa el flujo sanguíneo a órganos vitales como el cerebro, corazón y glándulas adrenales. Todas estas respuestas vasculares parecen ser controladas predominantemente por la liberación de sustancias vasodilatadoras locales como el óxido nítrico (ON), adenosina y otros (Cohn *et al.*, 1974; Torrez, 2003). Con relación a estos hallazgos, se considera que es pertinente realizar una revisión de los avances y resultados de la aplicación de drogas con efecto vasodilatador y otros fármacos utilizados. En cualquiera de los casos, su aplicación representa alternativas viables encaminadas a la reducción de la mortalidad neonatal y mejora del desempeño postnatal, en donde el uso de modelos animales de asfixia

perinatal juega un papel importante y contribuye al estudio de las complicaciones que se presentan en el recién nacido y de los procedimientos empleados para estabilizar al neonato.

Factores vasodilatadores y factores contráctiles

Fike *et al.* (2002), mencionan que los factores dilatadores y contractiles son producidos por ciertas arterias, pero que la influencia de los dilatadores producidos por el endotelio, predomina sobre los constrictores producidos por el músculo liso. La endotelina es un potente vasoconstrictor que actúa en algunos lechos vasculares y promueve la proliferación muscular, la ET-1 induce la mitogénesis en células de la musculatura lisa de borregas por medio de los receptores ETA y ETB. El aumento de endotelina circulante también se asocia a los desórdenes de la vasculatura pulmonar. Los efectos de la endotelina se producen mediante dos tipos de receptores, ETA y ETB, que se encuentran en las células musculares lisas y son mediadores de la acción vasoconstrictora de la endotelina; en vasos dañados, la ETA es la que predomina. El bosental (bloqueador de ambos receptores de la endotelina) ha demostrado reducir las presiones pulmonares, pero su acción vasodilatadora no es selectiva (Channick *et al.*, 2001). Durante la hipoxia, es posible que la influencia de los dilatadores del endotelio se pierda y de esta forma predispongan a la respuesta contráctil. Otra posibilidad es que la sensibilidad de los factores dilatadores y/o contráctiles dependientes de ciclooxigenasa (COX) se encuentren alterados por la exposición a hipoxia en el periodo inmediato al nacimiento. Por tales motivos, estas posibilidades deben ser investigadas (Fike *et al.*, 2002). Fike y Kaplowitz (1986), observaron que la dilatación provocada por Acetil-colina (ACh), es débil en pulmones de lechones expuestos a un proceso de hipoxia durante algún momento en los primeros 3 días post-nacimiento. Aún no queda claro el por qué ocurre esto, pero una posibilidad es que la cantidad de vasodilatadores liberados normalmente en respuesta a la

estimulación con ACh, se encuentra disminuida en este tipo de animales (Le Cras y McMurtry, 2001).

La alteración en la producción tanto de metabolitos vasoconstrictores del ácido araquidónico como de vasodilatadores, ha sido relacionada con la patogénesis de hipertensión pulmonar en recién nacidos y en adultos de diferentes especies (Shaul *et al.*, 1991; Tuder *et al.*, 1999). Fike *et al.* (2002), realizaron estudios para evaluar específicamente la vía del metabolismo del ácido araquidónico por una enzima ciclooxigenasa (COX), basado en evidencias previas que sugieren que el tromboxano, un metabolito vasoconstrictor de COX, está involucrado en la hipertensión pulmonar, resultado de una asfixia breve en los lechones recién nacidos. Los hallazgos de Fike *et al.* (2002), indican que una sustancia COX dependiente, un factor de contracción derivado de la pared vascular, muy probablemente el tromboxano, es responsable al menos en parte de las respuestas vasculares pulmonares anormales a la acetilcolina (ACh) que se desarrollan cuando los lechones recién nacidos están expuestos a una asfixia breve. Estos hallazgos poseen implicaciones importantes para la patogénesis de la hipoxia inducida en los recién nacidos con hipertensión pulmonar (Sachinidis *et al.*, 1995).

En otro estudio, los autores encontraron que los niveles de COX - 1 y COX - 2, fueron afectados en forma distinta por las exposiciones *in vivo* a periodos cortos de hipoxia. Una regulación diferente del COX - 1 y del COX - 2, por estímulos fisiológicos tales como el estrés oxidativo (“*shear*”), también ha sido descrito previamente (McCormick *et al.*, 2000). Pudiera ser que el cambio en el estrés oxidativo que se presenta en la circulación pulmonar con la hipoxia *in vivo*, y la no disminución de la tensión del oxígeno por sí misma, sustentan el efecto diferenciador en las proporciones de las dos isoformas COX, y quizás en las dos vías sintasas que se encontraron en el nivel de resistencia de las arterias pulmonares de los lechones (Fike *et al.*, 2003). Las diferencias entre especies y entre los niveles de maduración, son posibles fuentes de las diferencias

encontradas. También vale la pena comentar que se ha mostrado que el efecto en la producción del metabolito de COX, varía tanto con el grado, como con la duración de la exposición a la hipoxia (Farber y Barnett, 1991). Es importante notar que las rutas sin COX del metabolismo del ácido araquidónico, también pueden ser alteradas en la hipertensión pulmonar. Los descubrimientos de Fike *et al.* (2003), mencionan que la inhibición de COX no suprime por completo las respuestas inducidas por el ácido araquidónico en las arterias de animales testigo o hipoxia, y sugieren que otras rutas del ácido araquidónico, tales como ácido hidroxieicosatetraenoico (Zhu *et al.*, 2000), podrían contribuir a la regulación del tono vascular pulmonar en los recién nacidos. Los hallazgos de Fike *et al.* (2003) sugieren que la baja producción de dilatadores dependientes de COX, en combinación con una alta producción de constrictores dependientes de COX, alteran el balance de metabolitos vasoactivos del ácido araquidónico producidos por el nivel de resistencia de las arterias pulmonares; además, se deben considerar las diferencias entre especies a la hora de evaluar los mecanismos subyacentes a la hipertensión pulmonar, ya que las arterias pulmonares de los porcinos son más propensos a producir constrictores a partir de las prostaglandinas comparados con otras especies (Lawrence *et al.*, 1998). Además de este efecto vasoconstrictor, el tromboxano también es un mitógeno celular del músculo liso (Sachinidis *et al.*, 1995).

Fármacos con efecto tocolítico o bloqueadores de calcio

Los tocolíticos utilizados en la práctica clínica pueden ser agrupados dentro de cinco categorías, llamadas: betamiméticos, bloqueadores de los canales de calcio, sulfato de manganeso, agentes anti-inflamatorios no esteroideos y atosiban (antagonista de los receptores para OT). De acuerdo con Tan *et al.* (2006), una de las evidencias más importantes en cuanto al uso de tocolíticos es que estos no estuvieron asociados con tasas significativamente reducidas de muerte perinatal,

el síndrome de sufrimiento respiratorio (SSR), hemorragia intraventricular y necrosis enterocolítica. Por otro lado, los betamiméticos incrementan el riesgo de edema pulmonar, arritmia cardíaca e hipocalcemia. Es improbable que los beneficios de los agentes tocolíticos en la prolongación de la gestación por 24 a 48 horas, sean el de mejorar los resultados neonatales en términos de maduración física.

Los nacidos pre-término poseen una alta incidencia y severidad de sangrado intracraneal así como los nacidos con complicaciones respiratorias (Levene *et al.*, 1982; Low *et al.*, 1986). Los agentes tocolíticos beta-simpatomiméticos incrementan el flujo sanguíneo aórtico y el gasto cardíaco fetal y un incremento en la presión sanguínea sistólica, desencadenando el aumento del flujo sanguíneo cerebral en el feto y favoreciendo la incidencia de hemorragias intracraneales en encéfalos de fetos inmaduros (Groome *et al.*, 1992). Papatsonis *et al.* (2000), señalan que la incidencia total de hemorragias y sangrado intracraneales fueron disminuidas significativamente con el uso de nifedipina, después de la corrección del momento de nacimiento y días de gestación. El uso de agentes beta-miméticos en otros estudios ha resultado en un incremento significativo de sangrado intracraneal (Groome *et al.*, 1992). Sin embargo, tales asociaciones significativas entre agentes beta-miméticos y la incidencia de hemorragia intracraneal, no han sido observadas en otros estudios (Levene *et al.*, 1982).

Papatsonis *et al.* (1997), demostraron que la administración de nifedipina está asociada con un considerable aplazamiento de los nacimientos. La elevada eficacia tocolítica de nifedipina, también está asociada con una disminución en la incidencia de morbilidad neonatal, síndrome de distrés respiratorio (SDR), hemorragia intracraneal e ictericia neonatal. En otros estudios realizados con modelos animales, la nifedipina no se ha asociado a valores bajos de pH de arteria umbilical o bajas calificaciones en la escala de Apgar (Harake *et al.*, 1987). Estos resultados apoyan las investigaciones de Papatsonis *et al.* (2000), respecto al uso

de nifedipina como un agente tocolítico seguro y efectivo en el tratamiento del parto pre-término.

Los antagonistas de los canales de calcio han sido usados como agente tocolítico. Estos agentes actúan para inhibir el flujo de los iones de calcio a través de la membrana celular y por consiguiente disminuyen el tono en la vasculatura del músculo liso. Es probable que el mecanismo por el cual la nifedipina logra una reducción en la tasa del SSR, sea mediante la prolongación de la gestación, de manera tal que las intervenciones, como la administración de corticosteroides prenatales, conocidos por reducir el SSR, tengan la oportunidad de ser efectivamente implementadas. Otro mecanismo plausible está basado en los datos obtenidos en los humanos adultos, los cuales muestran un incremento de cinco años en la sobrevivencia de pacientes con hipertensión pulmonar primaria a los que se les administraron bloqueadores de canales de calcio. Estos pacientes respondieron a una dosis alta con una reducción en la presión arteria pulmonar y en la resistencia vascular pulmonar (RVP) (Rich *et al.*, 1992). Estos hallazgos condujeron a la teoría de que el SSR neonatal, también podría ser reducido por el efecto directo que la nifedipina tiene en el mejoramiento de la perfusión pulmonar neonatal (Papatonis *et al.*, 1997; 2000). A pesar de que se ha mostrado que la nifedipina tiene un resultado neonatal más favorable y una mejor prolongación de la gestación, no está permitida para su utilización para la tocólisis y hay preocupaciones sobre el riesgo teórico que su uso representa para la circulación placentar y fetal (Blea *et al.*, 1997). Adicionalmente no existe un consenso sobre la dosis, la ruta y la presentación (formulación y administración) de la nifedipina para un régimen tocolítico (Tan *et al.*, 2006).

Por su parte, el verapamil (bloqueador de los canales de calcio) tiene un efecto vasodilatador en fetos y favorece la aportación de oxígeno al cerebro cuando éste es administrado a la madre. También se ha observado que los fetos presentan un incremento en la resistencia de las arterias cerebrales mediales, la velocidad diastólica es ausente y el flujo diastólico es inverso (Ortega *et al.*, 1993;

Ortega *et al.*, 1995). Recientemente se ha señalado que la administración de verapamil en mujeres gestantes durante cuatro semanas, causa una disminución de los niveles de lactato y que este efecto está relacionado con un posible incremento del flujo sanguíneo hacia el cerebro, provocado por la acción vasodilatadora de este antagonista del calcio (Dubiel *et al.*, 2002). Este efecto podría minimizar la redistribución del flujo sanguíneo al corazón, hígado, adrenales y otros órganos, observada durante la asfixia perinatal. El retorno al flujo sanguíneo normal puede incrementar la concentración de oxígeno en el cerebro y regresar a la cascada aeróbica de oxidación de la glucosa, minimizando la producción de lactato en el encéfalo del feto (Dubiel *et al.*, 2002).

El sulfato de magnesio puede disminuir la actividad uterina aunque se desconocen las bases para esta acción tocolítica. Un mecanismo posible es que el magnesio compite con el calcio para ingresar a las células miometriales a través de los canales dependientes de voltaje, sin embargo en la actualidad no se debe recomendar ni permitir la utilización del sulfato de magnesio para el manejo de la labor pre-término. Por otro lado, el uso del beta-agonista, atosiban e indometacina estuvo asociado con la reducción significativa de problemas en el parto, dentro de las siguientes 24, 48 h y hasta 7 días. El uso de agentes tocolíticos debe ser individualizado y basado en las condiciones maternas, los efectos secundarios potenciales y la edad de gestación (Tan *et al.*, 2006).

El CV, es un fármaco uterotónico derivado de la papaverina (Phillipp y Justus, 1992) que ejerce acción vasodilatadora, actúa directamente sobre el tejido uterino y musculatura cervical, y no posee actividad neurotrópica. Este fármaco actúa en las células miometriales al evitar el paso de iones potasio, a través de la membrana por el incremento en el potencial y disminución del tono (EAEMP, 1999). Los iones de Na^+ y K^+ juegan un rol muy importante en el mantenimiento del reposo del potencial de membrana, y el retorno en la activación de los canales de K^+ inhibe la actividad de las células miometriales, de tal manera que su bloqueo

conduce a la despolarización y por lo tanto puede llevarse a cabo la contracción (Cunningham, 1997).

La bomba Na^+ , K^+ "o" ATPasa de Na^+ , K^+ acopla energía de la hidrólisis con el movimiento de tres Na^+ hacia fuera de la célula y dos K^+ hacia el interior de la misma. Como resultado mantiene una concentración elevada de Na^+ fuera de la membrana celular y una concentración baja en su interior, mientras que la concentración de K^+ se eleva adentro y desciende fuera de la célula. La membrana en reposo es mucho más permeable a los iones K^+ que a los de Na^+ . En consecuencia los cationes de K^+ se difunden hacia fuera de la célula a través de canales sin compuerta, siguiendo el gradiente de concentración, hasta que el potencial eléctrico de membrana resultante llegue a un equilibrio con la fuerza de empuje del gradiente de concentración del K^+ . Esto contribuye aún más al aumento inmediato de las cargas positivas por fuera de la membrana de tal manera que incrementa el potencial de la membrana celular y disminuye el tono. Debido a que la membrana en reposo es casi por completo debido a los iones de Na^+ , el Na^+ no puede difundirse de regreso al interior de la célula una vez que se bombea fuera de ella, aun cuando los gradientes tanto eléctricos como de concentración para el Na^+ podrían empujar los iones de Na^+ de regreso hacia el interior de la célula si los canales de Na^+ en la membrana en reposo estuvieran abiertos (Cunningham, 1997). Por su parte los canales de Na^+ dependientes de voltaje regulan el incremento en la entrada de Na^+ originando una despolarización inicial del potencial de acción en muchas células incluyendo las células miométriales. A medida que el potencial de acción llega a la membrana, la onda de despolarización abre las compuertas de los canales de Ca^{++} dependientes del voltaje y, en presencia de Ca^{++} suficiente, este se difunde al interior del citoplasma. De tal manera que los canales de Ca^{++} también juegan un papel importante en la regulación de la disponibilidad de Ca^{++} para la fuerza contráctil y el incremento de la fase contráctil de las células miométriales. Mientras que el Ca^{++} actúa como activador fundamental (energético), el K^+ actúa como inhibidor

(relajante, estabilizador) (Gimpl y Fahrenholz, 2001; Hertelendy y Zakar, 2004; Pérez y Pérez y Pérez, 2006).

Si la asfixia perinatal persiste, puede causar ruptura vascular y producir hemorragia cerebral, pulmonar y endotelial. En estudios realizados con cerdas al parto, Mota-Rojas *et al.* (2005c), observaron que el grupo tratado con CV disminuyó el intervalo de expulsión entre lechones y la duración del parto. Además, las contracciones uterinas y su frecuencia fueron menores al grupo testigo, y hubo una menor cantidad de cordones umbilicales rotos y hemorrágicos (Mota-Rojas *et al.*, 2006b).

Los agentes tocolíticos más populares son los medicamentos tales como beta-agonista, atosiban y bloqueadores de canales de calcio. Aún no ha surgido el agente tocolítico de elección que podría mejorar los resultados neonatales sin efectos secundarios al neonato o a la madre (Tan *et al.*, 2006).

Vasodilatadores pulmonares intravenosos no selectivos

La circulación pulmonar en el recién nacido depende de cambios hemodinámicos rápidos y de respuestas vasoactivas reguladas a nivel molecular y bioquímico, que son característicos del periodo neonatal (Aschner *et al.*, 1999). La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) contribuye significativamente al aumento de la morbilidad y mortalidad neonatales. Es un síndrome clínico asociado con diversas enfermedades cardiopulmonares, incluyendo la asfixia durante el parto, aspiración de meconio y SDR (Larrue *et al.*, 2005). El entendimiento fisiológico de la circulación neonatal transitoria y de la regulación del flujo sanguíneo pulmonar, son la base del tratamiento de la HPPRN.

En la actualidad, las terapias para HPPRN incluyen la ventilación con grandes cantidades de oxígeno, la inducción de alcalosis y el uso de vasodilatadores. Los vasodilatadores están clasificados como no-selectivos y selectivos. Los no-

selectivos (p.e. tolazolina) son no específicos y pueden causar vasodilatación pulmonar y/o sistémica. La tolazolina fue uno de los vasodilatadores más utilizados y se ha demostrado que incrementa la tensión de oxígeno. Sin embargo, su uso no ha sido controlado, por lo que se espera que su manufactura cese pronto. Otros vasodilatadores comúnmente utilizados son el nitroprusiato de sodio, la PG_{I_2} , el fentanilo, el isoproterenol y la clorpromazina. Todos ellos, han sido administrados de forma IV e intratraqueal en neonatos con HPPRN (Goetzman *et al.*, 1976), pero desafortunadamente estos agentes disminuyen la RVP y la RVS, por lo tanto son asociados frecuentemente con hipotensión sistémica (Alonso-Spilsbury *et al.*, 2005).

Las limitaciones y peligros de los vasodilatadores intravenosos con efecto sistémico, radican en que estas drogas causan hipotensión sistémica e inducen estimulación simpática refleja a nivel pulmonar causando vasoconstricción pulmonar, resultando en la exacerbación de la hipertensión arterial pulmonar. La hipotensión sistémica disminuye la contractilidad ventricular derecha secundaria a la disminución en la presión de perfusión coronaria (Villanueva-García y Mota-Rojas, 2006).

Algunas de las drogas tienen efectos inotrópicos negativos al actuar bloqueando los canales del calcio. Idealmente si se tienen otros vasodilatadores pulmonares selectivos no se deben usar: tolazolina, hidralazina, isoproterenol y nifedipina (Abman, 1999; Abman, 2007).

Vasodilatadores pulmonares selectivos

La elección de vasodilatadores pulmonares selectivos que no causen hipotensión arterial sistémica es importante debido a que el efecto final en los pacientes es la relación entre la RVP y RVS (Cuadro 1).

En la actualidad se considera que el mejor vasodilatador pulmonar selectivo es el óxido nítrico (ON). Cuando la molécula de ON alcanza el torrente sanguíneo es neutralizada por la hemoglobina, impidiendo la aparición de hipotensión sistémica.

El ON se produce en las células endoteliales a partir del aminoácido L-arginina y por la acción de una enzima, la sintetasa del ON, se convierte en ON y citrulina. Actúa estimulando la guanilato ciclasa, transformando el guanosín trifosfato (GTP) en guanosín monofosfato cíclico (GMPc), lo que produce vasodilatación pulmonar selectiva (Villanueva-García y Mota-Rojas 2006), ya que ejerce un efecto de relajación en el músculo liso (Michelakis *et al.*, 2002) y a su vez provoca la desfosforilación de cadenas cortas de miosina. La acción relajante de cGMP en músculo liso, se da a través del efecto de un escaso flujo de la enzima protein quinasa G (PKG), resultando en una reducción de los niveles de Ca^{++} intracelulares y una disminución en la sensibilidad de los elementos contráctiles para el Ca^{++} (Khan *et al.*, 2004).

La liberación de ON derivado de endotelio, genera mecanismos locales para la regulación del tono muscular y de la reactividad (Steinhorn *et al.*, 1996). El descubrimiento del ON ha revolucionado el tratamiento de hipertensión pulmonar aguda, ya que produce vasodilatación pulmonar en regiones ventiladas de pulmón (Shekerdemian *et al.*, 2004). El reemplazo terapéutico de ON, revierte al menos parcialmente la elevación en la RVP y mejora la oxigenación de animales recién nacidos con hipertensión pulmonar inducida de forma experimental (Berger *et al.*, 1993; Zayek *et al.*, 1993; McQueston *et al.*, 1995) y en algunos neonatos humanos con HPPRN (Kinsella *et al.*, 1997; Roberts *et al.*, 1997). Sin embargo, no todos los neonatos responden de manera favorable a la inhalación de ON. Los neonatos con enfermedad de parénquima pulmonar o con anomalías vasculares estructurales, son menos capaces de responder favorablemente. Por lo cual son necesarias nuevas aproximaciones para el tratamiento de HPPRN y otros desórdenes en el recién nacido.

El ON inhalado (iON), ya ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de los EEUU para uso clínico en la HPPRN. La dosis es de 10 a 40 partes por millón (ppm) y depende del peso, edad gestacional, respuesta inicial y gravedad del paciente. Una vez que la presión arterial pulmonar equivale a la mitad de la sistémica, y la frecuencia inhalada de oxígeno (FiO_2) en el ventilador está entre 45 y 55 %, el paciente está estable hemodinámicamente y su oxigenación deja de ser lábil. La administración de iON debe entonces disminuir lenta y gradualmente hasta alcanzar las 5 ppm coincidiendo con el destete del paciente recién nacido (en bebés). Es importante recordar que dosis elevadas resultan en el incremento de la producción de metahemoglobina y N_2O_2 , así como una disminución del FiO_2 que llega al paciente. El tratamiento actual consiste en una baja cantidad de ppm de iON, en un pulmón adecuadamente reclutado. En caso de una respuesta positiva se debe mantener la administración por no menos de 24 h. debido a la posibilidad de volver a presentarse HPPRN e ir disminuyendo progresivamente. Es importante recordar que se debe realizar vigilancia continua de metabolitos tóxicos de ON (Villanueva *et al.*, 2003).

El citrato de sildenafil es inhibidor de la fosfodiesterasa 5, que aumenta el efecto vasodilatador del ON a nivel de músculo liso al evitar la degradación de cGMP (Gobry *et al.*, 2000; Sher, 2002; Khan *et al.*, 2004). El citrato de sildenafil es un vasodilatador pulmonar efectivo en pacientes que sufren de hipertensión pulmonar arterial, hipertensión pulmonar trombo-embólica e hipertensión pulmonar severa, debido a que disminuye la RVP (Michelakis *et al.*, 2002). Se ha observado que la administración de sildenafil por vía oral, inhibe la hipoxia-inducida en modelos animales que cursaron por un proceso de hipertensión pulmonar crónica (Shekerdemian *et al.*, 2004). Resultados en cobayos revelaron que el sildenafil de 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ suministrado desde el día 35 y hasta el final de la gestación, lo que resultó en un mejor crecimiento del feto y en una mejor tolerancia a la asfixia intra-parto inducida, en comparación con el sildenafil de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$; ambos tratamientos dieron mejores resultados fetales comparados con los testigo. No hubo evidencia

de malformaciones en los lechones nacidos de madres sometidas al tratamiento. Se considera que el citrato de sildenafil, debido a su importante uso como un potente vasodilatador en la farmacología y sus diferentes usos en la investigación, puede representar una alternativa viable en los modelos de los animales neonatos de madres tratadas en el último tercio de la gestación.

Cuadro 1. Vasodilatadores pulmonares selectivos más utilizados en HPPRN.

Vasodilatador	Tratamiento	Efectos Farmacológicos
Prostaciclina (Flolan) PGI	0.01 a 0.02 mcg/kg/min incrementándose cada 30 minutos hasta alcanzar el efecto deseado. Su vida media es de dos a tres minutos.	Aumenta los niveles de adenosin monofosfato cíclico (cAMP). Después de una exposición prolongada se pueden presentar efectos secundarios indeseables como hipotensión arterial sistémica. En aerosol es un vasodilatador selectivo pulmonar muy efectivo.
Adenosina	50 mcg/kg/min que se van incrementando cada 2 minutos hasta que se alcanza el efecto deseado o que se provoquen efectos colaterales.	Aumenta los niveles de cAMP.
Dazmegrel	10mg/kg en sepsis por estreptococo del grupo B. Hay estudios que muestran en esta situación en particular un beneficio.	Inhibidor de los leucotrienos.
Prostaglandina E1	0.05 mcg/kg/min a 0.4 mcg/kg/min.	Aumenta el AMPc. Indicada en aquellos pacientes con hipertensión arterial pulmonar en la cual el conducto está cerrado.
Óxido nítrico	10 a 40 ppm, dependiendo del peso, edad gestacional, respuesta inicial y gravedad del paciente. Disminuir lenta y gradualmente hasta alcanzar 5 ppm. En caso de respuesta se debe mantener la administración por no menos de 24 horas.	Potente vasodilatador pulmonar selectivo, su uso es limitado debido a su vida media relativamente corta. A mayor dosis usada mayor producción de metahemoglobina, N ₂ O ₂ y menor la FiO ₂ que le llega al paciente. Se debe realizar vigilancia continua de metabolitos tóxicos de ON.
Citrato de sildenafil (Viagra®):	500 µg/kg administrada del día 35 al final de la gestación en cobayas.	Incrementa el crecimiento fetal y mejora la tolerancia a la asfixia intraparto mejorando los resultados. Estimula la producción endógena de ON*.
Sulfato de magnesio	Dosis de impregnación de 200 mg/kg/dosis, mantenimiento de 1 mg/kg/hora, para mantener niveles séricos de magnesio en 5 - 6 mmol/L y tensión arterial sistémica.	Se ha reportado que a la dosis de impregnación señalada, se contrarresta la vasoconstricción pulmonar en animales de experimentación y neonatos.

Adaptado de Villanueva-García y Mota-Rojas (2006). *El sildenafil se perfila como una opción terapéutica para la HPPRN, tanto en monoterapia (lo que podría ser una alternativa para centros sin disponibilidad de iON), como asociado al iON, con el que ejerce efectos sinérgicos. Sin embargo, la escasa experiencia existente y la necesidad de ensayos clínicos diseñados adecuadamente, son fundamentales antes de recomendar su uso generalizado (Rite-García *et al.*, 1999; Lepore *et al.*, 2002; Michelakis *et al.*, 2002; Shekerdemian *et al.*, 2002; Carroll y Dhillon, 2003).

Uso combinado de óxido nítrico+sildenafil

Una alternativa novedosa como alternativa a las terapias costosas, es la administración combinada de sildenafil oral y iON. Éstos actúan sinérgicamente causando una potente vasodilatación pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar arterial e hipertensión pulmonar tromboembólica (Michelakis *et al.*, 2002). Así mismo, se ha observado que el citrato de sildenafil también produce importantes efectos colaterales sistémicos en humanos y animales al combinar su uso con nitratos. En un experimento se co-administraron ON y sildenafil, observando hipotensión en humanos que habían recibido ON previo a la administración de sildenafil (Wareing *et al.*, 2005). Por otro lado, en un estudio realizado con animales que habían sido tratados con ON y 1 mg/kg de sildenafil, se observaron fallas en la presión sanguínea, hipotensión y una correspondiente disminución en el sistema de resistencia vascular. La respuesta de vasodilatación fue más marcada en pacientes que recibieron sildenafil, comparada con la administración de iON (Shekerdemian *et al.*, 2004).

Implicaciones en el uso de fármacos de efecto vasodilatador

La aplicación de fármacos con efecto vasodilatador y sus diferentes usos en investigaciones biomédicas en modelos animales de recién nacidos, son de vital importancia ya que representan alternativas viables enfocadas a la reducción de la mortalidad neonatal y mejora del desempeño postnatal. Los beneficios de los agentes tocolíticos respecto al incremento de la duración de la gestación al parecer, no se relacionan con el mejoramiento de las respuestas neonatales en términos de maduración física. Sin embargo, es de suma importancia optimizar estas “horas doradas” *in utero* mediante una transferencia de la madre a un centro especializado, así como con la administración de corticosteroides antenatales a la madre. El uso de agentes tocolíticos debe realizarse de manera individualizada y

basarse en las condiciones maternas, los efectos secundarios potenciales y la etapa de la gestación.

En conclusión, deben ser revisadas algunas terapias utilizadas en bebés; primero deben ser comprobados sus efectos en modelos animales, ya que algunos fármacos no están permitidos o recomendados en algunos países, debido a que se desconocen los riesgos o beneficios que ejercen sobre la circulación fetal y placentaria. Además de que en algunos fármacos no existe consenso alguno con respecto a la dosis, ruta o formulaciones. Debemos recordar que las diferencias entre especies deben ser consideradas siempre y en especial cuando sean evaluados mecanismos involucrados en problemas de asfixia perinatal y sus consecuencias neonatales.

IV. Hipótesis

El clorhidrato de vetrabutín disminuye el número de fetos con distrés (sufrimiento fetal agudo) y reduce las alteraciones en el comportamiento hemodinámico útero-placenta-cordón umbilical.

El clorhidrato de vetrabutín al favorecer el patrón de contracciones uterinas y ofrecer un mayor aporte de oxígeno y glucosa, resulta en mayor tolerancia a la asfixia reduciendo las alteraciones neurológicas y consecuencias en el estado ácido-base reflejadas en la escala de vitalidad neonatal.

V. Objetivos

Objetivo general

El objetivo general del estudio, fue valorar el efecto de la aplicación de 1.66 mg kg⁻¹ PV de clorhidrato de vetrabutín, en la actividad uterina de la cerda al parto y sus consecuencias sobre el neonato porcino con evidencia de distrés fetal.

Objetivos específicos

Evaluar la eficacia de un uterotónico de efecto vasodilatador aplicado durante la fase de expulsión fetal en la actividad uterina en cerdas.

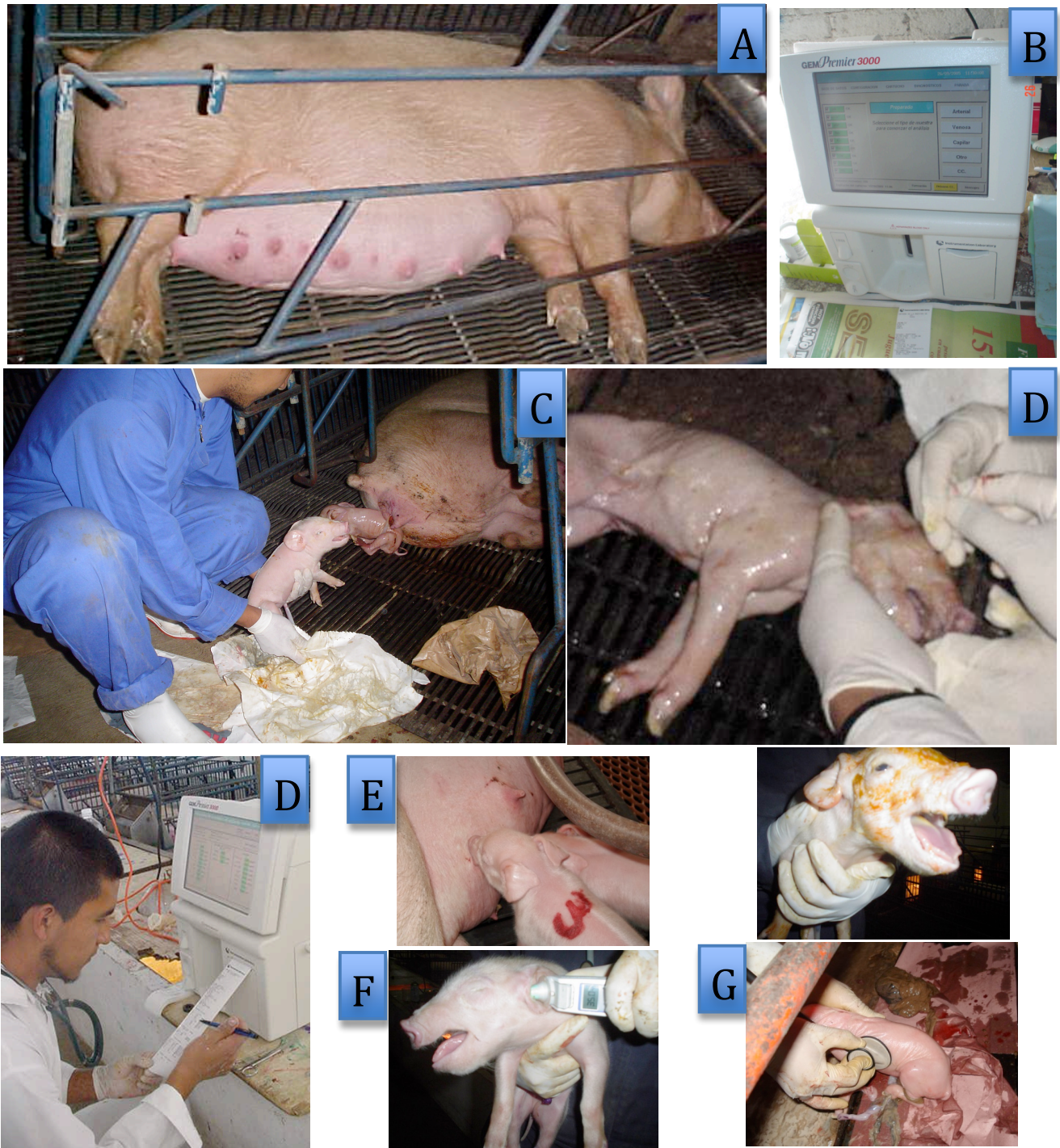
Valorar el efecto de la aplicación de 1 ml/60 kg PV de clorhidrato de vetrabutín en cerdas al parto, sobre alteraciones neurológicas del neonato porcino con evidencia de distrés fetal.

Conocer el efecto de la aplicación de clorhidrato de vetrabutín en cerdas con eutocia y distocia, sobre el estado ácido-base e intercambio de gases sanguíneos de los lechones al nacimiento.

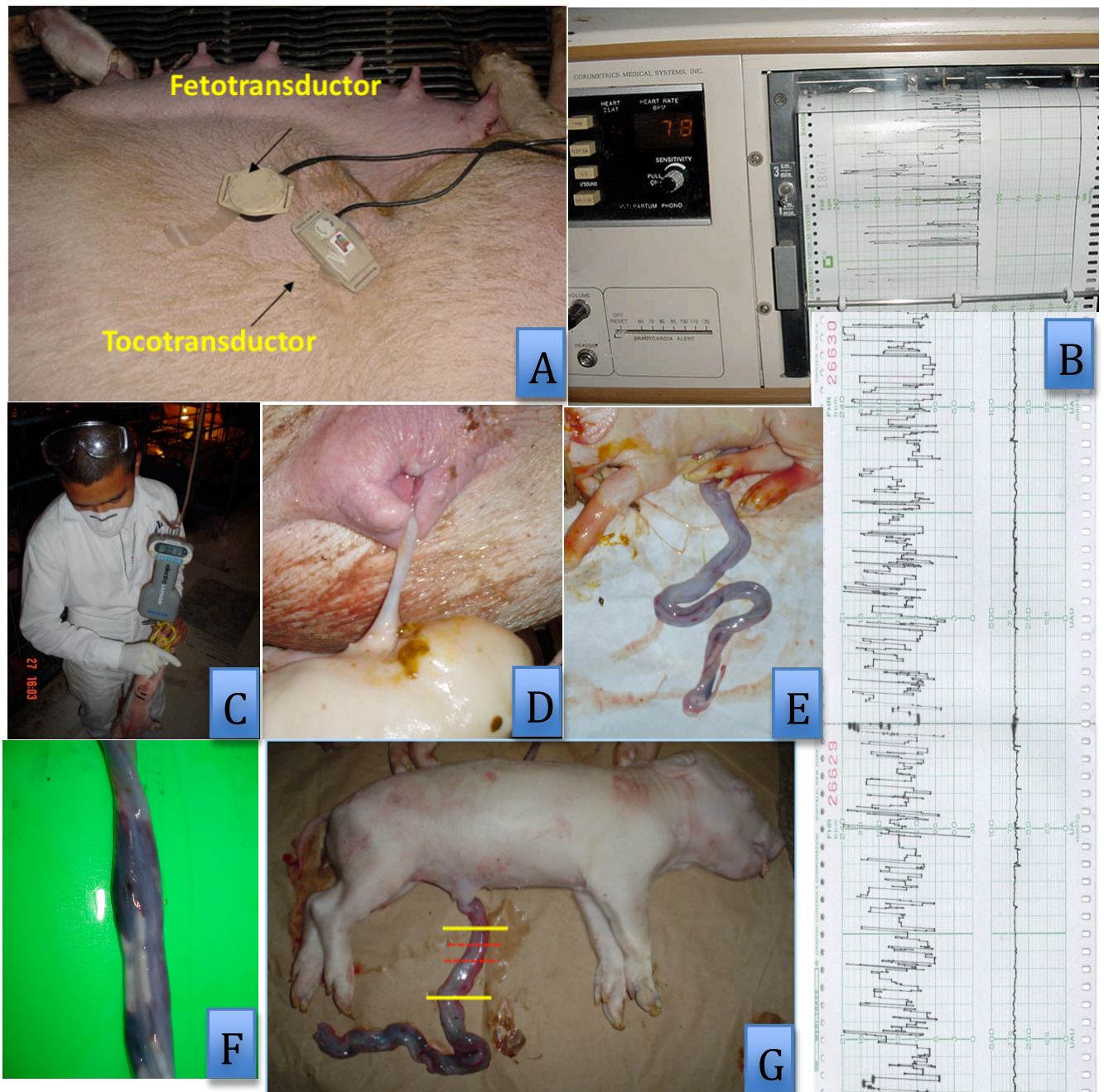
Caracterizar los cambios morfológicos y circulatorios de cordones umbilicales de lechones nacidos con evidencia de asfixia, cuando fue utilizado clorhidrato de vetrabutín en cerdas al parto.

VI. Material y Métodos

Para dar cumplimiento al objetivo general y específicos, el estudio fue dividido en las siguientes fases experimentales: Exp I. “El uso de clorhidrato de vetrabutín (CV) en la distocia, minimiza las secuelas hemodinámicas del lechón”, para lo cual se hizo empleo de un equipo de gasometría de 3ra generación; Exp II. “Actividad uterina y monitoreo electrónico fetal en cerdas tratadas con CV al parto”, para lo cual se empleó un cardiotocógrafo electrónico digital, por medio del cual fue realizado el registro de la actividad uterina y permitió monitorear las condiciones intrauterinas de los lechones; y Exp III. “Caracterización del cordón umbilical en lechones recién nacidos, de acuerdo a su vitalidad”, en el que muestras de cordones umbilicales fueron procesadas con técnicas de rutina en el Laboratorio de Histopatología del Instituto Nacional de Pediatría. Estos resultados contribuirán al entendimiento de los procesos de adaptación del lechón recién nacido, el intercambio de gases, perfil metabólico y manejo farmacológico del parto en cerdas, cuando es utilizado un uterotónico con efecto vasodilatador.



Diaporama Material y Métodos 1. De izquierda a derecha y de arriba hacia abajo. Monitoreo de cerdas al momento del parto (A), Equipo de gasometría portátil (B), atención de lechones al nacimiento (C), toma de muestra sanguínea para su análisis en el gasómetro (D), primer contacto con la teta materna (E), toma de temperatura ótica (F) y monitoreo de FC al nacimiento para escala de vitalidad neonatal (G).



Diaporama Material y Métodos 2. De izquierda a derecha y de arriba hacia abajo. Monitoreo de la actividad uterina en cerdas al parto (A), equipo de monitoreo electrónico fetal (B), pesaje de lechones al nacimiento (C), cordón adherido (D), cordón roto y edematoso (E), cordón umbilical congestionado y hemorrágico (F), sección del cordón umbilical para histopatología (G).

Exp I. El uso de clorhidrato de vetrabutín en la distocia, minimiza las secuelas hemodinámicas del lechón

Cerdas

El estudio fue realizado en una granja comercial porcina localizada en el Estado de México, con un flujo de producción de 50 partos por semana. Una semana antes de la fecha probable de parto, las cerdas fueron llevadas a las naves de maternidad y alojadas en jaulas individuales con pisos enrejillados. Los partos fueron inducidos con 10 mg (IM) de prostaglandinas (Dinoprost Tromethamine, Lutalyse®; Pharmacia & Upjohn, México D.F., México), 24 horas previas a la fecha probable de parto. El monitoreo de los nacimientos comenzó 12 horas después de la inyección. Las naves de maternidad donde se llevaron a cabo los partos cuentan con sistema de ventilación electrónica, iluminación natural y artificial, temperatura ambiente promedio de 26 °C, humedad relativa de 60 %, iluminación 39.8 candelas (Fc. - 200) y velocidad del viento igual a 0.

Durante el parto se atendió tanto a las cerdas como a los lechones al momento de su nacimiento. No obstante, la intervención veterinaria fue mantenida al mínimo con el propósito de registrar los datos bajo las condiciones más naturales posibles. Fueron incluidas 80 cerdas Yorkshire x Landrace multíparas (2ª - 4ª gestación) y distribuidas en dos grupos (eutocia y distocia materno-fetal), a su vez, cada grupo fue subdividido en tratamiento y testigo resultando cuatro grupos de 20 animales cada uno. Los grupos 1 y 2 estuvieron formados sólo por cerdas con eutocia, y los grupos 3 y 4 fueron integrados por cerdas con distocia materno-fetal. Las cerdas de los grupos 1 y 3 recibieron una inyección de 1 ml solución salina por cada 60 kg de PV (grupos testigo), en tanto que las cerdas de los grupos 2 y 4 recibieron una inyección de CV (tratamiento). La dosis de CV consistió en una inyección de 1.66 mg de CV por cada kg de PV (equivalente a 1 ml / 60 kg PV) aplicada por vía IM en el músculo cleidocefálico en la tabla del

cuello. De acuerdo a estudios previos (González-Lozano, 2009b), se consideró distocia materno-fetal cuando al menos uno de los primeros cuatro lechones expulsados nació muerto intra-parto como consecuencia de “sufrimiento fetal agudo” (SFA) o presento SFA. Además de que las hembras en los grupos de distocia presentaron contracciones uterinas de 30 mm/Hg o más, comparado con < 30 mm/Hg de las cerdas con eutocia, y posterior a ello, atonía uterina durante por lo menos 40 min. El parto fue asistido cuando el intervalo entre lechones fue mayor a 40 min.

Lechones

Para cada uno de los partos se registraron el tamaño de camada, el número de lechones nacidos vivos y el número de muertos intra-parto (MIP). Los fetos muertos se clasificaron como muertos ante-parto o intra-parto, de acuerdo al examen *post-mortem* que fue realizado en los primeros 20 min. El propósito fue efectuar la descripción de la patología macroscópica lo más pronto posible y evitar la posibilidad de cambios *post-mortem* que pudieran alterar la fidelidad de los datos. Para ello se siguieron protocolos establecidos (Randall, 1972a; Mota-Rojas, 2005; Mota-Rojas *et al.*, 2005a). En el estudio sólo fueron incluidos los lechones neonatos nacidos a término. Durante el proceso de parto se registró la FCF por medio de un cardiotocógrafo electrónico digital (Fetal Monitor Medical Systems Inc., USA). El criterio para considerar bradicardia, fue cuando la FCF basal era menor a 120 latidos por minuto, y taquicardia, cuando la FCF basal era mayor a 160 latidos por minuto (Mota-Rojas *et al.*, 2005d). Para corroborar el grado de asfixia que experimentaron los fetos *in utero*, fueron identificadas las desaceleraciones de la FCF o SFA, atribuidos a la oclusión transitoria de los vasos umbilicales por el útero contraído como se ha descrito previamente (Mota-Rojas, 2005ab). Los lechones con SFA, fueron considerados como aquellos recién nacidos que de acuerdo con el monitoreo electrónico fetal, cursaron por un

proceso de asfixia *in utero* y sobrevivieron. Además de este criterio, los lechones con SFA debieron presentar todos los indicadores que a continuación se mencionan: algún grado de tinción de meconio en piel, hiperglucemia (glucosa > 110 mg/dL) (Herpin *et al.*, 1996) o hipoglucemia (glucosa < 50 mg/dL) (Mota-Rojas *et al.*, 2007a), daño severo del cordón umbilical (edema, congestión o hemorragia), lactato > 79 mg/dL (lactoacidemia), pCO₂ > 108 mmHg (hipercapnia), acidemia (pH sanguíneo < 7.2) y baja calificación en la escala de viabilidad neonatal (< 6) (Orozco-Gregorio *et al.*, 2006; 2008). Los demás lechones nacidos fueron considerados como nacimientos normales. La calificación de viabilidad neonatal en los lechones fue obtenida de acuerdo con la escala descrita por Zaleski y Hacker (1993) y modificada por Mota-Rojas *et al.* (2005d). Además de la escala, también se registró el periodo (min) al primer contacto con la teta (PCT).

Durante el primer minuto de vida del neonato se estimó la temperatura corporal por medio de un termómetro óptico infrarrojo aplicado a la membrana timpánica (ThermoScan Braun GmbH, Kronberg, Germany). Posteriormente, y todavía dentro del primer minuto de vida, se obtuvieron muestras de 1 ml de sangre de la vena cava anterior. A continuación, los lechones fueron pesados en una báscula digital (Salter Weight-Tronix Ltd., West Bromwich, United Kingdom). Una vez terminada esta manipulación, los lechones fueron recolocados en la región caudal de la cerda, cerca de la vulva. La latencia (min) hasta pararse sobre sus cuatro miembros y la latencia (min) al primer contacto con la teta fueron registrados a partir del momento en que los lechones fueron recolocados. De acuerdo con los cambios circulatorios, los cordones umbilicales se clasificaron como adheridos (CUA) o rotos (CUR). A su vez, fueron clasificados como edematosos, congestionados o hemorrágicos (Mota-Rojas *et al.*, 2002b).

Valoración del estado ácido-base de lechones al nacimiento. Las muestras sanguíneas fueron transferidas a tubos capilares de 150 µL que contenían heparina de litio para impedir la modificación de los valores de gases sanguíneos y fueron procesadas inmediatamente después de la toma de la muestra para la

obtención de los valores de hematocrito (%), glucosa (mg/dL), niveles de lactato (mg/dL), electrolitos [Na^+ , K^+ y Ca^{++} (mmol/L)], y presión parcial de dióxido de carbono [pCO_2 (mmHg)] y oxígeno [pO_2 (mmHg)], por medio de un analizador de gases y electrolitos en sangre (GEM Premier 3000, Instrumentation Laboratory Diagnostics, USA e Italia).

Principios del equipo utilizado para el análisis de las muestras (GEM® Premier 3000, Manual del Operador • Rev. 0 • No. de Parte 24001379, 2001): El componente central del cartucho del equipo utilizado es una tarjeta del sensor que permite un volumen bajo de gas comprimido en una cámara en la que se presenta la muestra de sangre a los sensores. Los sensores de pH, pCO_2 , pO_2 , Na^+ , K^+ , Ca^{++} , glucosa, lactato y Hct, junto con el electrodo de referencia, son partes integrales de dicha cámara, con membranas químicamente sensibles unidas al cuerpo de la cámara. Los sensores individuales excepto por los de hematocrito y referencia, están formados de capas (películas) de polímeros unidas al sustrato. Un contacto metálico en cada sensor emerge a la superficie del sustrato para formar una interfase eléctrica con el instrumento.

Hematocrito: El hematocrito se mide con la técnica de conductividad eléctrica que se basa en el principio de que el plasma es más conductivo que los glóbulos sanguíneos, debido a la alta resistencia de las membranas celulares. Por ello, la resistividad de la sangre aumentará a medida que se eleva la concentración de las células. La cámara de electrodos contiene una celda de conductividad miniatura. Al aplicar corriente alterna por esta celda, se puede determinar la resistencia del fluido en ella, con la ley de Ohm. El equipo utiliza el valor de sodio real medido en la muestra sanguínea para calcular el valor del hematocrito.

Glucosa y Lactato: Los sensores de glucosa y lactato son electrodos amperimétricos que están formados por un electrodo de platino, colocado en un potencial negativo respecto de la tarjeta del electrodo de referencia. Para determinar la glucosa o el lactato, se hace una reacción enzimática de glucosa o

lactato con oxígeno en la presencia de oxidasa de glucosa u oxidasa de lactato y la detección del peróxido de hidrógeno resultante con el electrodo de platino. El flujo de la corriente entre el electrodo de platino y el electrodo a tierra es proporcional a la velocidad a la cual las moléculas de hidrógeno se dispersan por el platino y se oxidizan, lo cual, a su vez, es directamente proporcional a la concentración del metabolito (glucosa o lactato). El flujo de la corriente entre el platino y el contraelectrodo es proporcional a la concentración de analitos.

pH y Electrolitos (Na^+ mmol/L, K^+ mmol/L y iCa^{++} mmol/L): Los sensores de pH y electrolitos se basan todos en el principio de los electrodos ioniselectivos, es decir que se puede establecer un potencial eléctrico en toda la membrana que es selectivamente permeable a un ión específico. Estos sensores ioniselectivos cuentan con una base de cloruro de polivinilo (PVC, por sus siglas en inglés), que consiste en un electrodo de referencia interno Ag/AgCl y una capa de sal interna. Sus potenciales se miden comparándolos con la tarjeta del electrodo de referencia. *Si el pH reportaba una excepción, entonces no eran reportados pCO_2 y HCO_3^- . Si el Na^+ reportaba una excepción, entonces no era reportado el Hct.*

Dióxido de Carbono (pCO_2 mmHg): El sensor para pCO_2 se basa en un polímero selectivo de pH como una membrana externa de gas permeable. El sensor cuenta con un electrodo de referencia interno Ag/AgCl y un amortiguador de bicarbonato interno. El pCO_2 en la solución interna alcanza el punto de equilibrio con el pCO_2 de un líquido (por ejemplo, sangre) en contacto con la superficie externa de la membrana. El pH de la solución interna varía con el pCO_2 de acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbach. *Si pCO_2 reportaba una excepción, no era reportado el HCO_3^- .* El potencial generado comparado con el sensor de pH es asociado con el logaritmo del contenido de pCO_2 en la muestra.

Oxígeno (pO_2 mmHg): El sensor de oxígeno es un electrodo amperimétrico que consiste en un pequeño electrodo de platino colocado en un potencial negativo respecto de la tarjeta del electrodo de referencia. Una membrana de gas

permeable protege el platino de contaminación de proteína para una lectura confiable. El flujo de la corriente en la superficie de platino y el contraelectrodo es proporcional a la presión parcial de oxígeno. Si pO₂ reportaba una excepción, entonces no se reportaba en BE.

Análisis estadístico

Para observar el efecto del tipo de parto (eutocia o distocia) y de la aplicación o no de CV sobre las variables hemodinámicas, el peso, la temperatura, glucosa, electrolitos y gases sanguíneos, los datos fueron comparados entre los 4 grupos por medio de un análisis de varianza (ANDEVA), y en caso de existir diferencias significativas, se utilizó la prueba de Tukey para comparación de medias y chi² para lechones nacidos con SFA, nacidos normales, vitalidad, cordones umbilicales y pH. Debido a que los niveles de pH sanguíneo corresponden a unidades logarítmicas, esta información se resumió como medianas (y rangos) y se realizó una prueba de Kruskal-Wallis. El nivel de significancia se estableció en un arreglo de dos colas para todos los análisis ($P < 0.05$). La información recabada se analizó con base en el programa estadístico SAS v. 9.0. (2004). Para todos los grupos, los datos se resumen como medias \pm EE.

Exp II. Actividad uterina y monitoreo electrónico fetal en cerdas tratadas con clorhidrato de vetrabutín al parto.

Población

El estudio fue realizado en una granja comercial porcina localizada en el estado de Hidalgo. La granja maneja un flujo de producción de 50 partos por semana con un sistema todo adentro - todo afuera. Fueron monitoreados 1478 lechones producto de 130 cerdas multíparas (3^a a 5^a gestación) Yorkshire x Landrace. Las cerdas fueron divididas en forma aleatoria a dos grupos de 65 cerdas cada uno.

Durante la fase experimental, las cerdas permanecieron en jaulas para atención del parto, respetando los criterios señalados en la Norma Oficial Mexicana-062-ZOO (NOM-062-ZOO, 1999). Las naves de maternidad donde permanecieron los animales cuentan con sistema de ventilación electrónica, iluminación natural y artificial, temperatura ambiente promedio de 26 °C, humedad relativa de 60 % e iluminación de 39.8 candelas.

Tratamientos

Todos los partos fueron inducidos con prostaglandinas $F_{2\alpha}$ (dinoprost trometamina, Lutalyse® Pharmacia Animal Health & Upjohn, Inc. USA), 24 a 36 horas previas a la fecha probable de parto. El monitoreo de los nacimientos inició 12 horas después de la aplicación de $PGF_{2\alpha}$. Al grupo 1 se le aplicó solución salina fisiológica (G_1 , $n = 65$); al grupo 2, se le aplicó una sola vez clorhidrato de vetrabutín (CV) al inicio del periodo de expulsión fetal (G_2 , $n = 65$). La dosis fue de 100 mg de CV (clorhidrato de vetrabutín, Monzal®; Boehringer Ingelheim Vetmedica Inc.) por cada 60 kg de PV (equivalente a 1 ml/60 kg PV), por vía IM en la tabla del cuello, de acuerdo a estudios previos realizados por Mota-Rojas *et al.* (2005b).

Variables del estudio para lechones al nacimiento y cerdas durante el parto

Para todos los partos se registró el número de lechones nacidos vivos, mientras que los fetos muertos fueron contabilizados y clasificados como muertos ante-parto (Tipo I) o intra-parto (Tipo II), de acuerdo al examen *post-mortem* descrito previamente por Randall (1972a) y Mota-Rojas *et al.* (2005b). También fueron anotados el tamaño de la camada y la duración total de la expulsión. El intervalo de nacimiento entre cada lechón fue calculado al dividir la duración total de la fase de expulsión entre el número de lechones nacidos por parto.

Criterios de exclusión: para el monitoreo electrónico al parto fueron excluidas las cerdas extremadamente nerviosas, obesas, con más de 24 mm. de grasa dorsal al parto determinado por ultrasonido y cerdas de 6 partos en adelante, ya que se dificulta encontrar el foco auscultatorio.

Monitoreo electrónico fetal y uterino durante el parto

Para todas las cerdas incluidas en ambos tratamientos se realizó un monitoreo de la FCF y del patrón de contracciones miométricas durante el parto, desde la expulsión del primero hasta el último lechón, por medio de un cardiotocógrafo (CTG) electrónico digital (Fetal Monitor Medical Systems Inc., USA). Previa colocación del tocotransductor, fue aplicado gel obstétrico (Farmacéuticos Altamirano de México S.A. de C.V., México D.F.) de forma abundante en el abdomen de la cerda; el tocotransductor uterino fue colocado en la base de la región abdominal para el registro del patrón de contracciones uterinas, junto con el fetotransductor para el registro de la frecuencia cardíaca fetal (FCF).

El patrón de las contracciones uterinas, así como la FCF (latidos por minuto) fueron registrados por medio de la impresión de papel térmico, de acuerdo con la información procesada por el tocotransductor, donde cada centímetro de la cardiotocografía representa el registro de 1 minuto. Sobre el impreso, fueron contabilizados por cerda en cada parto: el número de contracciones uterinas (n), la presión intrauterina (mmHg) y la duración de cada contracción, después fueron obtenidos promedios de cada indicador para obtener un solo dato de cada variable por parto y facilitar su análisis.

Para poder establecer los valores de actividad uterina en la cerda, es necesario establecer primero los rangos en partos sin la intervención farmacológica, debido a que esta es la primera vez que es reportado dicho indicador para medicina veterinaria. Dichos datos nos servirán como punto de

comparación con respecto al grupo tratado con CV. Dado a que se cuenta con experiencia previa en el uso de tococardiografía en obstetricia porcina, en este trabajo se planteó a manera de propuesta el empleo de la ecuación utilizada en medicina humana para calcular las “unidades Montevideo”, con la intención de valorar la actividad uterina en cerdas durante el parto. De esta manera se obtuvo una mejor apreciación de los indicadores uterinos monitoreados durante el parto en cerdas y no sólo la valoración de los componentes por separado.

El criterio para considerar bradicardia, fue cuando la FCF basal era menor a 120 latidos por minuto y taquicardia, cuando la FCF basal era mayor a 160 latidos por minuto según lo descrito por Mota-Rojas *et al.* (2005d). Para corroborar el grado de asfixia que experimentaron los fetos *in utero*, fueron identificadas las desaceleraciones de la FCF o DIP´S II, que son atribuidas a la oclusión transitoria de los vasos umbilicales por el útero contraído. Cuando es menor a 40 seg, sólo se produce una estimulación refleja del vago, si dura más de 40 seg, se desarrolla hipoxia fetal. Por esta razón los DIP´S II umbilicales fueron considerados signo de “sufrimiento fetal agudo” (SFA).

El periodo de acción de CV fue considerado a partir del cambio en el patrón de la contracción miometrial (intensidad de las contracciones de 11.3 mmHg en promedio), actividad que sólo se modifica durante el rango de acción del producto ya que inmediatamente después, la frecuencia y la intensidad de las contracciones regresan a su patrón normal.

Indicadores de supervivencia

Se realizó la evaluación de la morfología y los cambios vasculares del cordón umbilical de cada lechón. Los cordones umbilicales fueron catalogados como adheridos o rotos, y éstos a su vez, clasificados de acuerdo con los cambios

circulatorios como: sin cambios patológicos aparentes, congestionados y/o hemorrágicos (Mota-Rojas *et al.*, 2002a).

La valoración de la vitalidad neonatal es un sistema de puntuación (en medicina humana Apgar) sencillo y fiable para la evaluación rutinaria de neonatos humanos y animales, en términos de viabilidad y pronóstico de supervivencia a corto plazo (Mota-Rojas *et al.*, 2005d; González-Lozano *et al.*, 2009b; Orozco-Gregorio *et al.*, 2010). La calificación de vitalidad fue obtenida de acuerdo con la escala descrita por Zaleski y Hacker (1993) y modificada por Mota-Rojas *et al.* (2005a) (Cuadro 2). Después de haber realizado la valoración de la vitalidad, fue identificado el número de lechones que presentaron apnea secundaria y el número de lechones que presentaron bradicardia. Además de la escala, también fue registrado el periodo de latencia (min.), desde el nacimiento de cada lechón hasta el primer contacto con la teta (PCT).

Cuadro 2. Escala de vitalidad neonatal.

Variables neonatales	Valor de la escala		
	0	1	2
Ritmo cardiaco (latidos por min.)	< 110	entre 110 y 160	> 160
Intervalo entre el nacimiento y primer respiro	> 1 min.	entre 15 seg y 1 min.	< 15 seg
Color de la piel	Pálido	Cianótico	Rosado
Intervalo entre el nacimiento y primera parada sobre sus cuatro miembros	> 5 min.	entre 1 y 5 min.	< 1 min.
Superficie de piel manchada con meconio	Severo*	Moderado**	Ausente***

*Más del 40 % de meconio en piel.

**Menos del 40 % de meconio en piel.

***Sin presencia de meconio en piel.

Zaleski y Hacker (1993), modificado por Mota-Rojas *et al.* (2005a).

Análisis estadístico

Los resultados fueron resumidos como promedios y desviaciones estándar. El desempeño reproductivo incluyó lechones nacidos vivos, tamaño de camada, intervalo de nacimiento entre cada lechón y duración total de la expulsión. El monitoreo electrónico uterino incluyó en cuanto a la actividad uterina: número duración, intervalo y frecuencia de las contracciones. Los indicadores de supervivencia consistieron en la escala de vitalidad del lechón y latencia al primer contacto con la teta materna. Todos los indicadores fueron analizados por medio de un análisis de varianza de una vía y la prueba t de Student, de acuerdo con un modelo lineal general (MLG).

Los lechones nacidos muertos, los cuales murieron durante el nacimiento, número de veces que la cerda se levantó durante la fase de expulsión de los productos, SFA, número de lechones nacidos con cordón umbilical roto, nacidos vivos con el cordón umbilical congestionado o hemorrágico, nacidos vivos con apnea secundaria y vivos con bradicardia fueron todos analizados estadísticamente utilizando una prueba de Kruskal–Wallis. Los análisis fueron realizados con el programa de computación SAS v. 9.0. (2004).

Exp III. Caracterización del cordón umbilical en lechones recién nacidos, de acuerdo a su vitalidad

Fueron elegidos 18 lechones recién nacidos de cerdas multíparas de acuerdo con los diferentes tratamientos al momento del parto y la calificación en la escala de vitalidad. El criterio para seleccionar a los 18 lechones dependió solo del tratamiento con un uterotónico de efecto vasodilatador al momento del parto, el clorhidrato de vetrabutín (CV): Sin CV, CV a la expulsión del primer lechón (CV/1) y CV después de la expulsión del quinto lechón (CV/5). La calificación en la escala de vitalidad neonatal, fue establecida considerando los estudios previos realizados

por Zaleski y Hacker (1993) y las modificaciones realizadas por Mota-Rojas *et al.* (2005a), una vez obtenida la calificación de vitalidad, los recién nacidos fueron clasificados como aprobados (A) o no aprobados (NA). Los 18 lechones fueron identificados de la siguiente forma: seis de los lechones seleccionados nacieron de cerdas sin ningún tratamiento al momento del parto (Sin CV), de éstos, tres aprobaron la escala de vitalidad neonatal (Sin CV:1/A, Sin CV:2/A, Sin CV:3/A) y los tres restantes no aprobaron (Sin CV:1/NA, Sin CV:2/NA, Sin CV:3/NA). Cuatro lechones fueron nacidos de cerdas tratadas con CV después del primer nacimiento (CV/1), dos de ellos aprobaron la escala de vitalidad (CV/1:1/A, CV/1:2/A) y los otros dos no aprobaron (CV/1:1/NA, CV/1:2/NA). Los últimos ocho lechones nacieron de cerdas tratadas con CV después de la expulsión del quinto lechón (CV/5), de este grupo, tres lechones aprobaron la escala de vitalidad neonatal (CV/5:1/A, CV/5:2/A, CV/5:3/A) y los cinco restantes no aprobaron (CV/5:1/NA, CV/5:2/NA, CV/5:3/NA, CV/5:4/NA, CV/5:5/NA) (Cuadro 3).

Inmediatamente después del nacimiento de cada lechón se anudó el cordón umbilical y fue seccionada una porción de aproximadamente seis centímetros, proximal a la base del abdomen del lechón. El muñón umbilical fue posteriormente desinfectado con una fórmula de azul cicatrizante (fenol 0.45%, ácido tánico 2.0 g, cristal violeta 0.35 %, alcohol isopropílico 32.0 %). Cada muestra de cordón umbilical fue colocada en un frasco de plástico opaco con capacidad de 100 ml y fijada en paraformaldehído y glutaraldehído al 4 y 1 % respectivamente, amortiguado en solución de fosfato salino (PBS), 0.1 M con un pH de 7.4. Después de una semana de fijación cada muestra de cordón fue fragmentado en cuatro partes transversales de 1.5 cm de largo. Para el análisis morfométrico, tres de estos fragmentos se procesaron para su inclusión en parafina y uno en resina epóxica para obtener mayor resolución en las observaciones. Del material incluido en parafina se obtuvieron cortes de 5 μm y se tiñeron con hematoxilina-eosina (H-E). Del incluido en resina se obtuvieron cortes de 0.5 μm y se tiñeron con azul de toluidina.

Fueron realizados dibujos a 5x utilizando una cámara de dibujo acoplada a un microscopio Carl Zeiss. Las observaciones y el análisis morfométrico se realizó con ayuda de un microscopio Axioscop 2 Plus (Carl Zeiss) acoplado a un Sistema de Análisis de Imágenes y el programa Axiovision Versión 4.0. Sobre imágenes capturadas a 5 X se determinó el área ocupada por los vasos más prominentes del cordón umbilical y el área de la luz de cada uno, dichos valores fueron obtenidos por medio de mediciones realizadas en los tres cortes de cada cordón y se realizaron gráficos de los valores promedio de cada integrante de cada grupo. El estado del endotelio de los vasos en cada grupo, fue evaluado a 100 X. Los resultados de área se presentan como promedio y desviación estándar.

Cuadro 3. Muestreo de cordón umbilical en lechones nacidos de cerdas con diferentes tratamientos al parto.

Tratamiento CV / # lechón.	Vitalidad		N
	Aprobado (A)	No Aprobado (NA)	
Sin CV.	3	3	6
CV/1 lechón.	2	2	4
CV/5 lechón.	3	5	8

VII. Resultados

Exp I. El uso de clorhidrato de vetrabutín en la distocia minimiza las secuelas hemodinámicas del lechón

Se cuenta con evidencia estadística para afirmar que el tipo de parto influye significativamente sobre los indicadores productivos de cerdas al parto. Los indicadores en cerdas que atravesaron por un proceso de eutocia, fueron mejores [mayor cantidad de LNV y vivos normales, y menor cantidad de MIP y lechones vivos con SFA ($P < 0.001$)], comparados con los mismos indicadores en las cerdas con distocia (Cuadro 4). La aplicación de clorhidrato de vetrabutín (CV) redujo significativamente ($P < 0.001$) el porcentaje de MIP en cerdas con partos normales y distócicos (10.04 % a 5.26 % y 16.74 % a 7.62 %, respectivamente) y el número de lechones nacidos con SFA (8.73 % a 3.25 % y 17.18 % a 9.41 %, respectivamente) ($P < 0.001$). Así mismo, el número de lechones nacidos vivos sin indicios de SFA (normales) fue significativamente mayor ($P < 0.001$), en las cerdas tratadas con CV cuando fueron comparadas con sus respectivos grupos testigo, independientemente del tipo de parto (Cuadro 4).

En el Cuadro 5 se observa que los lechones nacidos en el grupo eutocia sin CV tuvieron mejor vitalidad y los valores de HCO_3^- y PCO_2 fueron más favorables para estos al nacimiento comparados con el grupo distocia sin CV ($P < 0.05$). Es notable que los valores de los cambios metabólicos fueron mejores en lechones nacidos de cerdas tratadas con CV (mayor concentración de oxígeno, glucosa en sangre y valores de pH, y menor concentración de CO_2 y lactato) independientemente del tipo de parto ($P < 0.05$). Aunque todos los lechones incluidos en el Cuadro 5 nacieron sin evidencia alguna de SFA, la aplicación de CV también favoreció la incidencia de mayor cantidad de cordones umbilicales adheridos (CUA) ($P < 0.05$), vitalidad al nacimiento ($P < 0.05$) y latencia a conectar la teta materna ($P < 0.05$).

Cuadro 4. Resultado de la aplicación de clorhidrato de vetrabutín (CV) sobre indicadores productivos de cerdas al parto.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	P*
	Eutocia	Eutocia + CV	Distocia	Distocia + CV	
Cerdas (n)	20	20	20	20	
Número de lechones vivos [n (%)]	202 (88.20%)	213 (93.42%) ^a	187 (82.37%) ^{bd}	203 (91.03%) ^{ef}	<.0001
Muertos intra-parto [n (%)]	23 (10.04%)	12 (5.26%) ^a	38 (16.74%) ^{bd}	17 (7.62%) ^f	<.0001
Muertos ante-parto [n (%)]	4 (1.74%)	3 (1.31%)	2 (0.88%)	3 (1.34%)	0.5174
Lechones vivos con SFA [n (%)]**	20 (8.73%)	8 (3.25%) ^a	39 (17.18%) ^{bd}	21 (9.41%) ^{ef}	<.0001
Lechones vivos normales [n (%)]**	182 (79.97%)	205 (89.91%) ^a	148 (65.19%) ^{bd}	182 (81.61%) ^{ef}	<.0001
Tamaño de la camada (prom.)	11.45	11.40	11.35	11.15	----
Total de nacidos	229	228	227	223 ^c	<.0001

**Una prueba de 2-por-k χ^2 $P < 0.05$ fue seguida por una prueba de 2-por-2 χ^2 . El nivel de significancia fue establecido con una $P < 0.05$ entre:

^aeutocia vs. eutocia con CV

^beutocia vs. distocia

^ceutocia vs. distocia con CV

^deutocia con CV vs. distocia

^eeutocia con CV vs. distocia con CV

^fdistocia vs. distocia con CV

SFA: sufrimiento fetal agudo; CV: clorhidrato de vetrabutín.

Cuadro 5. Valoración fisiometabólica de lechones nacidos sin evidencia alguna de sufrimiento fetal agudo (SFA), de cerdas con eutocia o distocia y tratadas o no con clorhidrato de vetrabutín (CV).

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
	Eutocia	Eutocia + CV	Distocia	Distocia + CV
N	182	206	148	182
Sexo [M:F (%)]	74:108	95:111	76:72	96:86
$\chi^2 = 0.21$ P= 0.5900	(40.6%:59.4%)	(46.1%:53.9%)	(51.3%:48.7%)	(52.7%:47.3%)
Peso al nacer (g)	1454.92±179.96	1439±165.77	1442.66±175.38	1448.26±179.64
Vitalidad (mediana ± rango)**	9 (7-10)	9 (8-10) ^a	8 (5-10) ^{bd}	8.5 (5-10) ^{ef}
CU [A:R (%)] **	156:26 (86%:14%)	201 ^a :4 ^a (98%:2%)	118 ^d :30 ^d (80%:20%)	161 ^{ef} :21 ^{ef} (88%:12%)
Latencia a conectar la teta (min)	29.70±9.05	22.85±5.53 ^a	30.10±11.09 ^d	24.61±6.45 ^{cf}
Temperatura (°C)	37.58±0.49	37.85±0.66 ^a	37.60±0.72 ^d	37.51±0.72 ^e
Glucosa (mg/dL)	63.46±6.44	70.78±15.72 ^a	64.45±8.7 ^d	67.83±12.16 ^{cf}
Lactato (mg/dL)	42.18±11.84	34.32±4.34 ^a	40.97±8.31 ^d	36.63±5.51 ^{cef}
pH (mediana ± rango)**	7.21 (6.71-7.71)	7.38 (6.8-7.96) ^a	7.20 (6.70-7.70) ^d	7.25 (6.75-7.75) ^{cef}
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	20.91±2.48	23.11±2.4 ^a	22.05±2.40 ^{bd}	22.37±2.14 ^{ce}
PaO ₂ (mm Hg)	25.52±5.41	28.20±5.93 ^a	25.91±6.84 ^d	27.29±6.64 ^c
PaCO ₂ (mmHg)	51.20±8.62	47.05±9.26 ^a	54.58±8.73 ^{bd}	50.92±8.83 ^{ef}
Na ⁺ (mmol/L)	135.03±3.34	135.85±3.61	135.41±3.73	135.45±3.80
K ⁺ (mmol/L)	6.58±0.53	6.64±0.57	6.67±0.67	6.69±0.65
Ca ⁺⁺ (mmol/L)	1.69±0.11	1.55±0.18 ^a	1.70±0.16 ^d	1.57±0.18 ^{cf}

Los datos son presentados como medias ± DE. CU: Cordón umbilical; A: Adherido; R: Roto. **Una prueba de 2-por-k χ^2 P < 0.05 fue seguida por una prueba de 2-por-2 χ^2 y GLM seguida de una prueba de Tukey. El nivel de significancia fue establecido con una P < 0.05 entre:

^aeutocia vs. eutocia con CV

^beutocia vs. distocia

^ceutocia vs. distocia con CV

^deutocia con CV vs. distocia

^eeutocia con CV vs. distocia con CV

^fdistocia vs. distocia con CV

El Cuadro 6 muestra el valor de los parámetros fisiometabólicos encontrados en lechones con SFA nacidos de los cuatro grupos de cerdas, se aprecia que aun cuando todos los lechones pertenecen al grupo de SFA, existe un efecto favorable por el tratamiento con CV sobre algunos indicadores de supervivencia de los lechones nacidos, independientemente del tipo de parto [mayor vitalidad, menor incidencia de CUR, menor tiempo establecer contacto con la teta materna ($P < 0.05$)]. También destaca la mayor incidencia de machos en el grupo con SFA, comparados con las hembras dentro de cada grupo. Es interesante notar que los únicos elementos metabólicos favorables para los lechones incluidos en esta clasificación (SFA) fueron el pH, HCO_3^- y PO_2 para los nacidos de eutocia, y pH y HCO_3^- para los nacidos de distocia, exclusivamente de las cerdas tratadas con CV.

Cuadro 6. Valoración fisiometabólica de lechones nacidos con sufrimiento fetal agudo (SFA), de cerdas con eutocia o distocia y tratadas o no con clorhidrato de vetrabutín (CV).

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
	Eutocia	Eutocia + CV	Distocia	Distocia + CV
N	20	8	39	21
Sexo [M:F (%)]	11:9	5:3	26:13	16:5
$\chi^2 = 9.09$ P= <.0001	(55%:45%)	(62.5%:37.5%)	(66.6%:33.3%)	(76.2%:23.8%)
Peso al nacer (g)	1629.50 ± 159.98	1641 ± 140.55	1651.79±146.05	1646.19±130.63
Vitalidad (mediana - rango)**	5 (3-7)	6 (4-8) ^a	5 (3-7) ^d	6 (3-9) ^{c f}
CU [A:R (%)]**	0:20 (0%:100%)	3 ^a :5 ^a (38%:62%)	0 ^d :39 ^d (0%:100%)	5 ^{cf} :16 ^{cf} (24%:76%)
Latencia a conectar la teta (min)	54.65 ± 5.19	37.75 ± 4.53 ^a	56.89±8.92 ^d	47.66±6.22 ^{cef}
Temperatura (°C)	36.92 ± 0.27	37.07 ± 0.18	36.88±0.37	37.02±0.34
Glucosa (mg/dL)	92.55 ± 24.88	107.25 ± 11.04	97.28±45.29	88.62±18.20
Lactato (mg/dL)	93.50 ± 6.20	89.87±4.91	100.23±13.08 ^d	94.57±7.90
pH (mediana - rango)**	7.10 (6.74-7.46)	7.15 (7.03-7.27)	7.00 (6.67-7.33) ^d	7.10 (6.70-7.5) ^f
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	17.84 ± 1.18	21.73±1.51 ^a	17.67±1.28 ^d	20.44±2.24 ^{c f}
PaO ₂ (mmHg)	18.75 ± 2.29	23.25±4.46 ^a	16.88±3.42 ^d	20.70±6.13
PaCO ₂ (mmHg)	96.05 ± 20.43	88.25±3.20	101.07±8.99 ^d	91.61±6.30
Na ⁺ (mmol/L)	135.60 ± 3.02	133.87±2.85	135.02±2.8	135.57±3.31
K ⁺ (mmol/L)	6.26 ± 0.83	6.50±0.14	6.20±0.51	6.11±0.64
Ca ⁺⁺ (mmol/L)	1.96 ± 0.08	1.87±0.04	2.01±0.15 ^d	1.89±0.08 ^f

Los datos son presentados como medias ± DE. CU: Cordón umbilical; A: Adherido; R: Roto. **Una prueba de 2-por-k χ^2 P < 0.05 fue seguida por una prueba de 2-por-2 χ^2 y GLM seguida de una prueba de Tukey. El nivel de significancia fue establecido con una P < 0.05 entre:

^aeutocia vs. eutocia con CV

^beutocia vs. distocia

^ceutocia vs. distocia con CV

^deutocia con CV vs. distocia

^eeutocia con CV vs. distocia con CV

^fdistocia vs. distocia con CV

Exp II. Actividad uterina y monitoreo electrónico fetal en cerdas tratadas con clorhidrato de vetrabutín al parto

La aplicación de CV a la expulsión del primer lechón, favoreció el nacimiento de al menos un lechón más nacido vivo, por esta razón el porcentaje de mortinatos intra-parto fue 5.71 % menor que en el grupo testigo (Cuadro 7). No obstante, es interesante observar que la duración total de la expulsión fue significativamente mayor ($P < 0.0001$) en aproximadamente 35 min. en el tratamiento con CV, lo cual indica que la duración de la expulsión de los productos y el intervalo de expulsión entre lechones no se acortaron por el efecto del CV, incluso son mayores que el grupo testigo; sin embargo se vio favorecido el nacimiento de más lechones sin complicaciones al nacimiento.

A pesar de que la presión intrauterina fue similar en ambos grupos, el número y duración de las contracciones registradas durante el monitoreo electrónico fueron significativamente menores ($P < 0.0001$) en el grupo tratado con CV, lo que posiblemente previno la incidencia de DIP'S II, evitando la mayor cantidad de nacimientos con SFA, comparado con el grupo testigo (Cuadro 8). Lo anterior también explica las diferencias en el indicador muertos intra-parto, que se observan en el Cuadro 7.

La cantidad de veces que la cerda se levantó durante la fase de expulsión de los productos podría ser considerado como un indicador de estrés, dificultad para parir y signología de dolor. La valoración por separado de los componentes de la actividad miométrial es importante, pero la combinación de los diferentes indicadores al parto podría mostrar efectos más relevantes. De hecho, entender el efecto que ejerce la presión intrauterina sobre los cordones umbilicales podría ser más claro si utilizamos diferentes variables del parto. Para poder observar con mayor precisión dicha relación, fue evaluada la actividad uterina, representada por el producto de la intensidad promedio de las contracciones uterinas, multiplicado por el número de contracciones en 10 (actividad uterina 1) y 30 min (actividad uterina 2) en cada caso, similar a lo que se hace en medicina humana. Los

resultados de este trabajo indican mayor actividad uterina 1 y 2 en los partos de cerdas del grupo testigo, actividad que está relacionada probablemente con los efectos adversos sobre los lechones recién nacidos.

Cuadro 7. Desempeño reproductivo de la cerda al parto y el nacimiento de 1478* productos (medias y desviaciones estándar).

Indicadores	G ₁ Testigo n = 65	G ₂ Clorhidrato de Vetrabutín (CV) n = 65	α
Lechones nacidos vivos	10.32±1.34 ^a	11.04±1.45 ^b	0.0042
Muertos ante-parto (Tipo I)	0.18±0.39 ^a	0.15±0.36 ^a	0.6438
Muertos intra-parto (Tipo II)	0.84±1.21 ^a	0.20±0.44 ^b	0.0001
Tamaño de la camada	11.35±1.93 ^a	11.40±1.64 ^a	0.8980
Duración de la expulsión (min)	195.57±22.38 ^a	230.70±36.75 ^b	0.0001
Intervalo de expulsión (min)	17.76±4.00 ^a	20.64±4.47 ^b	0.0002

*Nacieron un total de 1478 lechones, 737 para el grupo testigo y 741 para el grupo CV. De los cuales 670 y 718 fueron vivos, 55 y 13 fueron MIPs para los grupos testigo y CV, respectivamente. Diferentes literales ^{a,b} en la misma fila muestran diferencias significativas ($P < 0.05$).

Cuadro 8. Monitoreo electrónico del útero de la cerda y productos durante el parto (medias y desviaciones estándar).

Indicadores	G ₁ Testigo n = 65	G ₂ Clorhidrato de Vetrabutín (CV) n = 65	α
Núm. de contracciones	45.98±6.92 ^a	30.92±4.47 ^b	0.0001
Presión intrauterina (mm/Hg)	9.14±2.19 ^a	9.28±2.17 ^a	0.7163
Duración de la contracción (seg)	14.14±3.15 ^a	7.96±1.57 ^b	0.0001
Número de fetos con sufrimiento agudo (DIP'S II)	0.82±1.48 ^a	0.13±0.34 ^b	0.0001
No. veces que se levantó la cerda durante la expulsión de los productos	1.48±1.91 ^a	0.63±0.82 ^b	0.0244
Tiempo entre contracciones (min)	4.11±0.81 ^a	7.43±1.32 ^b	0.0001
Frecuencia de contracciones en 10 min.	2.52±0.51 ^a	1.38±0.25 ^b	0.0001
Actividad uterina 1	22.89±6.18 ^a	12.89±3.81 ^b	0.0001
Frecuencia de contracciones en 30 min.	7.58±1.55 ^a	4.16±0.75 ^b	0.0001
Actividad uterina 2	68.69±18.56 ^a	38.69±11.44 ^b	0.0001

Diferentes literales ^{a,b} en la misma fila muestran diferencias significativas ($P < 0.05$).

De acuerdo con los indicadores de supervivencia en los 1388 lechones nacidos vivos en ambos tratamientos, 718 nacidos vivos en el grupo de cerdas tratadas con CV presentaron la menor cantidad (5.01 % vs. 24 %) de alteraciones en cordones umbilicales, así como menor incidencia en cuanto a apnea secundaria (2.08 % vs. 7.46 %) y bradicardia (1.94 % vs. 7.61 %), lo que podría estar relacionado con una mejor calificación en la vitalidad ($P < 0.002$) comparados con los nacidos vivos en el grupo testigo. Además, los nacidos en el grupo tratado con CV emplearon 15 min. menos ($P < 0.0001$) en conectar la teta

materna, éste último indicador es de gran importancia, ya que podría ser de utilidad en la predicción de posibles secuelas en el neurodesarrollo (Cuadro 9).

Cuadro 9. Indicadores de supervivencia en 1388 lechones recién nacidos vivos de cerdas tratadas con CV y grupo testigo (medias y desviación estándar).

Indicadores	G ₁ Testigo n = 670	G ₂ Clorhidrato de Vetrabutín (CV) n = 718	α
Núm. de nacimientos con CU roto	1.18±1.45 ^a	0.18±0.39 ^b	0.0001
Vivos con CU congestionado y/o hemorrágico	1.25±1.44 ^a	0.36±0.62 ^b	0.0005
Vivos con apnea secundaria (AP)	0.75±1.20 ^a	0.23±0.52 ^b	0.0221
Vivos con bradicardia	0.76±1.23 ^a	0.21±0.45 ^b	0.0054
Calificación de la vitalidad	7.77±0.58 ^a	8.08±0.56 ^b	0.0024
Latencia a conectar teta (min)	36.71±11.13 ^a	21.91±5.23 ^b	0.0001

CU= Cerdón umbilical.

AP= Se consideró apnea secundaria cuando el producto tardó en respirar más de 30 s después de haber sido expulsado. Diferentes literales ^{a,b} en la misma fila muestran diferencias significativas ($P < 0.05$).

Exp III. Caracterización del cordón umbilical en lechones recién nacidos, de acuerdo a su vitalidad

El cordón umbilical del neonato porcino presenta tres grandes vasos sanguíneos principales. Por fuera de ellos endotelio vascular umbilical, la sustancia amorfa presenta menor color, en esta sustancia se observan finas fibras y fibroblastos como elementos elongados o estrellados, y capilares (Fig. 1). Los tres grandes vasos umbilicales corresponden a: una vena de gran tamaño (vena) y dos arterias de menor diámetro pero de tamaño semejante entre ellas (se identificaron como arteria 1 y 2). Fue observada además una arteria de menor tamaño que las mencionadas (arteria 3) , y fue más o menos prominente de acuerdo a la condición experimental (Fig. 2).

En la Figura 1 se observa un corte transversal de cordón umbilical del lechón. Se muestra parte del tejido conectivo mucoso o gel del Wharton. Abunda la sustancia intercelular, hay pocos cuerpos celulares de fibroblastos que se distinguen por su forma elongada y finas fibras de colágena. Se encuentran también, dispersos por toda la sustancia amorfa capilares y pequeñas venas y arterias.

La Figura 2 corresponde a la imagen de cortes de tres cordones de cada grupo, en la cual se aprecian las principales diferencias encontradas: cordones hemorrágicos con los grandes vasos congestionados y con poca luz como en Sin CV:3/NA y CV/5:3/A (Figs 3 y 4); cordones con vasos con poca luz, menor congestión y hemorragia asociada sólo a una de las arterias como en CV/1:2/NA y CV/5:3/NA; y cordones sin indicios de inflamación, vasos con mayor luz y algunos eritrocitos extravasados de pequeños capilares (Sin CV:2/NA, CV/5:4/NA). Las zonas marcadas fuera de los vasos indican eritrocitos extravasados.

Es importante destacar que los resultados presentan variaciones individuales notorias en cuanto a la morfología incluso entre cordones del mismo grupo,

encontramos sin embargo algunas características particulares. Las Figuras 5, 6 y 7 muestran fotografías de cortes transversales de cordón umbilical de la vena y de las tres arterias de cada uno de los integrantes de los grupos Sin CV, CV/1 y CV/5, en las cuales fueron identificados la presencia o ausencia y localización de los siguientes hallazgos microscópicos:

- a) Cordones con una vena de gran tamaño y amplia luz y dos arterias de diámetro semejante con luz evidente (Sin CV:2/NA, CV/5:1/NA, CV/5:2/NA, CV/5:2/A, CV/5:4/NA).
- b) Cordones con la vena y tres arterias congestionadas y colapsadas (Sin CV:1/NA, Sin CV:3/NA, Sin CV:1/A, CV/1:2/A).
- c) Cordones con una arteria colapsada y otra no (Sin CV:2/A, Sin CV:3/A, CV/1:1/NA, CV/5:1/NA, CV/5:1/A, CV/5:3/A).
- d) Cordones congestionados pero no totalmente colapsados como en CV/5:3/NA, CV/5:5/NA.
- e) En pocos casos los cordones presentaron una extensa hemorragia asociada a la vena (Sin CV:3/NA, Sin CV:1/A, CV/1:1/A, CV/5:1/A)
- f) En otros casos la hemorragia está asociada a la pared de una de las arterias (Sin CV:2/NA, Sin CV:2/A, Sin CV:3/A, CV/1:2/NA, CV/1:2/A, CV/5:1/A), o solo en algunos pequeños capilares (Fig. 4).

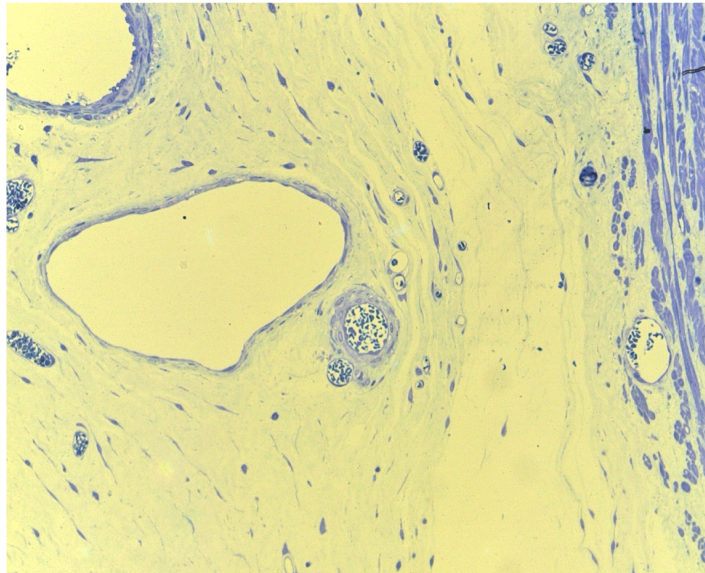
En el Cuadro 10 y las Figuras 8, 9 y 10 se observan las proporciones de cada grupo en cuanto al área ocupada por la vena y las arterias, así como el área del lumen de cada uno de los vasos umbilicales. Al parecer el área y luz de las arterias umbilicales de lechones nacidos de cerdas tratadas con CV después del nacimiento del 5to lechón (CV/5), fueron mayores comparados con CV/1 y Sin CV. En cuanto al área y luz de venas umbilicales, estas fueron también mayores, comparadas con CV/1 y Sin CV.

Cuadro 10. Valor promedio del área total y de la luz (mm²) de los vasos más prominentes del cordón umbilical de lechones nacidos con escala de vitalidad aprobada y no aprobada.

Sin CV	Vitalidad Aprobada		Vitalidad No Aprobada	
	Área (mm ²)	Área de Luz (mm ²)	Área (mm ²)	Área de Luz (mm ²)
			4.82	
vena	4.87	0.083		0.383
a1	1.93	0.168	1.70	0.051
a2	1.30	0.003	1.43	0.033
a3	0.24	0.012	0.33	0.020
CV1				
vena	4.03	0.140	6.40	0.300
a1	2.55	0.115	1.70	0.020
a2	1.85	0.021	1.35	0.003
a3	0.40	0.025	0.50	0.040
CV5				
Vena	4.37	0.293	4.20	0.135
a1	1.93	0.153	2.02	0.319
a2	1.60	0.007	1.82	0.078
a3	0.67	0.029	0.46	0.040

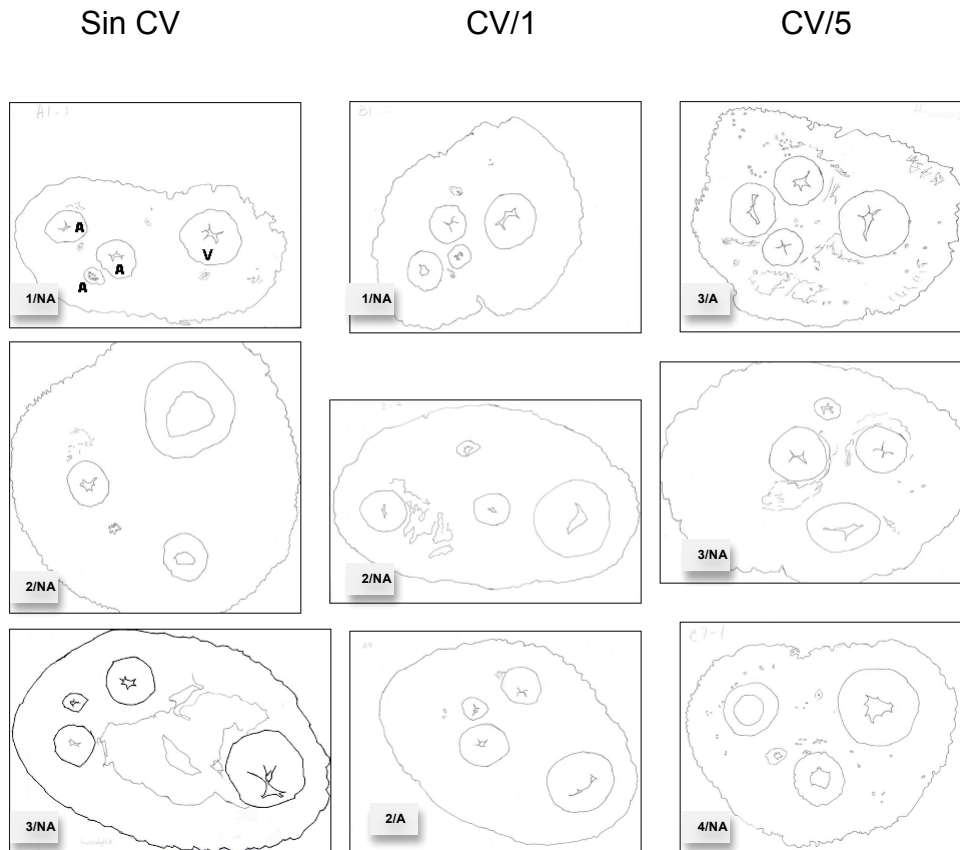
Sin CV: nacidos de cerdas del grupo testigo, sin tratamiento con clorhidrato de vetrabutín (CV). CV1: nacidos de cerdas tratadas con CV después del nacimiento del primer lechón. CV5: nacidos de cerdas tratadas con CV después del nacimiento del quinto lechón. Arterias: a1 (arteria 1), a2 (arteria 1), a3 (arteria 1).

Figura 1. Corte transversal de cordón umbilical del lechón.



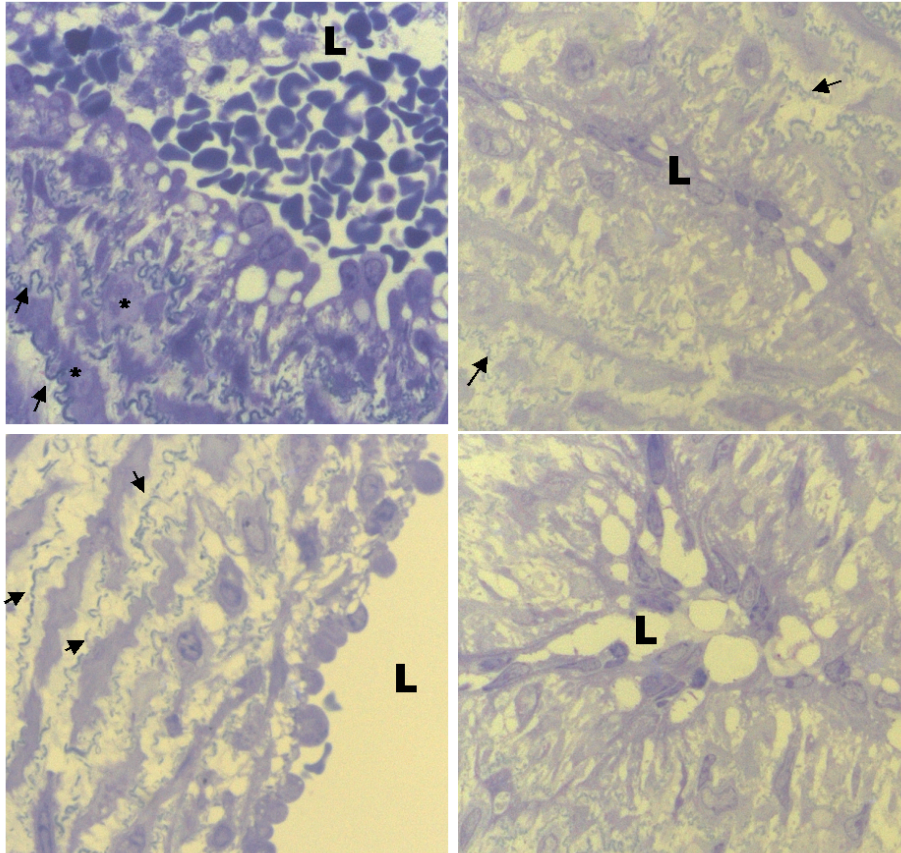
Tinción Azul de Toluidina. 40x.

Figura 2. Dibujos realizados a 5x utilizando una cámara de dibujo acoplada a un microscopio Carl Zeiss.



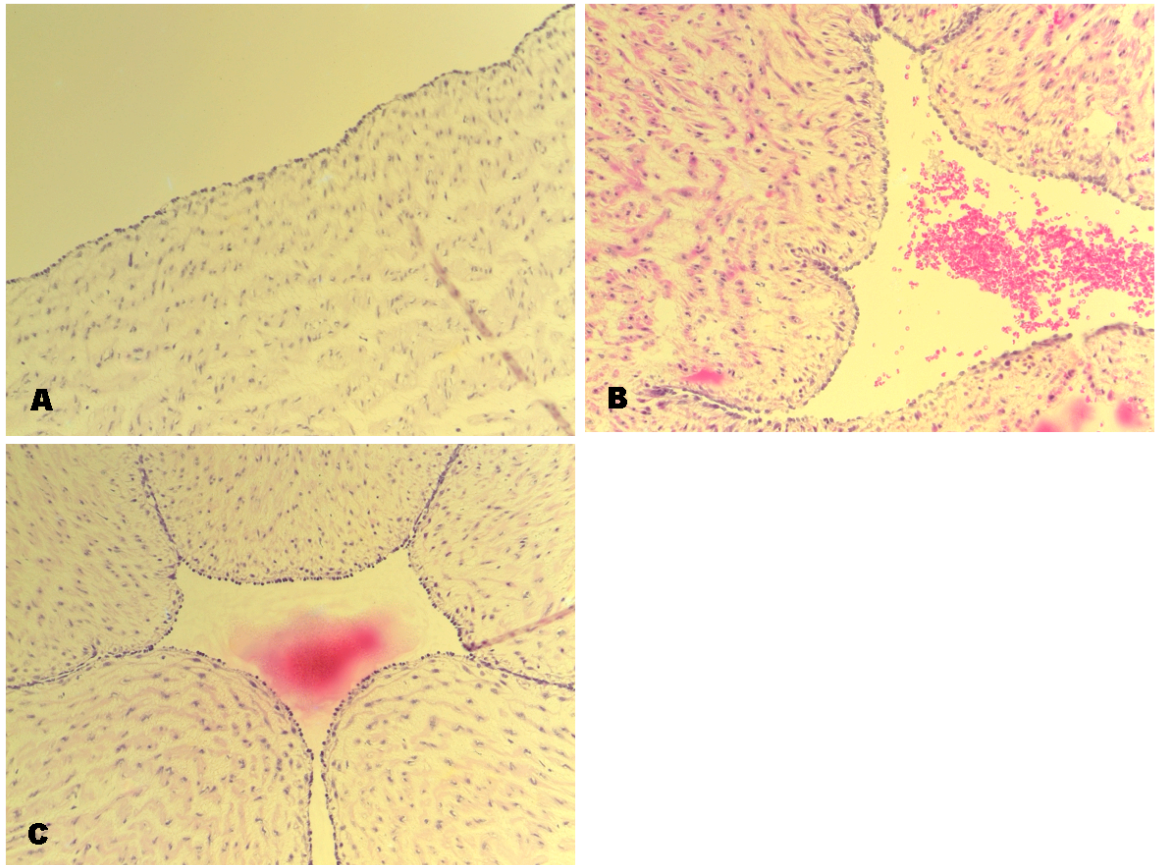
Las figuras de cada columna corresponden a los encabezados: “Sin CV”, nacidos sin clorhidrato de vetrabutín (CV); “CV/1”, nacidos de cerdas tratadas con CV después del nacimiento del primer lechón; “CV/5”, nacidos de cerdas tratadas con CV después del nacimiento del quinto lechón.

Figura 3. Micrografías de la zona de la luz de arterias abiertas, colapsadas, o con poca luz.



La contracción de la arteria retrae a las células endoteliales de tal manera que sus núcleos se ven redondeados. En las arterias que sufren colapso y edema, los núcleos del endotelio son alargados y menos evidentes. Fibras elásticas (flechas), células musculares (*). Tinción azul de Toluidina 100x.

Figura 4. Micrografía de la zona del lumen de venas de cordón umbilical de lechones.



Micrografías de la zona del lumen de dos venas. A) Con amplio lumen; B) de una vena edematosa, hemorrágica y con menor área de luz; C) de una vena inflamada pero no hemorrágica. Tinción H - E. 20x.

Figura 5. Cortes transversales de cordón umbilical, vena y tres arterias. Lechones nacidos de cerdas sin CV al parto. Tinción H-E. 10x.

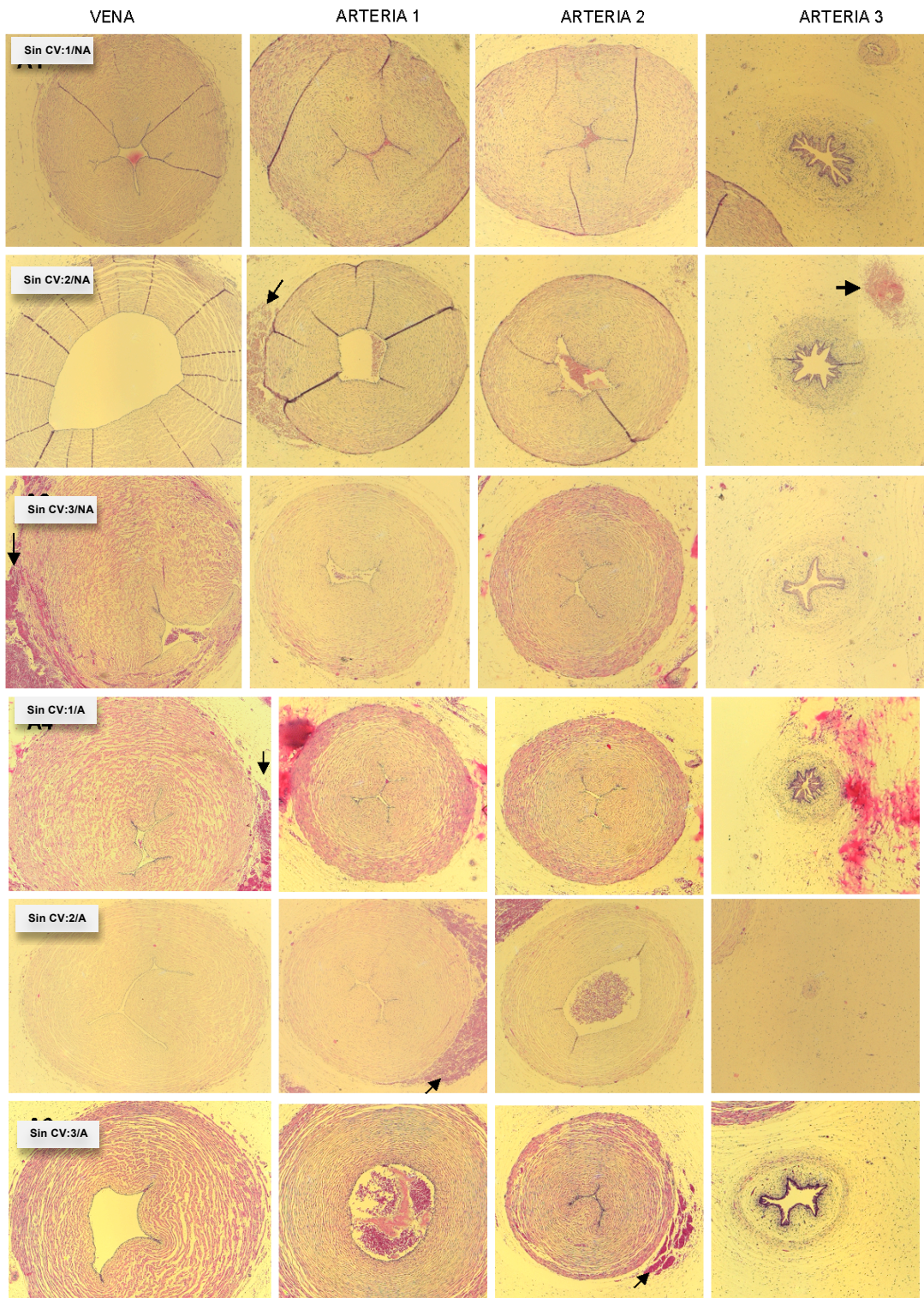


Figura 6. Cortes transversales de cordón umbilical, vena y tres arterias. Lechones nacidos de cerdas tratadas con CV después del nacimiento del primer y quinto lechón (CV/1, CV/5). Tinción H-E. 10x.

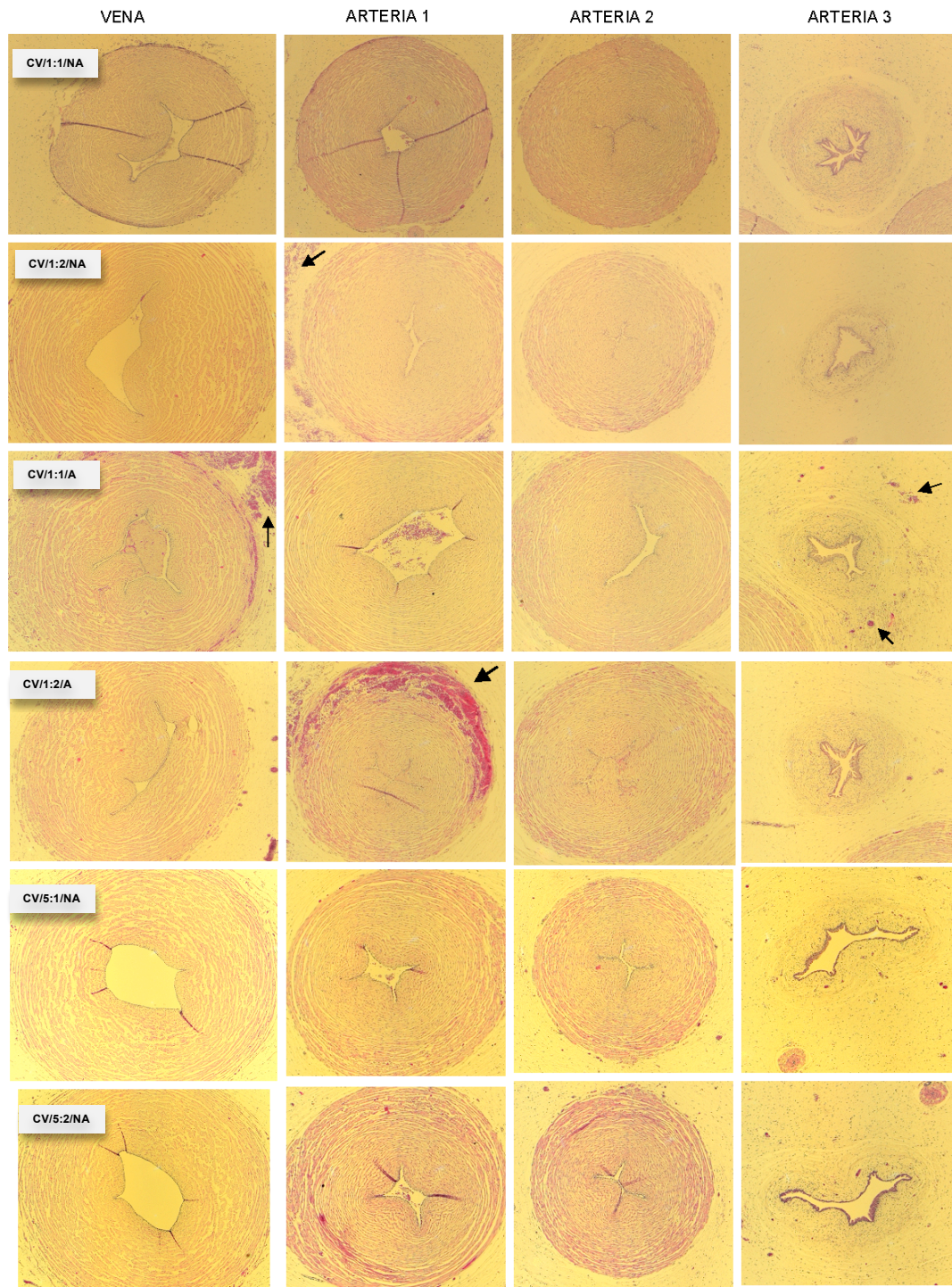


Figura 7. Cortes transversales de cordón umbilical, vena y tres arterias. Lechones nacidos de cerdas tratadas con CV después del nacimiento del quinto lechón (CV/5). Tinción H-E. 10x.

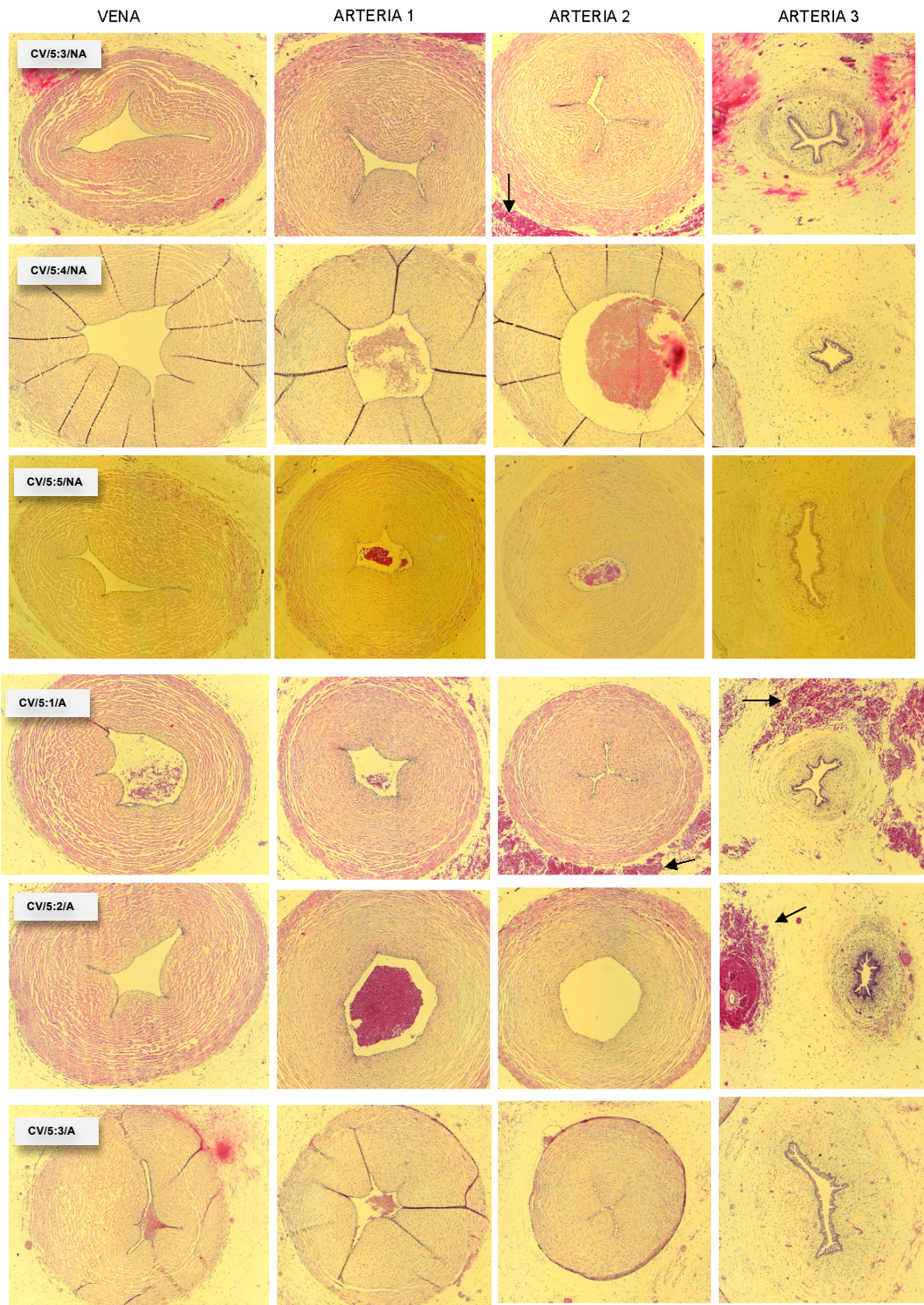


Figura 8. Valor promedio del área total y de la luz (mm^2) de los vasos más prominentes del cordón umbilical de lechones nacidos con escala de vitalidad aprobada (**a**) y no aprobada (**b**) en partos de cerdas no tratadas con Clorhidrato de vetrabutín. vena; a1: arteria 1; a2: arteria 2; a3: arteria 3.

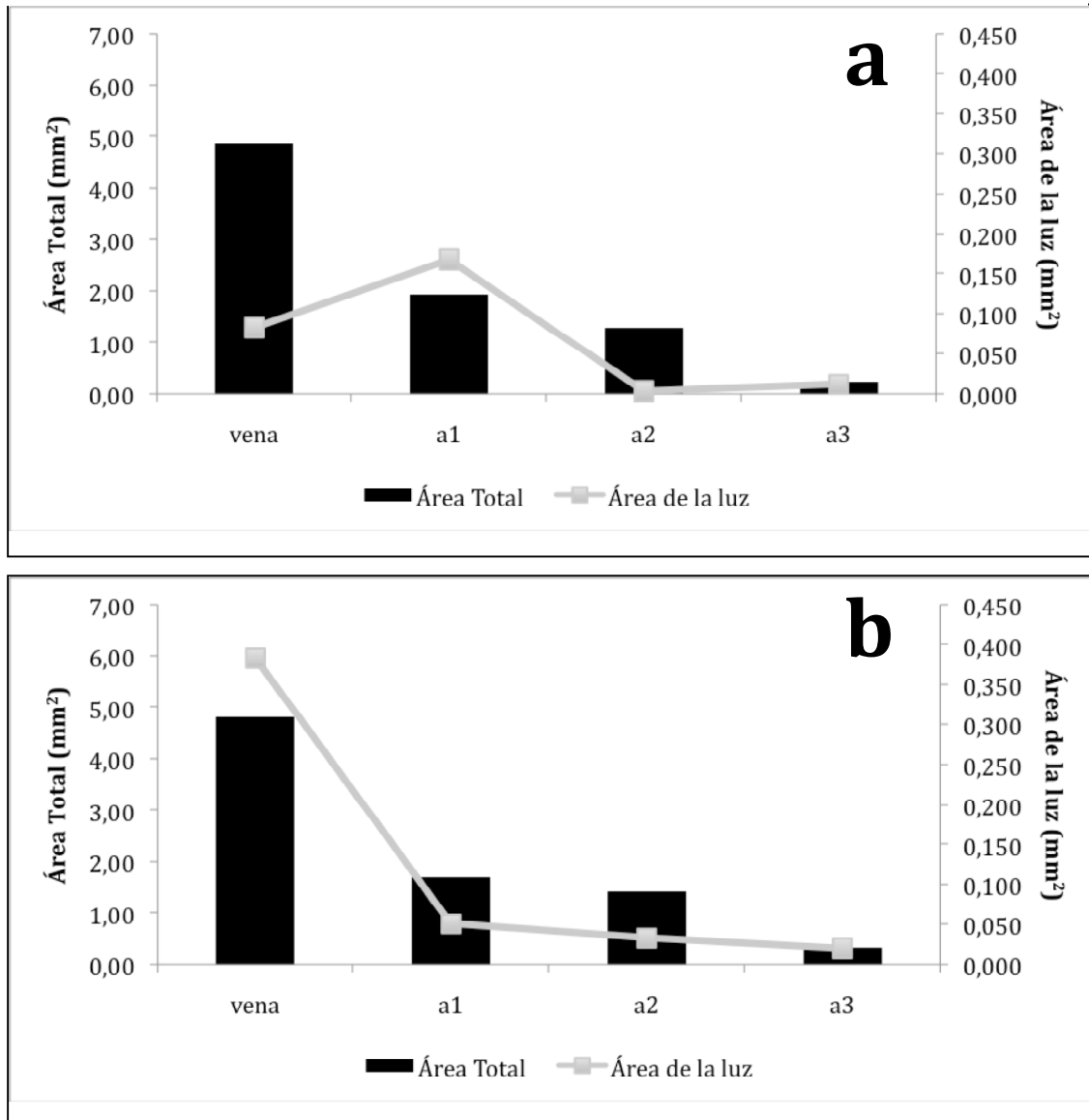


Figura 9. Valor promedio del área total y de la luz (mm^2) de los vasos más prominentes del cordón umbilical de lechones nacidos con escala de vitalidad aprobada (c) y no aprobada (d) en partos de cerdas tratadas con Clorhidrato de vetrabutín después de la expulsión del 1er lechón. vena; a1: arteria 1; a2: arteria 2; a3: arteria 3.

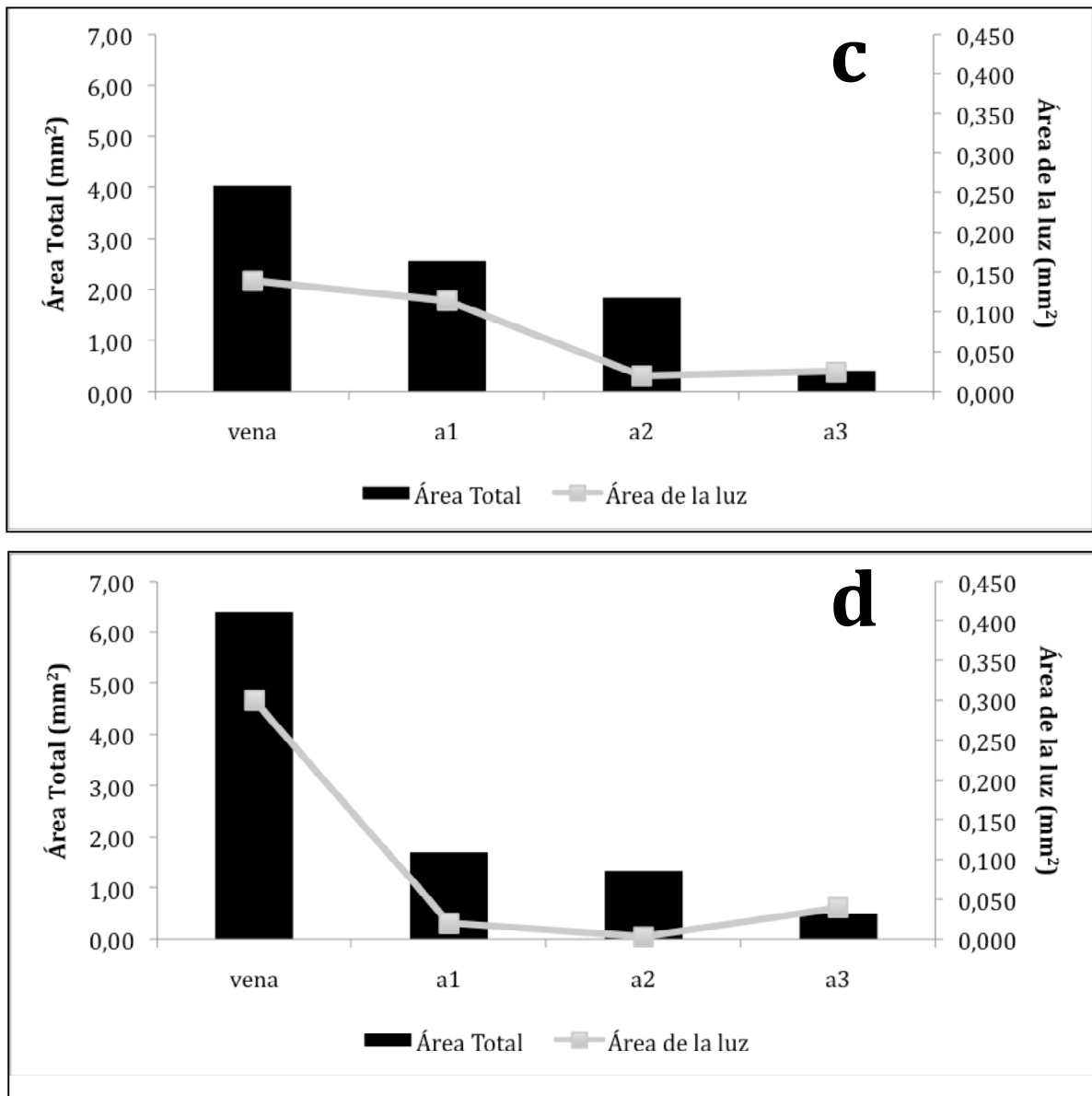
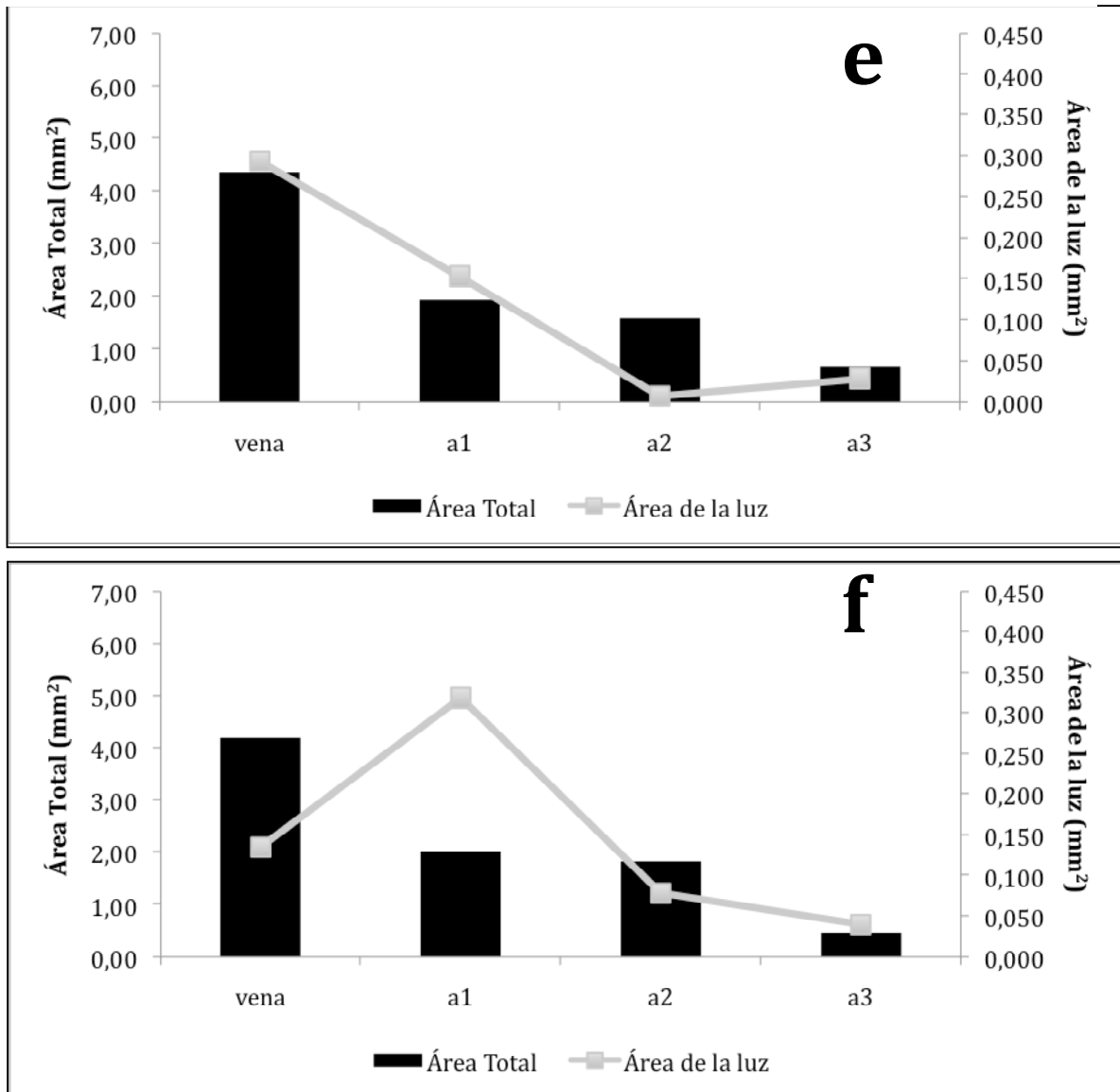


Figura 10. Valor promedio del área total y de la luz (mm^2) de los vasos más prominentes del cordón umbilical de lechones nacidos con escala de vitalidad aprobada (**e**) y no aprobada (**f**) en partos de cerdas tratadas con Clorhidrato de vetrabutín después de la expulsión del 5to lechón. vena; a1: arteria 1; a2: arteria 2; a3: arteria 3.



VIII. Discusión General

Con el propósito de resaltar los resultados más relevantes de la presente tesis, primero serán mencionados los hallazgos y aportaciones del proyecto.

Se cuenta con evidencia estadística para decir que la aplicación de 1.66 mg de clorhidrato de vetrabutín (CV) por cada kg de PV (equivalente a 1 ml / 60 kg PV) disminuye el número de fetos con distrés (sufrimiento fetal agudo o SFA) y reduce las alteraciones en el comportamiento hemodinámico útero-placenta-cordón umbilical en el neonato porcino nacido con SFA y en los lechones nacidos en condiciones normales. Lo anterior reflejado en el estado ácido-base inmediato después de su nacimiento, destacando que los mejores parámetros son los de lechones nacidos de cerdas con distocia más el tratamiento con CV, e incluso son comparables a los nacidos de cerdas pertenecientes al grupo eutocia sin CV.

Otro de los elementos a resaltar, es que el clorhidrato de vetrabutín favoreció el patrón de contracciones uterinas, observado mediante el cálculo de la actividad uterina. También resultó en menores consecuencias en el estado ácido-base y mayor tolerancia a la asfixia de los recién nacidos. Además de haber observado menores alteraciones neurológicas a través los mejores resultados en la calificación de la escala de vitalidad neonatal y el menor tiempo en establecer contacto con la teta materna, aunado a la mayor incidencia de cordones umbilicales adheridos sin cambios patológicos aparentes.

La importancia de mejorar los parámetros asociados a la calificación de vitalidad de lechones al nacimiento y su estado fisiometabólico, así como la de asegurar la evolución de un parto en situaciones normales con el uso de un uterotónico de efecto vasodilatador, radica en la obtención de más lechones nacidos en condiciones normales, menor cantidad de mortinatos al nacimiento y en los primeros días después del parto para asegurar su sobrevivencia en los primeros momentos cruciales de la vida extrauterina del neonato porcino. Así mismo, se debe considerar la contribución en la solución del manejo del parto

difícil tan mal categorizado en la porcicultura, y a la vez mejorar de manera indirecta los parámetros productivos de las cerdas. A continuación se explica la descripción fisiológica de los resultados por cada fase experimental.

Exp I. El uso de clorhidrato de vetrabutín en la distocia, minimiza las secuelas hemodinámicas del lechón

Tipo de parto: Los resultados del presente estudio confirman observaciones previas en donde se muestra que los parámetros de la asfixia fueron significativamente más evidentes entre los lechones nacidos de cerdas distócicas (González-Lozano *et al.*, 2009a). No obstante, los datos revelan que el uso de clorhidrato de vetrabutín (CV) tiene efectos benéficos cuando es utilizado en cerdas con distocia materno fetal (menor número de MIP y SFA). Resultados previos de González-Lozano *et al.* (2010), con el uso de CV en la eutocia, muestran que la actividad uterina es significativamente menor que la del grupo testigo (38.69 ± 11.44 vs. 68.69 ± 18.56 Unidades Montevideo y con una frecuencia de 4.16 ± 0.75 vs. 7.58 ± 1.55 contracciones en 10 minutos), lo cual indica que el CV tiene un efecto modulador en las contracciones uterinas de la cerda al parto. Se sabe que las contracciones uterinas provocan una disminución del flujo sanguíneo útero-placentario (Curtis, 1974) y por lo tanto, un suministro de oxígeno reducido al feto. La acumulación de contracciones uterinas sucesivas provoca cierto riesgo en el equilibrio ácido-base y el efecto adicional de la oclusión, contracción o ruptura del cordón umbilical son detonantes en el desarrollo de asfixia severa al nacimiento (van Dijk *et al.*, 2008). La modulación de las contracciones uterinas que provoca el CV (González-Lozano *et al.*, 2010) puede explicar la menor cantidad de efectos adversos observados en los lechones recién nacidos de partos distócicos encontrados en el presente trabajo, especialmente interesantes resultan las variables hemodinámicas y de gases en lechones, así como los indicadores productivos de cerdas con diferentes tipos de parto.

Diferencias por género. Con respecto al género, se obtuvo un total de 30 hembras y 58 machos en el grupo de animales con SFA, casi el doble. Lo anterior concuerda con investigaciones de Canario *et al.* (2006), quienes indican que los lechones machos tienen aproximadamente 1.80 veces más probabilidades de

nacer muertos o con problemas comparados con las hembras. Además Lay *et al.* (2002), sostienen la hipótesis de que los machos conservan una susceptibilidad considerable con respecto al estrés del parto por el incremento de su cortisol basal. Por su parte, Baxter *et al.* (2008), mencionan que a pesar de que murieron más machos en su estudio durante el periodo neonatal, no observaron un efecto significativo con respecto al género en la supervivencia postnatal. No sería extraño que los resultados obtenidos en cuanto a los cambios hemodinámicos en lechones con SFA sean atribuidos en gran medida a los machos por el simple hecho de ser mayores en número o por la susceptibilidad intrínseca del género, al tener menor resistencia para enfrentar situaciones de asfixia-hipoxia. Por su parte, resultados de Karlsson *et al.* (2008), muestran que en las hembras hubo menor incidencia de daño orgánico por asfixia perinatal, observando diferencias importantes entre géneros. Lo anterior, hace que nos formulemos las siguientes preguntas; ¿acaso los machos tienen menor resistencia a problemas de asfixia pero presentan menor cantidad de daño orgánico? y ¿las hembras resisten más los problemas de asfixia pero al final presentan mayor incidencia de daño orgánico?, las cuales no podemos responder con la información que tenemos hasta el momento, sin embargo se quedan para posibles futuras investigaciones.

Diferencias por pesos. Aunque no fueron observadas diferencias significativas entre los pesos de los diferentes grupos (eutocia-distocia, con y sin CV), sí notamos que los lechones que cursaron por un proceso de SFA, fueron los de mayor peso al nacimiento (> 1600 g) comparados con los lechones nacidos vivos normales. Por su parte Canario *et al.* (2006), mencionan que cuando realizaron un ajuste global para el peso corporal individual, el riesgo de mortinatos incrementó en camadas muy grandes, particularmente en los lechones muy pequeños. Por lo tanto, es interesante observar que los problemas al nacimiento se encuentran posiblemente asociados con animales muy pequeños o muy pesados, como también lo indican estudios previos, donde se ha observado que el peso al nacimiento está relacionado de forma inversa con la escala de vitalidad y

de forma positiva con la hipoxia intra-parto (Trujillo-Ortega *et al.*, 2007). Mientras que los lechones con bajo peso tienen bajos niveles de hemoglobina (Zaleski y Hacker, 1993) y concentraciones de cortisol elevadas (Canario *et al.*, 2006), posiblemente los lechones más pesados tienen mejor vitalidad; sin embargo, tienen más dificultades para acomodarse en el canal de nacimiento y por lo tanto mayor riesgo de atorarse, lo que resulta en hipoxia severa y mayor riesgo de morir.

Vitalidad y latencia a conectar la teta materna. La vitalidad y latencia para conectar la teta materna de todos los lechones nacidos se ve favorecida cuando es suministrado el CV, independientemente de la condición al nacimiento (con o sin SFA). De acuerdo con Casellas *et al.* (2004), los lechones con vitalidad elevada alcanzan más rápido la teta materna y comienzan a mamar más rápido. Los mismos autores observaron que el tiempo empleado por los lechones con baja vitalidad para alcanzar la teta materna fue mucho mayor, lo cual coincide con los resultados obtenidos. Por otro lado, también se debe considerar que los lechones recién nacidos reciben un nivel inusualmente bajo de cuidados maternos, éstos reciben poca ayuda para alcanzar la teta.

Efectos perinatales del sufrimiento fetal agudo. Fue observado el efecto benéfico de una sola inyección con clorhidrato de vetrabutín sobre los indicadores productivos, metabólicos y estado ácido-base, de los lechones nacidos de cerdas con eutocia o con distocia. Es interesante notar que los únicos elementos metabólicos favorables para los lechones clasificación como SFA fueron el pH, HCO₃⁻ y PaO₂ para los nacidos de eutocia, y pH y HCO₃⁻ para los nacidos de distocia, exclusivamente de las cerdas tratadas con CV; sin embargo, los valores de lactato y pCO₂, los cuales son indicadores claros de acidosis, permanecieron elevados en todos los casos. Particularmente el grado de acidosis (resultado del análisis del equilibrio ácido-base) es considerado un factor importante en la determinación de resultados neonatales (Low *et al.*, 1994; Ross y Gala, 2002). En el bebé humano se ha demostrado que la acidosis metabólica, resultado de la

formación excesiva de ácidos metabólicos como el lactato y su subsecuente acumulación durante un periodo de hipoxemia, es responsable de un incremento en el grado de complicaciones en recién nacidos (Low *et al.*, 1994). Normalmente, la eliminación de CO₂ (y por lo tanto de ácido carbónico) y de lactato en sangre fetal, depende casi por completo de la placenta, que ayuda a compensar el déficit de oxígeno fetal (Bobrow y Soothill, 1999). Si este suministro es afectado o disminuido, se puede desarrollar la hipoxemia, resultando en el metabolismo anaeróbico y la producción de lactato (González-Lozano *et al.*, 2009b). Anteriormente ya se ha demostrado que el incremento de las contracciones uterinas anormales tiene consecuencias detrimentales sobre el equilibrio ácido-base (Mota-Rojas *et al.*, 2005a), sin embargo también deben ser considerados los efectos del tipo de parto y de las modificaciones a nivel de metabolismo de la placenta sobre las condiciones de los lechones al nacimiento.

Una ventaja que presenta el lechón recién nacido es que la afinidad de O₂ en sangre es más alta que en la cerda (Comline y Silver, 1974), lo cual ayuda a compensar ciertas deficiencias de este. Quizá el origen de la elevación de lactato en la circulación umbilical del feto porcino sea el tejido uteroplacentario. Se sabe que estos tejidos producen lactato y lo liberan dentro de la circulación umbilical y uterina en otras especies domésticas (Randall, 1977). No obstante, la eliminación de CO₂ (y por tanto, de ácido carbónico) y lactato de la sangre fetal, depende casi por completo de la placenta, y por tanto debe compensar el déficit de oxígeno fetal (Bobrow y Soothill, 1999).

En el presente estudio se aprecia un efecto favorable en los indicadores de supervivencia de los lechones nacidos de cerdas tratadas con CV, independientemente del tipo de parto (mayor vitalidad, menor incidencia de cordones umbilicales rotos, menor tiempo en el primer contacto con la teta materna -PCT-). Al respecto, algunos investigadores han demostrado que los lechones que nacieron con CUR, mostraron valores de pH significativamente más bajos al nacimiento cuando fueron comparados con aquellos que nacieron con el

cordón umbilical intacto (van Dijk *et al.*, 2006). Además, también se sabe que los neonatos asfixiados normalmente experimentan otras complicaciones, las cuales incluyen disfunciones hemostáticas y cardiovasculares (Al-Salam *et al.*, 2008). Técnicamente las variables evaluadas al nacimiento podrían solamente reflejar los disturbios en el equilibrio ácido-base como resultado de los eventos intrauterinos y/o el proceso de expulsión de los lechones (van Dijk *et al.*, 2006), de tal forma que tenemos una imagen general de las condiciones al nacimiento, resultado de eventos inmediatos anteriores o bien de su acumulación.

Exp II. Actividad uterina y monitoreo electrónico fetal en cerdas tratadas con clorhidrato de vetrabutín al parto

La incidencia de DIP'S II fue menor en el grupo de cerdas tratadas con CV al parto. La aplicación de una sola dosis intrmuscular de CV favoreció una menor cantidad de nacimientos con CU roto, CU congestionado y/o hemorrágico o lechones vivos con bradicardia, reduciendo la posibilidad de nacimientos con SFA y muertos por asfixia intra-parto o Tipo II. Experimentalmente se ha comprobado cómo la hipoxia produce modificaciones en la FCF. Puesto que la FCF y sus alteraciones se producen por la acción de los sistemas simpático y parasimpático, podemos suponer que las alteraciones del patrón de la frecuencia cardiaca, son indicadores fiables de hipoxia fetal (Wakatsuki *et al.*, 1992).

Destaca la apreciación de un incremento notable de la duración del parto en el grupo CV, sin consecuencias desfavorables en la incidencia de lechones nacidos muertos Tipo II en este estudio. Sin embargo, diversos experimentos han demostrado una fuerte relación entre un parto prolongado y niveles de mortinatos Tipo II (Mota *et al.*, 2002c). Los porcentajes de nacidos muertos se incrementan de 2.4 % a 10.5 % cuando el parto se prolonga de 3 a 8 h. El orden de nacimiento y el

tiempo del intervalo entre expulsiones de dos nacimientos sucesivos de lechones, son factores clave en la presentación de nacidos muertos (Alonso-Spilsbury *et al.*, 2004). En estudios previos se ha observado que tanto el tratamiento de OT como el de CV disminuyeron el tiempo de expulsión de los lechones durante el parto, sin embargo el uso de OT incrementa la mortalidad de lechones intra-parto, principalmente debido a la ruptura del cordón umbilical, mientras que con el CV, al modificar en menor grado tanto la intensidad como la frecuencia de las contracciones respecto del grupo tratado con OT, los cambios en los cordones umbilicales fueron menos severos y la mortalidad intra-parto fue menor (Mota-Rojas *et al.*, 2005b).

Estudios recientes han demostrado que la actividad miométrial tiene un efecto sobre la fisiología circulatoria y la supervivencia del neonato porcino. Las contracciones uterinas producen una disminución considerable del flujo sanguíneo e intercambio gaseoso hacia la placenta, lo que conduce a un proceso de hipoxia fetal y otros efectos adversos sobre el neonato porcino (Tucker y Hauth, 1990; Mota-Rojas, 2005ab; Olmos-Hernández *et al.*, 2008). La mayoría de los nacidos muertos son producto de una falta de oxígeno, lo cual sucede cuando el cordón umbilical que transporta la sangre oxigenada es dañado o roto (Randall, 1972a; Alonso-Spilsbury *et al.*, 2005).

Debido a los múltiples componentes de la contracción uterina durante el proceso de parto, desde hace ya algún tiempo en medicina humana surgió la necesidad de cuantificar la actividad uterina en términos diferentes a los de intensidad, frecuencia y duración, para reflejar el efecto del conjunto de estos componentes en lugar de cada uno por separado. La “unidad Montevideo” (UM), propuesta en 1957, representa el producto de la intensidad promedio de las contracciones uterinas, multiplicado por el número de contracciones en 10 minutos. En medicina humana, los valores de la actividad uterina durante el trabajo de parto ya han sido bien identificados, éstos oscilan entre 90 y 250 UM (Caldeyro-Barcia y Sica-Blanco, 1957). En medicina veterinaria, desde los años

1970's comenzaron los trabajos en cuanto al monitoreo de la actividad miométrial en yeguas. En la actualidad existen trabajos recientes en donde se ha reportado la frecuencia, presión intrauterina y duración de contracciones miométriales en cerdas con diferente número de parto y distintas situaciones al momento de parir, incluyendo la administración de OT (Mota-Rojas *et al.*, 2005a; Mota-Rojas *et al.*, 2007b; Olmos-Hernández *et al.*, 2008).

Para las cerdas con partos sin intervención farmacológica (grupo testigo), se obtuvo un rango de 10.30 a 42.70 UM en la actividad uterina calculada en cuanto al número de contracciones en 10 min. y 30.90 a 128.10 UM, para la actividad uterina calculada en cuanto al número de contracciones en 30 min. Por otro lado, los rangos de actividad uterina para cerdas tratadas con CV van en un rango de 7.27 a 23.43 UML para el cálculo con el número de contracciones en 10 min. y 21.82 a 70.30 UML, con el número de contracciones en 30 min. Con ésta herramienta se observan las diferencias entre grupos y se plantea a manera de propuesta el uso de este indicador en medicina veterinaria, específicamente en gineco-obstetricia porcina.

El patrón de actividad uterina por el tratamiento con CV en cerdas al parto podría ser explicado de la siguiente manera: el CV es un alcaloide derivado de la papaverina, el cual es un componente del opio, solo que la papaverina pertenece a la clase química de las benzilisoquinolas, las cuales no poseen efectos centrales. Estas tienen acción antiespasmódica y funcionan como relajantes musculares. En particular el CV, ejerce acción vasodilatadora, actúa directamente sobre el tejido uterino y musculatura cervical, y no posee actividad neurotrópica. Este fármaco actúa en las células miométriales al evitar el paso de K^+ a través de la membrana, por el incremento en el potencial y disminución del tono (EAEMP, 1999). Normalmente, la concentración de K^+ en el interior de la célula mamífera es de aproximadamente 150 mM; por fuera, en el líquido intersticial es de 5mM. Como resultado de ello, el K^+ tiende a difundirse desde el citoplasma a través de los canales iónicos hacia el líquido intersticial (Cunningham, 1997). La

despolarización del potencial de membrana determina una mayor permeabilidad a la penetración del Ca^{++} , mientras que la desactivación está relacionada con la inactivación de los canales de penetración del Ca^{++} y al mismo tiempo la salida de K^+ . De tal manera que el juego entre estos cationes se resuelve en el sentido de que el Ca^{++} actúa como activador fundamental (energético), y el K^+ como inhibidor (relajante, estabilizador) (Gimpl y Fahrenholz, 2001; Hertelendy y Zakar, 2004; Pérez y Pérez y Pérez, 2006).

Exp III. Caracterización del cordón umbilical en lechones recién nacidos de acuerdo a su vitalidad

Sitio de muestreo de cordón umbilical. Como ya fue comentado, fue seccionada una porción del cordón umbilical de aproximadamente seis centímetros en cada lechón, se procuró tomar la muestra de cordón umbilical de la región proximal al cerdo y pegado a la base del abdomen. La importancia de haber tomado una sección de esta zona, tiene su origen en los resultados de Koech *et al.* (2008), quienes mencionan que el incremento en la muscularidad y en la prominencia de la túnica subintima elástica (LSE) sugiere que la parte cercana al feto de la vena umbilical, tiene un papel importante en el mantenimiento de la presión sanguínea, mientras que las partes alejadas y cercanas a la placenta sirven más como conducto sanguíneo (Koech *et al.*, 2008). Es decir, un estrecho y débil cordón umbilical cerca del lado fetal tiende a obstruir el flujo sanguíneo de vasos umbilicales al mismo tiempo.

Morfología. Los tres grandes vasos del cordón umbilical en el neonato porcino corresponden a una vena de gran tamaño y dos arterias más pequeñas pero de diámetro similar entre ellas. Al respecto destacan algunas similitudes en comparación con el neonato humano, el cual tiene tres vasos sanguíneos que se encuentran rodeados por el gel de Wharton en una forma más o menos elíptica, que comprende de 10 - 11 giros entre el feto y el sitio de inserción en la placenta

(Benirschke y Kaufmann, 1995). En el caso del cordón umbilical del neonato porcino, este no tiene forma elíptica pero si tiene una porción abundante de sustancia amorfa, la cual corresponde al gel de Wharton y además cuenta con una gran cantidad de finas fibras y fibroblastos sensibles a inflamación. De acuerdo con Khong (2006), la inflamación en el gel de Wharton en el cordón umbilical es principalmente de origen fetal. Por otro lado, además de los tres grandes vasos del cordón umbilical, se observa una arteria de menor tamaño que las mencionadas pero que fue más o menos prominente de acuerdo a la condición experimental.

En este caso, observamos que en los cortes del cordón umbilical abunda la sustancia intercelular, además de que hay pocos cuerpos celulares de fibroblastos que se distinguen por su forma elongada y finas fibras de colágena. No obstante, el gel de Wharton parece tener una función de adventicia, de la cual carece el cordón umbilical y tiene el propósito de unir y encapsular los vasos umbilicales. Se especula que las células del gel de Wharton podrían participar en la regulación del flujo sanguíneo umbilical en el neonato humano, y la reducción en el crecimiento fetal podría ser consecuencia de la disminución del gel de Wharton, lo cual conduce a hipoplasia de los vasos umbilicales (Bruch et al., 1997).

Algunos autores mencionan que otros mecanismos (hemodinámica, bioquímica) son responsables del incremento del diámetro del gel de Wharton o su contenido en agua (Di Naro *et al.*, 2001).

Alteraciones microscópicas. Una variedad de complicaciones al parto y consecuencias perinatales adversas han sido asociadas tanto con anomalías del cordón umbilical, incluyendo los nacidos muertos, retraso del crecimiento intrauterino (IUGR), bajas calificaciones en la escala de Apgar y tención de meconio, así como el grado de oclusión y su duración (Peng *et al.*, 2006; Hasegawa *et al.*, 2006; Hasegawa, 2008; Hasegawa *et al.*, 2009; French *et al.*, 2005), además las complicaciones neonatales también han sido asociadas con las

anormalidades macroscópicas del cordón umbilical, incluidas la hipertensión pulmonar y daño neurológico (Redlin, 2004).

Es importante destacar que los resultados individuales de cada cordón presentan variaciones notorias en cuanto a las alteraciones morfológicas microscópicas incluso entre cordones del mismo grupo, encontramos sin embargo algunas características particulares como el colapso, la congestión o hemorragia. Tantbirojn *et al.* (2009), mencionan que la presencia de anormalidades macroscópicas o múltiples del cordón umbilical está asociada con la alta incidencia de ectasia y trombosis en el bebé humano. Por su parte los trombos traen como consecuencia reorganización y recanalización con acumulación de fibroblastos o células endoteliales dentro del lumen (Khong, 2006).

En el presente trabajo observamos las siguientes alteraciones, algunas de estas asociadas o localizadas individualmente: cordones umbilicales con una vena y tres arterias congestionadas y colapsadas; cordones con una arteria colapsada y otra no; condones congestionados pero no totalmente colapsados. En la literatura se menciona el hallazgo de trombosis de vasos umbilicales, o bien oclusión de uno o más vasos del cordón umbilical. Lo cual indica que no existe un patrón definido o específico para cada caso. Por su parte, la importancia de la trombosis de vena umbilical, radica en que este vaso es el único recurso de sangre oxigenada proveniente de la placenta (Fritz, 1981; Colgan y Luk, 1982). Por otro lado, cualquier tipo de presión que comprima el cordón umbilical puede conducir a la disminución del flujo sanguíneo en vasos umbilicales y subsecuente hipoxia fetal o falla en la circulación (Tantbirojn *et al.*, 2009).

En cuanto a los cambios relacionados con la congestión y la estasis vascular, éstos ocurren después de la compresión de la vena umbilical e incluyen ectasia y trombosis de los grandes vasos fetales en la placenta (Parast *et al.*, 2008). Lo anterior ha sido definido como vasculopatía trombótica fetal (VTF), la cual se encuentra asociada con una respuesta neonatal pobre, que incluye mortinatos y

daño neural (Machin et al., 2000). Es importante resaltar que algunos hallazgos microscópicos como la ectasia vascular fetal, trombosis vascular fetal y vasculopatía trombótica fetal (vellosidad avascular, cariorrexis de las vellosidades del estroma o una combinación de ambos) son más comunes en los casos con anomalías macroscópicas del cordón (Tantbirojn et al., 2009). Sin embargo, algunas de las lesiones son localizadas y raramente se observarán macroscópicamente en todo el cordón. Además, generalmente la morfología es alterada en una porción limitada o determinada del cordón umbilical.

La oclusión del cordón umbilical también puede resultar en una pequeña pero significativa caída en la concentración de glucosa en sangre disponible para el feto. Por ejemplo, en el feto ovino a término, una oclusión al cordón umbilical por 60 a 90 s es suficiente para producir una disminución en la liberación de glucosa que afecta los niveles de glucosa fetal. Lo anterior no es sorprendente, debido a que la glucosa proporciona cerca de la mitad del sustrato necesario para el metabolismo oxidativo en el feto ovino cuando éste está cercano al término. Como consecuencia de la oclusión, los elevados niveles de citocinas proinflamatorias, como la interleucina 6 (IL6), pueden alcanzar el fluido amniótico y los órganos cercanos. Además de la oclusión, las respuestas inflamatorias en el cordón umbilical del feto o sus vasos coriónicos pueden deberse a la exposición de meconio o a otras causas aún desconocidas.

Otras alteraciones microscópicas observadas en el presente trabajo incluyen una extensa hemorragia asociada a la vena (4 casos). En otros casos la hemorragia se encontró asociada a la pared de una de las arterias, o a solamente algunos pequeños capilares (Fig. 4). De acuerdo con Tantbirojn *et al.* (2009), estas hemorragias son provocadas por un trauma (torsión, lazado, nudo, tracción, o prolapso) en un área de debilidad local de la pared de los vasos o bien por una complicación seria como es la del hematoma dentro de la cavidad amniótica, lo cual puede conducir al desangrado. Por otro lado, en el caso del bebé humano la vasculopatía trombótica fetal se encuentra fuertemente asociada tanto con el

enredo del cordón umbilical como con sus anomalías patológicas. Colgan y Luk (1982), mencionan que la trombosis de vasos umbilicales puede ser el primer paso o puede ser secundario al incremento de la resistencia en la circulación umbilical (torsión, bloqueo, compresión, hematoma). Usualmente, la anomalía anatómica se encuentra cerca del trombo, sin embargo, en un feto la trombosis sucede en el lado opuesto al final de la torsión (Tantbirojn et al., 2009), hematoma del cordón umbilical, o bien por la extravasación de sangre en el “gel de Wharton” (Tantbirojn et al., 2009).

En otro sentido, los resultados en cuanto al área y luz de las arterias y venas umbilicales de lechones nacidos de cerdas tratadas con CV después del nacimiento del 5to lechón (CV/5), fueron mayores comparados con CV/1 y Sin CV (Figs. 8 y 9). El cordón umbilical de neonato porcino el tejido conectivo que rodea los vasos umbilicales también es llamado gel de Wharton (Montalvo-Valdivieso, 2008), Redline *et al.* (2005), mencionan que los cordones estrechos tienen como característica la disminución en el gel de Wharton en el bebé humano (diámetro máximo del cordón < 0.8 cm) tanto focalmente como a lo largo del cordón. La circunferencia promedio de un cordón umbilical de humano a las 40 semanas es de 3.6 cm (con un rango de 2.6 a 6.9 cm) (Dooley *et al.*, 1986). Asimismo, se sospecha una incidencia alta de desaceleraciones variables anteparto en pacientes con un diámetro pequeño del cordón umbilical comparado con aquellos de un cordón umbilical de diámetro normal. Estudios con herramientas Doppler han mostrado una asociación entre el pequeño espacio del lumen venoso y un reducido flujo sanguíneo (Raio *et al.*, 2003). Un lumen pequeño también sugiere un estado crónico de vasoconstricción.

Los hallazgos de alteraciones en los cordones umbilicales sirven como indicadores de los efectos vasodilatadores de un uterotónico con efecto vasodilatador como el CV. No obstante deben ser consideradas las diferencias individuales e incluso las diferencias entre cada porción de un mismo cordón umbilical, incluyendo las alteraciones macroscópicas y microscópicas, y su

relación con otros indicadores. Tantbirojn *et al.* (2009) mencionan que los neonatos humanos con anomalías macroscópicas del cordón umbilical tuvieron una alta proporción de baja escala de Apgar al primer minuto de vida comparados con sus testigo, si embargo la diferencia no fue significativa. El gel de Wharton es un componente importante del cordón umbilical, pues la túnica íntima del cordón umbilical es delgada y abundante en colágeno (Koech *et al.*, 2008) y la presencia de placas musculares longitudinales y oblicuas sugiere que las contracciones de la túnica media ayudan en el flujo sanguíneo de la placenta al feto. Por su parte, la vena umbilical ha sido descrita no solo como un conducto sanguíneo hacia el feto, sino que también tiene la capacidad de alterar las características de la sangre (Koech *et al.*, 2008). Las anomalías múltiples o simples del cordón umbilical han sido asociadas con un incremento de 9 a 11 veces más en la tasa de mortinatos o de complicaciones intraparto o postnatales inmediatas (Tantbirojn *et al.*, 2009). Por su parte Genest (1992) proporcionó datos, que sugieren que además del examen del cordón umbilical, el examen de la placenta podría ser de utilidad para la estimación del momento de muerte de los nacidos muertos.

IX. Conclusiones Generales

Las investigaciones en curso que evalúan los rasgos fisiológicos y metabólicos en los animales neonatos, pueden ayudar a caracterizar la tolerancia del neonato hacia la asfixia, con aplicaciones posteriores en la perinatología humana.

Exp I. Una inyección de CV resultó en menor cantidad de lechones MIP y nacidos con SFA en cerdas con y sin distocia. Del mismo modo, el uso de este uterotónico con efecto vasodilatador, disminuyó la severidad de los efectos adversos sobre los indicadores metabólicos y el estado ácido base de lechones al nacimiento, favoreciendo a su vez las respuestas de supervivencia (vitalidad, PCT) y el estado de los cordones umbilicales. Este trabajo, cuenta con evidencia suficiente para afirmar que el tipo de parto influye de manera determinante en los indicadores productivos de cerdas al parto, de manera que los indicadores en cerdas que atravesaron por un proceso de eutocia fueron mejores, comparados con los indicadores de las cerdas con distocia. Un efecto similar fue observado en los indicadores de supervivencia y metabolitos en sangre de lechones nacidos de cerdas con distocia en comparación a los nacidos de cerdas con eutocia. Por último, la importancia en el conocimiento de los efectos del tipo de parto sobre los lechones nacidos y los criterios para la definición de distocia, son herramientas que permitirán tomar nuevas decisiones y establecer cambios en el manejo del parto problema, así como prevenir situaciones inconvenientes en los animales nacidos que repercuten directamente en los indicadores productivos de las granjas.

Exp II. La aplicación de una sola dosis de CV durante el parto en cerdas, es al parecer recomendable para mejorar la actividad uterina y los indicadores de supervivencia neonatal. Aunque la duración del parto y el intervalo de nacimiento entre cada lechón no disminuyen por su aplicación, se obtuvo un menor número de lechones nacidos muertos y con sufrimiento fetal agudo (DIP'S II) en el grupo

tratado. Sin embargo, será interesante en próximos estudios valorar el efecto del CV sobre variables críticas sanguíneas e intercambio gaseoso de lechones nacidos con evidencia de asfixia, así como los posibles daños en el neurodesarrollo y los cambios vasculares en cordones umbilicales, debido a la administración de CV de acuerdo con sus propiedades vasodilatadoras.

Exp III. El cordón umbilical de los lechones presenta tres grandes vasos sanguíneos principales: una vena de gran tamaño y dos arterias de menor diámetro pero de tamaño semejante entre ellas Además una arteria de menor tamaño, la cual fue más sensible al tratamiento con CV. Es importante destacar que los resultados presentan variaciones notorias en cuanto a la morfología incluso entre cordones del mismo grupo, aunque pudieron ser identificadas algunas características particulares. Aparentemente el área y la luz de las arterias y venas umbilicales de lechones nacidos de cerdas tratadas con CV después del nacimiento del 5to lechón (CV/5), fueron mayores en comparación al área y la luz de las arterias y venas umbilicales de lechones nacidos de cerdas tratadas con CV/1 y Sin CV.

X. Referencias bibliográficas

Abman SH. 1999. New developments in the pathogenesis and treatment of neonatal pulmonary hypertension. *Pediatr Pulmonol Suppl.* 18: 201-204.

Abman SH. 2007. Recent advances in the pathogenesis and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Neonatology.* 91:283-290.

Al-Salam Z, Emara M, Wehlage S, Abozaid S, Johnson ST, Bigam DL, Cheung PY. 2008. The effect of dobutamine on platelet aggregatory function in newborn piglets with hypoxia and reoxygenation. *Shock.* 30:293-298.

Alonso-Spilsbury M, Mota-Rojas D, Martínez-Burnes J, Arch TE, Lopez-Mayagoitia A, Ramírez-Necoechea R, Olmos HSA, Trujillo OME. 2004. Use of oxytocin in penned sows and its effect on fetal intra-partum asphyxia. *Animal Reproduction Science.* 84:157-167.

Alonso-Spilsbury M, Mota-Rojas D, Villanueva-García D, Martínez-Burnes J, Orozco GH, Ramírez-Necoechea R, López A, Trujillo-Ortega ME. 2005. Perinatal asphyxia pathophysiology in pig and human: A review. *Animal Reproduction Science.* 90:1-30.

Aschner JL, Kovacs N, Perciaccante JV, Figueroa JP, Thrikawala N, Robins GS. 1999. Endothelial nitric oxide synthase gene transfer enhances dilation of newborn piglet pulmonary arteries. *American Journal of Physiology.* 277:H371-H379.

Baxter EM, Jarvis S, D'Eath RB, Ross DW, Robson SK, Farish M, Nevison IM, Lawrence AB, Edwards SA. 2008. Investigating the behavioural and physiological indicators of neonatal survival in pigs. *Theriogenology.* 69:773-783.

Benirschke K, Kaufmann P. 1995. Pathology of the human placenta. 3rd ed. New York: Springer.

Berger JI, Gibson RL, Redding GJ. 1993. Effect of inhaled nitric oxide during group B streptococcal sepsis in piglets. *American Review of Respiratory Disease.* 147:1080-1086.

Berger R, Gjedde A, Heck J, Muller E, Krieglstein J, Jensen A. 1994. Extension of the 2-deoxyglucose method to the fetus in utero: theory and normal values for the cerebral glucose consumption in fetal guinea pigs. *J Neurochem.* 63:271-279.

Blanks AM, Thornton S. 2003. The role of oxytocin in parturition. *Br J Obstet Gynecol. Suppl* 20:46-51.

Blea CW, Barnard JM, Magness RR, Phernetton TM, Hendricks SK. 1997. Effect of nifedipine on fetal and maternal hemodynamics and blood gases in the pregnant ewe. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 176:922-930.

Bobrow CS, Soothill PW. 1999. Causes and consequences of fetal acidosis. *Archives of Disease in Childhood. Fetal Neonatal Ed.* 80:246-249.

Borges VF, Bernardi ML, Bortolozzo FP, Wentz I. 2005. Risk factors for stillbirth and foetal mummification in four Brazilian swine herds. *Preventive Veterinary Medicine.* 70:165-176.

Bruch JF, Sibony O, Benali K, Challier C, Blot P, Nessmann N. 1997. Computerized microscope morphometry of umbilical vessels from pregnancies with intrauterine growth retardation and abnormal umbilical artery Doppler. *Human Pathology.* 28: 1139-1145.

Caldeyro-Barcia R, Sica-Blanco Y, Poseiro JJ, González Panizza V, Méndez-Bauer C, Fielitz C, Alvarez H, Pose SV, Hendricks CH. 1957. A quantitative study of the action of synthetic oxytocin on the pregnant human uterus. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 121:18-21.

Canario L, Cantoni E, Le Bihan E, Caritez JC, Billon Y, Bidanel JP, Foulley JL. 2006. Between-breed variability of stillbirth and its relationship with sow and piglet characteristics. *Journal of Animal Science.* 84:3185-3196.

Carvajal JA, Buhimschi IA, Thompson LP, Aguan K, Carl P, Weiner CP. 2001. Chorion releases a factor that inhibits oxytocin-stimulated myometrial contractility in the pregnant guinea pig. *Human Reproduction.* 16:638-643.

Casellas J, Rauw WM, Piedrafita J, Sánchez A, Arque M, Noguera JL. 2004. Viability of Iberian × Meishan F2 newborn pigs. I. Analysis of physiological and vitality variables. *Journal of Animal Science*. 82:1919-1924.

Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. 2000. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocrine Reviews*. 21:514-550.

Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF. 2001. Effects of the dual endo-thelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised pla-cebo-controlled study. *Lancet*. 358:1119-1123.

Chantaraprateep P, Prateep P, Lohachit C, Poomsuwan P, Kunavongkrit A. 1986. Investigation into the use of prostaglandin F₂α (PGF₂α) and oxytocin for the induction of farrowing. *Australian Veterinary Journal* 63:254-256.

Colgan TJ, Luk SC. 1982. Umbilical cord torsion, thrombosis and intrauterine death of a twin fetus. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 106:101.

Comline RS, Silver M. 1974. A comparative study of blood gas tensions, oxygen affinity and red cell 2,3 DPG concentrations in foetal and maternal blood in the mare, cow and sow. *The Journal of Physiology*. 242:805-826.

Cohn HE, Sacks EJ, Heymann MA, Rudolph AM. 1974. Cardiovascular responses to hypoxemia and acidemia in fetal lambs. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 120:817-824.

Crankshaw D, Gaspar V, Pliska V. 1990. Multiple [3H]-oxytocin binding sites in rat myometrial plasma membranes. *J Recept Res*. 10:269–285.

Cunningham JG. 1997. *Fisiología Veterinaria*. McGraw Hill-Interamericana, México.

Curtis SE. 1974. Responses of the piglet perinatal stressors. *Journal of Animal Science*. 38:1031-1036.

Da Silva S, Hennebert N, Denis R, Wayenberg JL, 2000. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Paediatrica*. 89:320-323.

Daniels SS. 1966. Lactate and pyruvate as an index of prenatal oxygen deprivation. *Pediatrics* 37:942-953.

Dawes GS, Mott JC, Shelley HJ. 1959. The importance of cardiac glycogen for the maintenance of life in fetal lambs and newborn animal during anoxia. *Journal of Physiology*. 146:516-538.

Di Naro E, Ghezzi F, Raio L, Franchi M, D'Addario V. 2001. Umbilical cord morphology and pregnancy outcome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 96:150-157.

Dial GD, Almond GW, Hilley HD, Repasky RR, Hagan I. 1987. Oxytocin precipitation of prostaglandin-induced farrowing in swine: determination of the optimal dose of oxytocin and optimal interval between prostaglandin F2 α and oxytocin. *American Journal of Veterinary Research* 48:966-970.

Dooley SL, Lamb R, Helseth DL Jr. 1986. Umbilical cord circumference as a measure of Wharton's jelly: Clinical correlates. Abstract 32, Sixth Annual Meeting of the Society of Perinatal Obstetricians. January 30-February 1, San Antonio, Texas.

Dubiel M, Gunnarsson G, Gudmundsson S. 2002. Blood redistribution in the fetal brain during chronic hypoxia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 20:117-121.

EAEMP. 1999. The European Agency for the Evaluation of Medical Products: Veterinary Medicines Evaluation Unit. Committee for Veterinary Medicinal Products.

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, D. J. A. y Foxcroft, G. R. (Eds.). *Control of Pig Reproduction*. pp. 479-506. Butterworths, London.

English PR. 1992. ¿Cómo reducir la mortalidad de lechones? *Porcicultura Colombiana. Asociación Colombiana de Porcicultores.* 25:16-18.

Farber HW, Barnett HF. 1991. Differences in prostaglandin metabolism in cultured aortic and pulmonary arterial endothelial cells exposed to acute and chronic hypoxia. *Circulation Research.* 68:1446-1457.

Fike CD, Kaplowitz MR. 1996. Chronic hypoxia alters nitric oxide-dependent pulmonary vascular responses in lungs of newborn pigs. *Journal of Applied Physiology.* 81:2078-2087.

Fike CD, Pfister SL, Kaplowitz MR, Madden JA. 2002. Cyclooxygenase contracting factors and altered pulmonary vascular responses in chronically hypoxic newborn pigs. *Journal of Applied Physiology.* 92:67-74.

Fike CD, Kaplowitz MR, Pfister SL. 2003. Arachidonic acid metabolites and an early stage of pulmonary hypertension in chronically hypoxic newborn pigs. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology.* 284:L316-L323.

Fraser D, Phillips PA, Thompson BK. 1997. Farrowing behaviour and stillbirth in two environments: an evaluation of the restraint-stillbirth hypothesis. *Applied Animal Behavior Science.* 55:51-66.

French AE, Gregg VH, Newberry Y, Parsons T. 2005. Umbilical cord stricture: a cause of recurrent fetal death. *Obstetrics & Gynecology.* 105:1235-9.

Fritz MA, Christopher CR. 1981. Umbilical vein thrombosis and maternal diabetes mellitus. *Journal of Reproductive Medicine.* 26:320.

Fuchs AR, Fuchs F. 1984. Endocrinology of human parturition: A Review. *British*

Journal of Obstetrics and Gynaecology. 91:948-967.

Gadd J. 1991. Using oxytocin at farrowing time. Pigs. Misset. 7:15.

Genest DR. 1992. Estimating the time of death in stillborn fetuses. II. Histologic evaluation of the placenta; a study of 71 stillborns. Obstetrics & Gynecology. 80:585-92.

Gilbert CL, Goode JA, McGrath TJ. 1994. Pulsatile secretion of oxytocin during parturition in the pig: temporal relationships with fetal expulsion. The Journal of Physiology. 475:129-137.

Gilbert CL. 1999. Oxytocin secretion and management of parturition in the pig. Reproduction in Domestic Animals. 34:193-200.

Gimpl G, Burger K, Politowska E, Ciarkowski J, Fahrenholz F. 2000. Oxytocin receptors and cholesterol: interaction and regulation. Experimental Physiology. 85:41-50.

Gimpl G, Fahrenholz F. 2001. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. Physiological Reviews. 81:629-683.

Gobry V, Bouchard G, Carrupt PA, Testa B, Girault HH. 2000. Physicochemical characterization of sildenafil: ionization, lipophilicity behavior, and ionic-partition diagram studied by two-phase titration and elec-trochemistry. Helvetica Chimica Acta. 83(7):1465-1474.

Goetzman BW, Sunshine P, Johnson JD, Wennberg RP, Hackel A, Merten DF. 1976. Neonatal hypoxia and pulmonary vasospasm: response to tolazoline. Journal of Pediatrics. 89:617-621.

González-Lozano, M., Mota-Rojas, D., Velázquez, E. Y., Becerril-Herrera, M., Hernández, G. R., Nava-Ocampo, A., Sánchez, A. P., Trujillo-Ortega, M. E., Ramirez, N. R. y Alonso-Spilsbury, M. 2006a. Valoración de la hipoxemia en lechones nacidos de partos eutócicos y distócicos tratados con y sin oxitocina. *Memorias XLI Congreso Nacional AMVEC*. Asociación Mexicana de Veterinarios Especialistas en Cerdos, A. C., Ixtapa-Zihuatanejo.

González-Lozano, M., Mota-Rojas, D., Velázquez-Armenta, Y., Alonso-Spilsbury, M., Olmos-Hernández, A., Zermeño-Acosta, M. y Ramírez-Necoechea, R. 2006b. Distocia materno fetal en diferentes especies animales. En: Mota-Rojas, D., Nava-Ocampo, A., Villanueva-García, D. y Alonso-Spilsbury, M. (Eds.) Perinatología Animal. Enfoques Clínicos y Experimentales. pp. 135-164. B. M. Editores S. A. de C. V., México.

González-Lozano M, Mota-Rojas D, Velásquez-Armenta Y, Alonso-Spilsbury M, Sánchez-Aparicio P, Olmos-Hernández A, Ramírez-Necoechea R. 2008a. Capítulo 15. "Distocia materno fetal en diferentes especies animales". En: Mota-Rojas D, Nava-Ocampo AA, Villanueva-García D, Alonso-Spilsbury ML. Perinatología Animal. Enfoques clínicos y experimentales. 1ª Ed. ISBN 978-970-95024-1-1. México: BM Editores S. A. de C. V. pp. 180-204.

González-Lozano M, Velásquez-Armenta Y, Nava-Ocampo A, Hernández-González R, Becerril-Herrera M, Trujillo-Ortega MaE, Alonso-Spilsbury, Mota-Rojas D. 2008b. Capítulo 16. "Valoración de la hipoxemia en lechones nacidos en partos eutócicos y distócicos tratados con y sin oxitocina". En: Mota-Rojas D, Nava-Ocampo AA, Villanueva-García D, Alonso-Spilsbury ML. Perinatología Animal. Enfoques clínicos y experimentales. 1ª Ed. ISBN 978-970-95024-1-1. México: BM Editores S. A. de C. V. pp. 165-182.

González-Lozano M, Mota-Rojas D, Velázquez-Armenta EY, Nava-Ocampo AA, Hernández-González R, Becerril-Herrera M, Trujillo-Ortega MaE, Alonso-Spilsbury M. 2009a. Obstetric and fetal outcomes in dystocic and eutocic sows to an injection of exogenous oxytocin during farrowing. Canadian Veterinary Journal. 50:1273-1277.

González-Lozano M, Trujillo-Ortega MA, Becerril-Herrera M, Alonso-Spilsbury M, Ramírez-Necoechea R, Hernández-González R, Mota-Rojas D. 2009b. Effects of oxytocin on critical blood variables from dystocic sows. Veterinaria México. 40:231-245.

González-Lozano M, Trujillo-Ortega ME, Becerril-Herrera M, Alonso-Spilsbury M, Rosales-Torres AM, Mota-Rojas D. 2010. Uterine activity and fetal electronic monitoring in parturient sows treated with vetrabutin chlorhydrate. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 33:28-34.

Grammatopoulos D, Hillhouse E. 1999. Activation of protein kinase C by oxytocin

inhibits the biological activity of the human myometrial corticotropin-releasing hormone receptor at term. *Journal of Endocrinology*. 140:585-594.

Graves CR. 1996. Agents that cause contraction or relaxation of the uterus. En: Hardman JG y Limbird LE (Eds.) Goodman and Gilman. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. pp. 1073-1101. McGraw-Hill, New York.

Greenberg D. 1987. Calcium channels and calcium channels antagonists. *Ann Neurol*. 21: 317-330.

Greene KR. 1999. Scalp blood gas analysis. *Obstetrics & Gynecology Clinics of North America*. 26:641-656.

Greene KR, Rosen KG. 1995. Intrapartum asphyxia. En *Fetal and neonatal neurology and neurosurgery*. ed. Levene ML, Lilford RJ, pp. 389-404. Churchill Livingstone, New York.

Groome LJ, Goldenberg RL, Cliver SP, Davis RO, Copper RL. 1992. Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta-sympathomimetic tocolysis. The March of Dimes Multicenter Study Group. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 167:873-879.

Haesslein HC, Niswander KR. 1980. Fetal distress in term pregnancies. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 137:245-253.

Handman H, Rais-Bahrami K, Rivera O, Seale WR, Short BL. 1997. Use of intratracheal pulmonary ventilation versus conventional ventilation in meconium aspiration syndrome in a newborn pig model. *Critical Care Medicine*. 25:947-948.

Harake B, Gilbert RD, Ashwal S, Power GG. 1987. Nifedipine: effects on fetal and maternal hemodynamics in pregnant sheep. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 157:1003-1008.

Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, Sekizawa A, Okai T. 2006. Velamentous cord insertion: significance of prenatal detection to predict perinatal complications. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 45:21-5.

Hasegawa J. 2008. Studies for early identification of umbilical cord abnormalities and for managements of high risk pregnancies with them. *Acta Obstetrica et Gynaecologica Japonica*. 60:1723-34.

Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, Sekizawa A, Okai T. 2009. Ultrasound diagnosis and management of umbilical cord abnormalities. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 48(1):23-27.

Herpin P, Le Dividich J, Hulin JC, 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 piglets. *Journal of Animal Science*. 74:2067-2075.

Herpin P, Wosiak F, Le Dividich J, Bertin R. 1998. Effects of acute asphyxia at birth on subsequent heat production capacity in newborn pigs. *Research in Veterinary Science*. 66:45-49.

Herpin P, Hulin CJ, Le Dividich J, Fillaut M. 2001. Effect of oxygen inhalation at birth on the reduction of early postnatal mortality in pigs. *Journal of Animal Science*. 79:5-10.

Hertelendy F, Zakar T. 2004. Regulation of miometrial smooth muscle function. *Current Pharmaceutical Design*. 10:2499-2517.

Incerpi MH, Miller DA, Samadi R, Settlege RH, Goodwin TM. 1998. Stillbirth evaluation: what tests are needed? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 178:1121-25.

Jankowski M, Hajjar F, Kawas Sa, Mukaddam Ds, Hoffman G, Mccann Sm, Gutkowska J. 1998. Rat heart: a site of oxytocin production and action. *Proc Natl Acad Sci USA*. 95:14558-14563.

Javert CT, Barton B. 1952. Congenital and acquired lesions of the umbilical cord and spontaneous abortion. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 63:1065-1077.

Jeng Y-J, Lolait SJ, Soloff MS. 1998. Induction of oxytocin receptor gene expression in rabbit amnion cells. *Endocrinol*. 139:3449-3455.

Karlsson M, Tooley JR, Satas S, Hobbs CE, Chakkarapani E, Stone J, Porter H, Thoresen M. 2008. Delayed hypothermia as selective head cooling or whole body cooling does not protect brain or body in newborn pig subjected to hypoxia-ischemia. *Pediatric Research*. 64:74-80.

Khan RN, Hamound H, Warren A, Wong LF, Arulkumaran S. 2004. Relaxant action of sildenafil citrate (viagra) on human myometrium of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 191:315-321.

Khong TY. 2006. The placenta in stillbirth. *Current Diagnostic Pathology*. 12:161-172.

Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Mayock DE. 1997. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Journal of Pediatrics*. 131:55-62.

Koech A, Ndungu B, Gichangi P. 2008. Structural Changes in Umbilical Vessels in Pregnancy Induced Hypertension. *Placenta*. 29:210-214

Larrue B, Jaillard S, Lorthioir M, Roubliova X, Butrous G, Rakza T. 2005. Pulmonary vascular effects of sildenafil on the development of chronic pulmonary hypertension in the ovine fetuses. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 288:L1193-L1200.

Lawrence RN, Clelland C, Beggs D, Salama FD, Dunn WR, Wilson VG. 1998. Differential role of vasoactive prostanoids in porcine and human isolated pulmonary arteries in response to endothelium-dependent relaxants. *British Journal of Pharmacology*. 125:1128-1137.

Lay DC, Matteri RL, Carroll JA, Fangman TJ, Safranski TJ. 2002. Prewaning survival in swine. *Journal of Animal Science*. 80:E74-E86.

Le Cras TD, McMurtry IF. 2001. Nitric oxide production in the hypoxic lung. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 280:L575-L582.

Leenhouders JI, Wissink P, van der Lende T, Paridaans H, Knol EF. 2003. Stillbirth in the pig in relation to genetic merit for farrowing survival. *Journal of Animal Science*. 81:2419-2424.

Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, Ginns LC, Dec GW, Zapol WM. 2002. Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. *American Journal of Cardiology*. 90:677-680.

Levene MI, Fawer CL, Lamont RF. 1982. Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate. *Archives of Disease in Childhood*. 57:410-417.

Linneen SK, Benz JM, Dritz SS, DeRouchey JM, Goodband RD, Tokach MD. 2005. A review of oxytocin use for sows and gilts. En: Goodband BM, Tokach S, Dritz J y De Rouchey (Eds.) *Swine Research*. pp. 1-3. Kansas State University, Kansas.

Low JA, Pancham SR, Piercy WN, Worthington D, Karchmar EJ. 1979. Maternal and fetal lactate characteristics during labour and delivery. *En Lactate in acute conditions*. ed. Bossart H, Perret C. pp. 29-47.

Low JA, Galbraith RS, Sauerbrei EE, Muir DW, Killen HL, Pater EA. 1986. Maternal, fetal and newborn complications associated with newborn intracranial hemorrhage. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 154:345-351.

Low JA, Panayotopoulos C, Derrick EJ. 1994. Newborn complications after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the term fetus. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 170:1081-1087.

Lucia T, Correa MN, Deschamps JC, Bianchi I, Donin MA, Machado AC, Meincke W, Matheus JEM. 2002. Risk factors for stillbirths in two swine farms in the south of Brazil. *Preventive Veterinary Medicine*. 53:285-292.

Luna-Ortiz P, Serrano-Valdés X, Fernández-Rivera B, Rojas Pérez E. 2003. Homeostasis del calcio y función cardiovascular: implicaciones anestésicas. *Revista Mexicana de Anestesia*. 26(2): 87-100.

Lunding-Schiller S, Kreider DL, Rorie RW, Hardesty D, Mitchell MD, Koike TI. 1996.

Characterization of porcine endometrial, myometrial, and mammary oxytocin binding sites during gestation and labor. *Biology of Reproduction*. 55:575-581.

Machin GA, Ackerman J, Gilbert-Barness E. 2000. Abnormal umbilical cord coiling is associated with adverse perinatal outcomes. *Pediatric and Developmental Pathology*. 3:462-71.

Maschtowsky L, Soberheim N. 1961. Results obtained with monzal in veterinary practice. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*. 16:159-163.

McCormick SM, Whitson PA, Wu KK, McIntire LV. 2000. Shear stress differentially regulates PGHS-1 and PGHS-2 protein levels in human endothelial cells. *Annals of Biomedical Engineering*. 28:824-833.

McQueston JA, Kinsella JP, Ivy DD, McMurtry IF, Abman SH. 1995. Chronic pulmonary hypertension in utero impairs endothelium-dependent vasodilation. *American Journal of Physiology*. 268:H288-H294.

Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. 2002. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: Comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation*. 105:2398-2403.

Milley JR. 1988. Uptake of exogenous substrates during hypoxia in fetal lambs. *American Journal of Physiology*. 254:E572-578.

Montalvo-Valdivieso A. 2008. *Evaluación genética y microanalítica de las células madre de la gelatina de wharton para su utilización en ingeniería tisular*. Tesis doctoral. Universidad de Granada Facultad de Medicina. Granada, España.

Moore EW. 1970. Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates, and whole blood determined by ion exchange electrodes. *Journal of Clinical Investigation*. 49: 318-334.

Mota, D. y Ramírez, R. 1997. Observaciones clínicas sobre lechones nacidos muertos intra-parto (Según tiempo de expulsión, Orden de nacimiento y No. de parto de la cerda).

Memorias de VII Congreso Latinoamericano de Veterinarios Especialistas en Cerdos y V Congreso Nacional de Producción Porcina. ALVEC, Río Cuarto, Córdoba.

Mota, D., Ramírez, R. y Cisneros, M. 1997. ¿Cuándo realizar la manipulación obstétrica en la cerda parturienta? Memorias de VII Congreso Latinoamericano de Veterinarios Especialistas en Cerdos y V Congreso Nacional de Producción Porcina. ALVEC, Río Cuarto, Córdoba.

Mota RD, Martínez-Burnes J, Alonso SM, López MA, Ramírez NR, Trujillo OME, de la Cruz ND, García CA, Gallegos SR. 2002a. Meconium aspiration syndrome, a common pathology between newborn infants and piglets. *17th International Pig Veterinary Society Proc*, Iowa. USA.

Mota RD, Martínez-Burnes J, Trujillo OME, Alonso-Spilsbury M, Ramírez-Necoechea R, López-Mayagoitia A. 2002b. Effect of oxytocin treatment in sows on umbilical cord morphology, meconium staining and neonatal mortality of piglets. *American Journal of Veterinary Research*. 63:1571-1574.

Mota-Rojas D. 2005. *Aplicación de oxitocina en diferentes esquemas de tratamiento en cerdas al parto y su efecto sobre la dinámica uterina, grado de asfixia, mortalidad fetal y vitalidad neonatal*. Tesis Doctoral. Programa de Doctorado en Ciencias Biológicas. Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa/Xochimilco. México, D.F.

Mota-Rojas D, Martínez-Burnes J, Trujillo ME, Lopez A, Rosales AM, Ramirez R, Orozco H, Merino A, Alonso-Spilsbury M. 2005a. Uterine and fetal asphyxia monitoring in parturient sows treated with oxytocin. *Animal Reproduction Science*. 86:131-141.

Mota-Rojas D, Nava-Ocampo AA, Trujillo ME, Velázquez-Armenta Y, Ramirez-Necoechea R, Martinez-Burnes J, Alonso-Spilsbury M. 2005b. Dose minimization study of oxytocin in early labor in sows: uterine activity and fetal outcome. *Reproductive Toxicology*. 20:255-259.

Mota-Rojas D, Rosales TA, Trujillo ME, Orozco RH, Ramírez R, Alonso-Spilsbury M. 2005c. The effects of vetrabutín chlorhydrate and oxytocin on stillbirth rate and asphyxia in swine. *Theriogenology*. 64:1889-1897.

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

Mota-Rojas D, Trujillo-Ortega ME, Villanueva-García D, González-Lozano M, Orozco-Gregorio H, Ramírez-Necoechea R, Olmos-Hernández A, Alonso-Spilsbury M. 2006a. Can uterotonics reduce fetal and newborn piglet mortality by perinatal asphyxia and improve functional vitality? *Journal of Medical Sciences*. 6:884-893.

Mota-Rojas D, Martínez-Burnes J, Alonso-Spilsbury M, López MA, Ramírez-Necoechea R, Trujillo-Ortega ME, Medina-Hernández FJ, de La Cruz NI, Albores-Torres V, Gallegos-Sagredo R. 2006b. Meconium staining of the skin and meconium aspiration in porcine intrapartum stillbirths. *Livestock Science*. 102:155-162.

Mota-Rojas D, Villanueva-García D, Alonso-Spilsbury M, Becerril-Herrera M, Ramírez-Necoechea R, González-Lozano M, Trujillo-Ortega ME. 2007a. Effects of different doses of oxytocin at delivery on suffering and survival of new born pigs. *Journal of Medical Sciences*. 7(2):170-178.

Mota-Rojas D, Villanueva-García D, Velázquez-Armenta EY, Nava-Ocampo AA, Ramírez-Necoechea R, Alonso-Spilsbury ML. 2007b. Influence of time at which oxytocin is administered during labor on uterine activity and perinatal death in pigs. *Biological Research*. 40:55-63.

Mota-Rojas D, Martínez-Burnes J, Alonso-Spilsbury M, Becerril-Herrera M, González-Lozano M, Rosales-Torres AMa, Ramírez-Necoechea R, González-Hernández GL, Trujillo-Ortega MaE. 2008a. Capítulo 19. "Efecto de la aplicación de diferentes dosis de oxitocina en cerdas al parto alojadas en corrales". En: Mota-Rojas D, Nava-Ocampo AA, Villanueva-García D, Alonso-Spilsbury ML. *Perinatología Animal. Enfoques clínicos y experimentales*. 1ª Ed. ISBN 978-970-95024-1-1. México: BM Editores S. A. de C. V. pp. 241-252.

Mota-Rojas D, Orozco-Gregorio H, Alonso-Spilsbury M, Villanueva-García D, Martínez-Burnes J, López-Mayagoitia A, González-Lozano M, Trujillo-Ortega MaE,

Ramírez-Necoechea R. 2008b. Capítulo 23. "Asfixia perinatal en el bebé y neonato porcino". En: Mota-Rojas D, Nava-Ocampo AA, Villanueva-García D, Alonso-Spilsbury ML. Perinatología Animal. Enfoques clínicos y experimentales. 1ª Ed. ISBN 978-970-95024-1-1. México: BM Editores S. A. de C. V. pp. 287-304.

Mota-Rojas D, Rosales-Tores AMa, Trujillo-Ortega ME, González-Lozano M, Becerril-Herrera M, Orozco-Gregorio H, Ramírez-Necoechea R, Alonso-Spilsbury M. 2008c. Capítulo 21. "Control del parto en cerdas tratadas con clorhidrato de vetrabutin y oxitocina" En: Mota-Rojas D, Nava-Ocampo AA, Villanueva-García D, Alonso-Spilsbury ML. Perinatología Animal. Enfoques clínicos y experimentales. 1ª Ed. ISBN 978-970-95024-1-1. México: BM Editores S. A. de C. V. pp. 265-274.

Mucio B. 1996. Inducción del parto. Archivos de Ginecología y Obstetricia. 34:1-30.

Munnich A, Leopold T, Phillip H, Busch W, Maass P. 1993. Clinical effect of monzal on parturition of sows. Dtsch Tierärztl Wochenschr. 48:453-457.

Nagdyman N, Kömen W, Ko HK, Müller C. 2001. Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. Pediatric Research. 49:502-506.

NOM-062-ZOO. 1999. Norma Oficial Mexicana: Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Diario Oficial de la Federación. Miércoles 22 de agosto de 2001.

Nordstrom L. 2001. Lactate measurements in scalp and cord arterial blood. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 13:141-145.

Olmos-Hernández A, Trujillo-Ortega ME, Alonso-Spilsbury M, Sánchez-Aparicio P, Ramírez-Necoechea R, Mota-Rojas D. 2008. Foetal monitoring, uterine dynamics and reproductive performance in spontaneous farrowings in sows. Journal of Applied Animal Research. 33:181-185.

Orozco-Gregorio H, Mota-Rojas D, González-Hernández G. 2006. Aspectos relevantes del metabolismo energético del feto y neonato. En: Mota-Rojas D, Nava-

Ocampo AA, Villanueva-García D, Alonso-Spilsbury ML. (Eds.) *Perinatología Animal: Enfoques clínicos y experimentales*. pp. 37-40. B. M. Editores S. A. de C. V., México.

Orozco GH, Mota-Rojas D, Hernández-González G, Alonso-Spilsbury M, Nava-Ocampo AA, Trujillo ME, Velázquez-Armenta Y, Olmos A, Ramírez-Necoechea R, Villanueva-García D. 2008. Acid-base and electrolytes imbalance, and acute neurobiological dysfunction in new-born piglets. *International Journal of Neuroscience*. 118:1299-1315.

Orozco-Gregorio H, Mota-Rojas D, Bonilla-Jaime H, Trujillo-Ortega ME, Becerril-Herrera M, Hernández-González R, Villanueva-García D. 2010. Effects of administration of caffeine on metabolic variables in neonatal pigs with peripartum asphyxia. *American Journal Veterinary Research*. 71:1214-1219.

Ortega R, Clarembaux J, Salazar E, Guevara F, Urbina D, Hernández A. 1993. Efectos de aspirina y verapamil sobre resistencias materno fetales en primigestas con riesgo de preeclampsia. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*. 53:17-22.

Ortega R, Clarembaux J, Hernandez C, Gil E. 1995. El verapamil en las resistencias fetales altas. *Rev. Mex. Pueric. Ped.* 3:38-44.

Palmer C, Brucklacher RM, Christensen MA, Vannucci RC. 1990. Carbohydrate and energy metabolism during the evolution of hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 10:227-235.

Papatsonis DN, Van Geijn HP, Adèr HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA. 1997. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: A randomized multicenter trial. *Obstetrics & Gynecology*. 90:230-234.

Papatsonis DN, Kok JH, Van Geijn HP, Bleker OP, Adèr HJ, Dekker GA. 2000. Neonatal effects of nifedipine and ritodrine for preterm labor. *Obstetrics & Gynecology*.

95:447-481.

Parast MM, Crum CP, Boyd TK. 2008. Placental histologic criteria for umbilical blood flow restriction in unexplained stillbirth. *Human Pathology*. 39(6):948-53.

Parer, JT, Livingston, EG. 1990. What is fetal distress? *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 162:1421-1425.

Pejsak Z. 1984. Some pharmacological methods to reduce intrapartum death of piglets. *Pig News and Information*. 5:35-37.

Parker KL, Shimmer BP. 2003. Hormonas hipofisarias y sus factores de liberación hipotalámicos. En: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. (Eds.). *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. pp. 1557-1578. McGraw-Hill Interamericana, México.

Peng HQ, Levitin-Smith M, Rochelson B, Kahn E. 2006. Umbilical cord stricture and overcoiling are common causes of fetal demise. *Pediatric and Developmental Pathology*. 9:14-9.

Pérez JF, Pérez y Pérez F. 2006. Las uniones gap-junctions- (Gjs) en la fisiología de la gestación y el parto. En: *Tocoginecología Nuevos Planteamientos: Reproducción y Obstetricia*. Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid, Ciencias Veterinarias: WEB Consejo General de Colegios Veterinarios de España.

Phillipp H, Justus C. 1992. Clinical investigation using monzal in sows during the farrowing period. Boehringer Ingelheim Vetmedica Gmb-H. Federal Republic of Germany.

Raio L, Ghezzi F, Di Naro Edoardo E, Duwe DG, Cromi A, Schneider H. 2003. Umbilical cord morphological characteristics and umbilical artery Doppler parameters in IUGR fetuses. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 22:1341e7.

Randall GC. 1972a. Observations on parturition in the sow. I. Factors associated with the delivery of the piglets and their subsequent behavior. *Veterinary Record*. 90:178-182.

Randall GC. 1972b. Observations on parturition in the sow. II. Factors influencing stillbirth and perinatal mortality. *Veterinary Record*. 90:183-186.

Randall GC. 1973. Pig mortality in the immediate perinatal period. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 163:1181.

Randall GCB. 1977. Daily changes in the blood of conscious pig with catheters in foetal and uterine vessels during late gestation. *The Journal of Physiology*. 270:719-731.

Redline RW. 2004. Clinical and pathological umbilical cord abnormalities in fetal thrombotic vasculopathy. *Human Pathology*. 35:1494-8.

Redline RW, Ariel I, Baergen RN, Desa DJ, Kraus FT, Roberts DJ, Sander CM. 2004. Fetal vascular obstructive lesions: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatric and Developmental Pathology*. 7:443-52.

Rice LE. 1994. Dystocia - Related risk factors. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*. 10:53-67.

Rich S, Kaufmann E, Levy PS. 1992. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in pri-mary pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine*. 327:76-81.

Rite-García S, Ruiz-Moreno JA, Sánchez-Jimeno J, Molin-Chica MI, Marco-Tello S, Rite-Montañes S. 1999. Óxido nítrico inhalado en el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. *Anales Españoles de Pediatría*. 51(2):181-185.

Roberts JD Jr, Fineman JR, Morin FC 3rd, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD. 1997. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *New England Journal of Medicine*. 336:605-610.

Ross MG, Gala R. 2002. Use of umbilical artery base excess: algorithm for the timing of hypoxic injury. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 187:9.

Sachinidis A, Flesch M, Ko Y, Schrör K, Böhm M, Düsing R. 1995. Thromboxane A2 and vascular smooth muscle cell proliferation. *Hypertension*. 26:771-780.

SAS. 2004. Institute, Inc. Versión 9.0. Cary, North Carolina, USA.

Shan J, Benishin CG, Lewanczuk RZ, Pang PK. Mechanism of the vascular action of parathyroid hypertensive factor. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994; 23: S1-8.

Sharma VK, Patel SM, Suthar BN, Chauhan FS. 1998. Bacteriological studies on dystocia in goats (*Capra hircus*). *The Indian Veterinary Journal*. 75:223-225.

Shaul PW, Kinane B, Farrar MA, Bruja LM, Madness RR. 1991. Prostacyclin production and mediation of adenylate cyclase activity in the pulmonary artery: alterations after prolonged hypoxia in the rat. *Journal of Clinical Investigation*. 88:447-455.

Shekerdemian LS, Ravn HV, Penny DJ. 2004. Interaction between inhaled nitric oxide and intravenous silde-nafil in a porcine model of meconium aspiration syndrome. *Pediatric Research*. 55:413-418.

Sher G. 2002. Sildenafil enhances endometrial development. *Fertility Weekly*. 2:10-11.

SIVA. 2006. Kengetallenspiegel. http://www.agrovision.nl/files/2006ksppigm_.pdf. Internet Communication.

Smith WJ, Taylor DJ, Penny RHC. 1990. Stillbirths. *Color Atlas of Diseases & Disorders of the Pig*. Ames, IA: Iowa State Univ. Press, Iowa.

Sprecher DJ, Leman AD, Carlisle S. 1975. Effects of parasimpathomimetics on porcine stillbirth. *American Journal of Veterinary Research*. 36:1331-1333.

Steer P. 1999. ABC of labour care: assessment of mother and fetus in labour. *Bmj*. 318:858-861.

Steinhorn DM, Papo MC, Fuhrman BP. 1996. Oxidative damage is reduced during partial liquid ventilation with Perflubron. *Critical Care Medicine*. 24:A148.

Straw BE, Bush EJ, Dewey CE. 2000. Types and doses of injectable medications given to periparturient sows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 216:510-515.

Svendsen LS, Bengtsson AC. 1986. Reducing perinatal mortality in pigs. En: Leman, A., Straw, B., Glock, R. D. *et al.* (Eds.). *Diseases of Swine*. pp. 813-825. Ames, IA. Iowa Univ. Press, Iowa.

Svendsen J, Bengtsson AC, Svendsen LS. 1986. Occurrence and causes of traumatic injuries in neonatal pigs. *Pig News and Information*. 7:159-170.

Svendsen LS, Weström BR, Svendsen J, Olsson AC, Karlsson BW. 1991. Blood serum characteristics of newborn pigs: comparison of unaffected pigs with pigs belonging to five mortality groups. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 32:287-299.

Sykes GS, Molloy PM, Johnson P, Gu W, Ashworth F, Stirrat GM, Turnbull AC. 1982. Do Apgar scores indicate asphyxia? *Lancet*. 1:494-496.

Tan TC, Devendra K, Tan LK, Tan HK. 2006. Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review. *Singapore Med J*. 47:361-366.

Tantbirojn P, Saleemuddin A, Sirois K, Crum CP, Boyd TK, Tworoger S, Parast MM. 2009. Gross Abnormalities of the Umbilical Cord: Related Placental Histology and Clinical Significance. *Placenta*. 30:1083-1088.

Torrez Malespin M. 2003. Determinar la asociación entre factores de riesgo materno, perinatales y del recién nacido con el desarrollo de asfixia perinatal en el Hospital Fernando Velez Paiz en el periodo de 1 de enero al 30 de septiembre de 2002. Trabajo monográfico para optar al título de la especialidad de ginecoobstetricia. Managua, Nicaragua.

Trout WE, Smith GW, Gentry PC, Galvin JM, Keisler DH. 1995. Oxytocin secretion by the endometrium of the pig during maternal recognition of pregnancy. *Biology of Reproduction*. 1(Suppl.):189.

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 Bio Medica*. 78:29-35.

Tucker JM, Hauth JC. 1990. Intrapartum assessment of fetal well-being. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 33:515.

Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L. 1999. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 159: 1925-1932.

USDA. 2000. Swine.
<http://www.aphis.usda.gov/vs/ceah/ncahs/nahms/swine/index.htm>. Internet Communication.

Uzumcu, M., Gheorghe, T., Braileanu, G.T., Carnahan, K.G., Ludwig, T.E., Mirando, M.A. 1998. Oxytocin-stimulated phosphoinositide hydrolysis and prostaglandin F secretion by luminal epithelial, glandular epithelial, and stromal cells from pig endometrium. I. Response of cyclic pigs on day 16 postestrus. *Biology of Reproduction*. 59:1259-1265.

van Dijk AJ, van der Lende T, Taverne MAM. 2006. Acid-base balance of umbilical artery blood in liveborn piglets at birth and its relation with factors affecting delivery of individual piglets. *Theriogenology*. 66:1824-1833.

van Dijk AJ, van Loon JPAM, Taverne MAM, Jonker FH. 2008. Umbilical cord clamping in term piglets: A useful model to study perinatal asphyxia? *Theriogenology*. 70:662-674.

van Kempen TATG, Tibble S. 2006. Nuevas consideraciones sobre la mortalidad de lechones al nacimiento. XXII Curso de especialización FEDNA. Barcelona, 16 y 17 de Octubre de 2006. p:115-123.

Vannucci RC, Perlman JM. 1997. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 100:1004-1114.

Villanueva GD, Fernández MP, Hernáiz AHMI. 2003. Óxido Nítrico. Programa de Actualización Continua en Neonatología (PAC- Neonatología-1) Libro 3. Insuficiencia Respiratoria Neonatal. 209-214.

Villanueva-García D, Mota-Rojas D. 2006. Hipertensión Arterial Pulmonar Persistente del Recién Nacido. In: Mota-Rojas D, Nava-Ocampo AA, Villanueva-García D, Alonso-Spilsbury ML. (eds.), *Perinatología Animal. Enfoques Clínicos y Experimentales*, Primera Edición ed. ISBN 970-95024-0-9. México: BM Editores SA de CV. 71-84.

Villanueva-García D, Mota-Rojas D, González-Lozano M, Olmos-Hernández A, Orozco-Gregorio H, Sánchez-Aparicio P. 2008. Capítulo 18. "Importancia de la gasometría sanguínea en perinatología". En: Mota-Rojas D, Nava-Ocampo AA, Villanueva-García D, Alonso-Spilsbury ML. *Perinatología Animal. Enfoques clínicos y experimentales*. 1ª Ed. ISBN 978-970-95024-1-1. México: BM Editores S. A. de C. V. pp. 230-240.

Wakatsuki, A., Murata, Y., Ninomiya, Y., Masaoka, N., Tiner, J.G., Kutty, K.K. 1992. Autonomic nervous system regulation of baseline heart rate in the fetal lamb. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 167:519-523.

Wareing M, Myers JE, O'Hara M, Baker PN. 2005. Sildenafil citrate (Viagra) enhances vasodilation in fetal growth restriction. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 90:2550-2555.

Zaleski HM, Hacker RR. 1993. Effect of oxygen and neostigmine on stillbirth and pig viability. *Journal of Animal Science*. 71:298-305.

Zayek M, Wild L, Roberts JD, Morin FC 3rd. 1993. Effect of nitric oxide on the survival rate and incidence of lung injury in newborn lambs with persistent pulmonary hypertension. *Journal of Pediatrics*. 123:947-952.

Zhu D, Birks EK, Dawson CA, Patel M, Falck JR, Presberg K. 2000. Hypoxic pulmonary vasoconstriction is modified by P-450 metabolites. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 279:H1526-H1533.

ANEXO I. LISTA DE PUBLICACIONES ORIGINALES

- I. González-Lozano, M., Nava-Ocampo, A. A., Trujillo-Ortega, M. E. Alonso-Spilsbury, A., Mota-Rojas, D. 2008. A critical review of clinical and experimental studies on pulmonary vasodilators in newborns. *Journal of Theoretical and Experimental Pharmacology*. 1(2): 54-61.
- II. González-Lozano, M., Trujillo-Ortega, M. E., Becerril-Herrera, M., Alonso-Spilsbury, A., Rosales-Torres, A. M., Mota-Rojas, D. 2009. Uterine activity and fetal electronic monitoring in parturient sows treated with vetrabutin chlorhydrate. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 33(1): 28-34.
- III. González-Lozano, M., Trujillo-Ortega, M.E., Alonso-Spilsbury, M., Rosales-Torres, A.M., Ramírez-Necoechea, R., González-Maciel, A., Mota-Rojas, D. 2010. Vetrabutin clorhydrate use in dystocic farrowings minimizes hemodynamic sequels in piglets. *Theriogenology*. (Enviado).
- IV. González-Lozano, M., Trujillo-Ortega, M.E., Alonso-Spilsbury, M., Rosales-Torres, A.M., González-Maciel, A., Reynoso, R.R., Mota-Rojas, D. 2011. Caracterización del cordón umbilical en lechones recién nacidos de acuerdo a su vitalidad. (En elaboración).

ANEXO II. RESÚMENES PRESENTADOS EN CONGRESOS

- I. González-Lozano, M., Trujillo-Ortega, M.E., Mota-Rojas, D., Alonso-Spilsbury, M.L. 2008. "Efecto del clorhidrato de vetrabutín en el neonato porcino con evidencia de distrés fetal". V Congreso del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias de la Producción y de la Salud Animal, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (FMVZ), y Estudios Superiores-Cuautitlán (FES- C). UNAM. 17 al 22 de agosto, 2008.
- II. González-Lozano, M., Mota-Rojas, D., Trujillo-Ortega, M. E., Villanueva-García, D., Becerril-Herrera, M., Ramírez-Necoechea, R., Alonso-Spilsbury, M.L. 2008. "Vetrabutín chlorhydrate favours asphyxia tolerance and vigour in neonatal pigs". 20th International Pig Veterinary Society Congress, IPVS 2008, International Convention Centre, Durban, South Africa. 22 al 26 de Junio, 2008. p. 492.
- III. González-Lozano, M., Mota-Rojas, D., Trujillo-Ortega, M.E., Becerril-Herrera, M., Alonso-Spilsbury, M., Rosales-Torres, A.M. 2009. "Monitoreo electrónico fetal y actividad uterina de cerdas parturientas tratadas con clorhidrato de vetrabutín". XLIV Congreso Nacional AMVEC: Asociación Mexicana de Veterinarios Especialistas en Cerdos. Puerto Vallarta, Jalisco, México. del 21 al 25 de julio.
- IV. González-Lozano, M., Mota-Rojas, D., González, M.A., Reynoso, R.R., Rosas, L.L.E., Trujillo-Ortega, M. E., Alonso, S.M., Sánchez, A.P. 2009. "Histopatología del cordón umbilical de lechones nacidos de marranas tratadas con un uterotónico de efecto vasodilatador durante el parto". XLIV Congreso Nacional AMVEC: Asociación Mexicana de Veterinarios Especialistas en Cerdos. Puerto Vallarta, Jalisco, México. del 21 al 25 de julio.
- V. González-Lozano M., Bolaños-López DJ., Mota-Rojas, D., Trujillo-Ortega, M E., Alonso-Spilsbury ML., Bonilla-Jaime, H., Becerril-herrera M. 2010. "Posible efecto neuroprotector y orgánico del clorhidrato de vetrabutín en un modelo

porcino nacido por distocia, un avance preliminar”. IX Reunión del grupo de Bioseñales. Del 3 al 5 de marzo. Taxco, Guerrero, México.

VI. González-Lozano, M, Trujillo-Ortega, M.E., Becerril-Herrera, M., Alonso-Spilsbury, M., González-Maciel, A., Reynoso, R., Mota-Rojas, D. 2010. “Clorhidrato de vetrabutín en cerdas con distocia: efectos sobre el estado ácido-base de lechones nacidos con sufrimiento fetal agudo”. VII Jornadas Internacionales en Producción Porcina. 25-27 de marzo. Facultad de Medicina, UNAM.

VII. González-Lozano, M, Trujillo-Ortega, M.E., Mota-Rojas, D., Alonso-Spilsbury, M. 2010. “Efecto del clorhidrato de vetrabutín en la dinámica uterina de la cerda y el neonato porcino con evidencia de distrés fetal”. VI Congreso del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias de la Producción y de la Salud Animal, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (FMVZ), y Estudios Superiores-Cuautitlán (FES- C). UNAM. 17 al 22 de agosto, 2010.