



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD IZTAPALAPA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Efecto de la administración subcutánea de cafeína en cerdas gestantes sobre su condición corporal post-destete y la incidencia de neonatos con asfixia intraparto

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

PRESENTA

M en C. José Armando Sánchez Salcedo

COMITÉ TUTORAL

Dra. Herlinda Bonilla Jaime (Codirectora)
Dr. Héctor Oscar Orozco Gregorio (Codirector)
Dr. Miguel González Lozano (Asesor)

Iztapalapa, Ciudad de México, enero de 2021

El presente trabajo fue realizado en el Centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en Producción Porcina de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México (CEIEPP-UNAM) y en el Laboratorio de Biología Conductual y Reproductiva del Departamento de Biología de la Reproducción de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa (UAM-I), bajo la dirección de la Dra. Herlinda Bonilla Jaime y del Dr Héctor Oscar Orozco Gregorio. El asesoramiento del presente trabajo estuvo a cargo del Dr. Miguel González Lozano.

El autor agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada para sus estudios de doctorado, con el número de registro 465580, que comprendió el periodo de 01/01/2017 a 31/12/2020. El doctorado de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Padrón de Posgrados de excelencia del CONACyT y además, cuenta con apoyo del mismo Consejo con el convenio PFP-20-93.

El jurado designado por La Comisión Académica del Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, de la Universidad Autónoma Metropolitana aprobó la tesis que presentó:

M en C. José Armando Sánchez Salcedo

Fecha de aprobación de la tesis: 13 de enero de 2021

JURADO:



Dra. Herlinda Bonilla Jaime
Presidente



Dr. Héctor Oscar Orozco Gregorio
Secretario



Dr. Oscar Gutiérrez Pérez
Vocal 1



Dra. Sara del Carmen Caballero Chacón
Vocal 2



Dr. Miguel González Lozano
Vocal 3

Agradecimientos

Le agradezco a mis padres, quienes me han apoyado incondicionalmente a lo largo de toda mi carrera.

A mis maestros, a la Dra. Herlinda por ayudarme a ser paciente y tolerante a lo largo de estos cuatro años, al Dr. Héctor por permitir que me adueñara desde el primer día de este proyecto, y al Dr. Miguel por sus enseñanzas dentro y fuera de la granja. Gracias por todo.

A los revisores externos del presente trabajo, la Dra. Sara Caballero y el Dr. Oscar, gracias por sus observaciones tan oportunas y por aceptar ser parte de mi jurado.

Finalmente, gracias a todo el personal del CEIEPP, así como a Dulce, Luisa y Fernando por su invaluable apoyo dentro de la granja y por compartir sus conocimientos conmigo.

ABSTRACT	6
ABREVIATURAS	7
I. INTRODUCCIÓN	8
II. MARCO TEÓRICO	9
II.1 HIPOXIA Y ASFIXIA INTRAPARTO	9
II.2 ALTERACIONES FISIOMETABÓLICAS DURANTE LA ASFIXIA INTRAPARTO	10
II.3 TERAPIAS EN LECHONES PARA LA ASFIXIA INTRAPARTO	11
II.3.1 <i>Suplementación energética</i>	11
II.3.2 <i>Reoxigenación neonatal</i>	13
II.4 ANTECEDENTES	13
II.4.1 <i>Metilxantinas</i>	13
II.4.2 <i>Metilxantinas en neonatos porcinos</i>	15
II.5 ASPECTOS REPRODUCTIVOS DE LA CERDA EN EL PERIPARTO	16
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	17
HIPÓTESIS	17
OBJETIVO GENERAL	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
III. MATERIAL Y MÉTODOS	18
III.1 CONDICIONES DEL ESTUDIO	18
III.2 ESTANDARIZACIÓN DE MUESTREO SANGUÍNEO	18
III.3 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES	19
III.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
IV. RESULTADOS	21
IV.1 ESTANDARIZACIÓN DEL SITIO DE MUESTREO SANGUÍNEO	21
IV.2 EVALUACIÓN DE LA CAFEÍNA EN CERDAS DURANTE LA GESTACIÓN TARDÍA	23
IV.3 ESCALA DE VITALIDAD	24
IV.4 PERFILES FISIOMETABÓLICOS	24
IV.5 GANANCIA DE PESO	26
IV.6 VARIABLES DE LA CERDA DURANTE EL PARTO Y EL DESTETE	27
V. DISCUSIÓN	28
VI. CONCLUSIÓN	34
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
VIII. ANEXOS	46
VIII.1 AUTORIZACIÓN DEL PROTOCOLO	46
VIII.2 ARTÍCULOS ASOCIADOS AL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DOCTORAL	47

Resumen

La asfixia intraparto es la causa no infecciosa más común que limita el rendimiento de los lechones recién nacidos. Estudios anteriores indican que la cafeína (por vía oral y subcutánea) revierte los efectos de la asfixia intraparto en lechones recién nacidos. En este estudio, se investigó si el uso de un protocolo terapéutico novedoso basado en la administración de cafeína por vía subcutánea a cerdas gestantes mejoraría la vitalidad, el perfil fisiometabólico y el aumento de peso corporal de los lechones recién nacidos. Las cerdas se dividieron aleatoriamente en dos grupos ($n= 10$ cada uno). Se administró cafeína o NaCl al 0,9% 2 días antes del parto. Los perfiles fisiometabólicos se determinaron utilizando sangre de la vena cava anterior. La vitalidad de los lechones se evaluó inmediatamente después del nacimiento. Los lechones ($n= 180$) se pesaron al nacer y en los días 7, 14 y 21 de lactancia. La cafeína afectó positivamente la vitalidad de los lechones, como lo indican las puntuaciones obtenidas en la escala de vitalidad; las cuales fueron mayores en comparación con las del grupo control (8.72 ± 0.12 vs a 7.28 ± 0.16 , $p < 0.001$). Los valores metabólicos fueron similares entre ambos grupos, sin embargo, las concentraciones de pO_2 fueron significativamente mayores en los lechones con vitalidad elevada tratados con cafeína (19.10 ± 0.82 vs 14.49 ± 1.42 , $p < 0.01$), lo que indica un aumento en la frecuencia respiratoria basal. Adicionalmente, la ganancia de peso corporal al día 21 fue mayor en los lechones tratados con cafeína que presentaron mayores puntuaciones en la escala vitalidad que los lechones del grupo control también con mayores puntuaciones de vitalidad (6.87 ± 0.18 vs 6.52 ± 0.25 kg, $p < 0,05$). En conclusión, la administración de cafeína de manera profiláctica antes del parto mejora la vitalidad y la capacidad respiratoria de los lechones aumentando su adaptación al medio extrauterino.

Abstract

Intrapartum asphyxia is the most common non-infectious etiology limiting the performance of neonate piglets. Previous studies indicate caffeine (orally and subcutaneously) reverses the effects of intrapartum asphyxia in neonate piglets. In this study, our aim was to assess if a novel therapeutic protocol for administering caffeine subcutaneously to pregnant sows would improve the newborn piglets' vitality, physio-metabolic profiles and body weight gain. Sows were randomly divided into two groups ($n= 10$ each). Caffeine or NaCl 0.9% were administered 2 days pre-farrowing. Physio-metabolic profiles were measured using blood from the anterior vena cava. The vitality of piglets was evaluated immediately after birth. Piglets ($n= 180$) were weighed at birth and on days 7, 14 and 21 of lactation. Caffeine positively affected the vitality of the piglets, as indicated by greater vitality scores than that for the control group (8.72 ± 0.12 compared with 7.28 ± 0.16 , $p < 0.001$). Metabolic values were similar between groups, but pO_2 values were greater in the piglets with greater vitality scores treated with caffeine (19.10 ± 0.82 compared with 14.49 ± 1.42 , $p < 0.01$), indicating increased respiratory rates. Body weight gain at day 21 was greater in the piglets treated with caffeine that had greater vitality scores than the control piglets having greater vitality scores (6.87 ± 0.18 compared with 6.52 ± 0.25 kg, $p < 0.05$). Caffeine administration before birth improves the vitality and respiratory capacity of piglets, increasing their adaptation to extra-uterine environment.

Abreviaturas

ATP	Adenosin trifosfato
AV	Alta vitalidad
BV	Baja vitalidad
CO₂	Dióxido de carbono
GABA	Ácido gamma aminobutírico
H⁺	Iones de hidrogeno
H₂CO₃	Ácido carbónico
LNC	Lechones nacidos muertos
NaCl	Cloruro de sodio
pCO₂	Presión de dióxido de carbono
pH	Concentración de hidrogeniones
pO₂	Presión de oxígeno
ROS	Seno retro orbital
UC	Cordón umbilical
VC	Vena cava

I. Introducción

En la producción porcina los mortinatos generalmente representan un 3-8% del total de los nacidos. Se estima que de todos los lechones nacidos muertos (LNM), el 10% muere antes del parto, 75% durante el parto y el 15% restante inmediatamente después del parto (Vanderhaeghe et al., 2013). En relación a esto, se conoce que la mayoría de los LNM por causas no infecciosas son consecuencia de procesos de asfixia e hipoxia periparto (Baxter et al., 2011; Muns et al., 2016).

Durante la segunda etapa del parto, todos los fetos son expulsados hacia la vía extrauterina siendo expuestos a una cantidad variable de agentes inductores de estrés, donde uno de los más recurrentes es la presión ejercida a los productos en el canal de parto durante un periodo considerable, lo que conlleva a una privación intermitente del aporte de oxígeno hacia los neonatos (Yli y Kjellmer, 2016). Sin embargo, en algunos casos dicha presión ejercida sobre el feto puede incrementar en su duración e intensidad hasta convertirse en una condición patológica, derivando en hipoxia fetal y en un parto difícil, condiciones que, si persisten pueden ser fatales y ocasionar efectos negativos a largo plazo sobre la supervivencia de los recién nacidos (Martz et al., 2017).

En muchos casos, los eventos negativos que derivan en complicaciones durante el parto se encuentran relacionados con la implementación de estrategias tanto genéticas como de manejo que se han realizado para incrementar y mejorar la producción animal, por ejemplo, el aumento en el tamaño de camada y peso de los productos (Fix et al., 2010; Quiniou et al., 2002; Vanderhaeghe et al., 2013). Adicionalmente, el uso indiscriminado de fármacos inductores del parto de manera rutinaria ha resultado en alteraciones del comportamiento uterino, incrementando el número de nacidos muertos y de neonatos con evidencia de haber cursado por episodios severos de restricción de oxígeno durante el parto (Mota-Rojas et al., 2005).

En cerdos, diversas complicaciones presentes durante el parto, tales como el tipo de presentación, ya sea anterior o posterior, (Herpin et al., 1996), el peso al nacimiento, el tamaño de la camada, la duración de la gestación y del parto (Vanderhaeghe et al., 2013), la aspiración de meconio (Mota-Rojas et al., 2012) y/o la rotura del cordón umbilical (Mota-Rojas et al., 2002) pueden conducir al feto a un estado de hipoxia. En este sentido, se ha

reportado que la hipoxia y la posterior isquemia pueden causar daños no solamente en el sistema nervioso, sino también en varios órganos como los riñones, el sistema cardiovascular y los pulmones, conllevando a una disfunción multiorgánica (Fanos et al., 2014).

Por lo tanto, independientemente de la etiología que origine la disminución de oxígeno durante el parto, esta ha demostrado ser una de las causas principales de mortalidad neonatal en producción animal, por lo que desde un punto de vista económico y del impacto sobre el bienestar de los animales, existe una gran motivación para reducir la tasa de mortalidad en los recién nacidos (Martz et al., 2017).

II. Marco teórico

II.1 Hipoxia y asfixia intraparto

La reducción en el aporte de oxígeno está categorizada en tres tipos: 1) hipoxemia, involucrando una reducción de oxígeno en sangre arterial sin afectar las funciones celulares y de los órganos; 2) hipoxia, derivada de una reducción en la oxigenación y el subsecuente metabolismo anaeróbico, principalmente en el tejido periférico; y 3) asfixia, donde la hipoxia se extiende a órganos centrales pudiendo derivar en acidosis metabólica (Yli y Kjellmer, 2016). Aunado a lo anterior, se ha demostrado que los cerdos neonatos son muy susceptibles a los estresores externos, por lo que la mortalidad neonatal resulta ser significativamente mayor en comparación con los demás tipos de producción animal (Sangild et al., 2013). Por ello, la asfixia perinatal en cerdos es considerada como la causa principal de mortalidad neonatal de origen no infeccioso (Baxter et al., 2011; Muns et al., 2016).

Los fetos porcinos que forman parte del último tercio de la camada tienden a sufrir un mayor grado de asfixia por la suma del número de contracciones uterinas que se han presentado durante el parto, lo que puede provocar un mayor riesgo de oclusión, daño o rotura del cordón umbilical, o bien, desprendimiento de la placenta dando lugar a una disminución del oxígeno disponible para los últimos lechones en nacer (Martz et al., 2017). Existe evidencia que sugiere que los lechones que nacen con rotura del cordón umbilical presentan valores significativamente menores de pH respecto a los que nacen con cordones umbilicales intactos (7.33 vs 7.37, $p < 0.05$) (van Dijk et al., 2006).

En este sentido, se estima que en promedio el 11.8% de los lechones nacidos vivos mueren en las primeras 72 h postparto (Baxter et al., 2008), y junto con los mortinatos al momento del parto el total de muertes antes del destete alcanza un 19.5% (Baxter et al., 2011), de los que el 8% están relacionados con procesos de asfixia fetal y neonatal (Canario et al., 2006; Mota-Rojas et al., 2012; Vanderhaeghe et al., 2013; van Dijk et al., 2005). De la misma manera, se ha reportado que los costos de producción (gestación, parto y lactancia) de los lechones hasta el destete son cercanos a los 45.72 dólares (Seddon et al., 2013), por lo que la mortalidad pre-destete implica pérdidas económicas considerables y un problema importante a nivel del bienestar animal (Baxter et al., 2011).

II.2 Alteraciones fisiometabólicas durante la asfixia intraparto

Todas las células de los mamíferos requieren oxígeno y glucosa para mantener un metabolismo aeróbico y producir energía. Durante la gestación, los fetos dependen de la madre para el intercambio gaseoso vía placentaria, y esto a su vez está determinado por el tamaño de los productos, la concentración adecuada de gases sanguíneos maternos, la perfusión placentaria, y la capacidad de transferencia y transporte de gases materno-fetales. Asimismo, cualquier factor que modifique estos valores, puede generar un estado de hipoxia que a pesar de los mecanismos compensatorios puede derivar en acidosis (Orozco-Gregorio et al., 2007; Yli y Kjellmer, 2016). Cuando alteraciones como la hipoxia y la acidosis se presentan durante el proceso de parto, dicho fenómeno es entonces definido como asfixia perinatal, y ocurre cuando el intercambio gaseoso entre la madre y el feto se ve alterado, y es caracterizada por hipoxemia, hipercapnia e isquemia, lo que provoca una redistribución inmediata del flujo sanguíneo hacia los órganos vitales, comprometiendo en consecuencia la irrigación de los demás tejidos (Barkhuizen et al., 2017; Nemeth et al., 2016).

Durante la asfixia, la disminución de la presión parcial de oxígeno (pO_2) y el subsecuente incremento en la presión parcial de dióxido de carbono (pCO_2) darán lugar al aumento en las concentraciones de ácido carbónico (H_2CO_3) y de iones hidrógeno (H^+), conllevando a un proceso de acidosis respiratoria. Si la asfixia continúa sin ser revertida el feto pasará de la oxidación aeróbica de la glucosa a la glucólisis anaeróbica, obteniendo poca energía (2 ATPs) y formando lactato, que al generarse en mayor cantidad incrementará los niveles de ácidos metabólicos en el organismo, dando como resultado un proceso de acidosis metabólica y el descenso del pH sanguíneo. Así, los eventos de asfixia

en lechones durante el nacimiento como la acidosis, hiperlactemia e hipoxia, junto con la interpretación del estado ácido-base permiten determinar la situación metabólica por la que cursa el neonato durante el proceso de parto (Orozco-Gregorio et al., 2010; 2012). Estos eventos, en relación con el comportamiento del lechón posterior al parto determinarán la vitalidad y supervivencia del mismo.

II.3 Terapias en lechones para la asfixia intraparto

II.3.1 Suplementación energética

En la industria porcina, la mortalidad neonatal desde el nacimiento hasta el destete representa una fuente importante de pérdidas económicas e impacta directamente sobre el bienestar animal (Rooke et al., 2001). Estudios previos han demostrado que los lechones que sobrevivieron a un evento de asfixia intraparto presentaron un menor consumo de leche, relacionado a un incremento en el tiempo que tardaron en comenzar a mamar por primera vez. En consecuencia, esos lechones obtuvieron una menor ganancia de peso a los cinco días postparto (Orozco-Gregorio et al. 2008; Trujillo-Ortega et al., 2007). Adicionalmente, el sistema inmunológico de los neonatos se ve comprometido debido a fallas en la transferencia pasiva de inmunidad derivadas del bajo consumo de calostro tras el episodio de asfixia (Murray y Leslie, 2013). Aunado a las importantes pérdidas económicas que representa dicha entidad, la cada vez mayor sensibilización acerca del bienestar animal ha incrementado el interés por investigar el fenómeno de asfixia neonatal con el objetivo de realizar un diagnóstico más asertivo evitando el sufrimiento de la madre y sus crías, así como la posibilidad de generar y proponer nuevos y más efectivos protocolos de prevención, intervención y recuperación (Bleul y Kähn, 2008; Ohl y van der Staay, 2012; Yeates y Main, 2008). Debido a ello, resulta de gran importancia la intervención terapéutica oportuna con la finalidad de disminuir la incidencia de lechones nacidos muertos y restablecer a los lechones nacidos débiles.

Actualmente, es ampliamente aceptado que un factor que contribuye a la mortalidad de los neonatos porcinos es el grado de vitalidad de los mismos en el periodo postparto, siendo la latencia al primer contacto con la teta materna uno de los parámetros más importantes para determinar la vitalidad del lechón (Herpin et al., 1996; Trujillo-Ortega et al., 2007; Orozco-Gregorio et al., 2008). En este sentido, se ha sugerido que la ausencia de energía disponible al momento del nacimiento podría ser un agente detonante para la baja

vitalidad neonatal, y que la suplementación con compuestos energéticos en la dieta de los animales podría ser capaz de disminuir la tasa de mortalidad, siendo una de las alternativas para la intervención terapéutica la administración de moléculas que actúen a nivel de las vías enzimáticas relacionadas con la producción de energía con el objeto de reducir la magnitud del daño (Valenzuela-Peraza et al., 2014; Declerck et al., 2016; Ellery et al., 2016).

Basados en esta aseveración, diversos estudios experimentales en los que se han adicionado ácidos grasos provenientes de aceite de pescado en la dieta de las cerdas gestantes, han reportado una reducción en la mortalidad pre-destete mediante un aumento en el vigor neonatal (Rooke et al., 2001). No obstante, las alteraciones fisiometabólicas en los lechones causadas por la asfixia no han sido evaluadas. De manera contraria Declerck et al. (2016), encontraron que la suplementación con ácidos grasos en lechones parece no tener efecto en el mejoramiento del peso al destete, ni en el consumo de calostro; posiblemente por el hecho de que esa suplementación *per se* reduce el apetito, siendo los neonatos sometidos a dicha manipulación experimental menos propensos a buscar la teta materna.

Adicionalmente, esta serie de estudios han sido desarrollados asumiendo que la baja vitalidad que presentan algunos lechones al nacimiento tiene como etiología la falta de sustratos energéticos para el lechón inmediatamente después del nacimiento. No obstante, existen reportes donde se ha demostrado que los lechones nacidos débiles, e incluso los lechones nacidos muertos presentan altos niveles de glucosa al nacimiento: 95.2 ± 28.6 y 148.6 ± 34 mg/dL, respectivamente (Trujillo-Ortega et al., 2007; Orozco-Gregorio et al., 2008) y que esto podría estar causado por la liberación de catecolaminas durante la asfixia (Herpin et al., 1996). Esto sugiere que el problema no está en la ausencia de energía disponible al momento del parto, sino en la falta de un mecanismo que permita el aprovechamiento de dichos componentes energéticos inmediatamente después del nacimiento. En general, la suplementación con componentes energéticos para mejorar la sobrevivencia de los neonatos asfícticos resulta considerable en su aplicación. No obstante, la evidencia científica de su eficacia es escasa (Declerck et al., 2016).

II.3.2 Reoxigenación neonatal

Durante el proceso del parto, el aporte de oxígeno por parte de la madre hacia el feto se ve interrumpido, lo cual no necesariamente deriva en la presencia de neonatos nacidos muertos; sin embargo, como la asfixia debilita a los lechones, estos muestran ser menos aptos para el desempeño a la vida extra-uterina, siendo menos vigorosos al momento del parto, reduciendo su vitalidad (Herpin et al., 1996).

Una de las posibles intervenciones terapéuticas para restablecer esta falta de oxigenación y su consecuente aumento en las concentraciones de lactato y dióxido de carbono, es la suplementación con oxígeno a diversas concentraciones; siendo la administración inhalada al 40%, la que es capaz de revertir las alteraciones en el lactato sanguíneo respecto al grupo control (Herpin et al., 2001). En este mismo orden, estudios realizados en lechones hipóxicos que habían aspirado meconio durante un proceso de asfixia inducida, fueron reanimados con oxígeno al 100 % durante 120 min obteniendo resultados satisfactorios (Tollofsrud et al., 2001). Al respecto, se ha demostrado que en ovejas recién nacidas la exposición a 100% de oxígeno durante 30 minutos postparto ejerce un aumento en la peroxidación de lípidos, un indicador de estrés oxidativo (Perrone et al., 2017). Adicionalmente, es aceptado que la oxigenación entre 80 y 100% por periodos entre ocho o más horas puede causar irritación de las vías areas, causar molestias retroesternales, congestión nasal, faringitis y tos, mientras que el estrés oxidativo al ser clínicamente inherente a la reoxigenación, empeoraría las lesiones cerebrales presentadas en los neonatos por la aparición de radicales libres (Herrera-Marschitz et al., 2014). Por consiguiente, el uso indiscriminado de este tipo de intervenciones puede resultar potencialmente tóxico para varios órganos; ya que después de la asfixia durante el periodo de reperfusión, el oxígeno reacciona con las hipoxantinas produciendo radicales libres causando daño tisular y estrés oxidativo (Figueira et al., 2016).

II.4 Antecedentes

II.4.1 Metilxantinas

Las metilxantinas como la teofilina, la aminofilina y la cafeína han sido utilizadas como estimulantes respiratorios para el tratamiento de la apnea en individuos prematuros

(Skouroliakou et al., 2010; Park et al., 2015); esto, debido a que tienen la capacidad de disminuir la frecuencia de los episodios de apnea y la necesidad de ventilación mecánica durante los primeros días de terapia (Orozco-Gregorio et al., 2011). Además, ya que las metilxantinas actúan bloqueando los receptores de adenosina, esto hace que estimulen los centros respiratorios, incrementando la sensibilidad al CO₂, induciendo broncodilatación, y mejorando la contractibilidad diafragmática, por lo que mejoran las capacidades respiratorias, disminuyendo los eventos de hipoxia (Carrera-Muñíos et al., 2015).

Particularmente, la cafeína ha demostrado tener más ventajas en comparación con las demás metilxantinas debido a la posibilidad de dosificar diariamente, al inicio de su acción terapéutica y a los efectos adversos mínimos (Park et al., 2015; Oñatibia-Astibia et al., 2016). Además, los niveles terapéuticos de la cafeína se encuentran más lejanos de los límites tóxicos (5 a 25 mcg/mL y > 40 mcg/mL, respectivamente) con respecto a los de la teofilina (7 a 12 mcg/mL y > 20 mcg/mL, respectivamente) mientras que su vida media es de hasta 103 h, cuando en la teofilina es de 20 h, permitiendo un mayor tiempo de biodisponibilidad del fármaco en el organismo (Natarajan et al., 2007). Así, los beneficios ofrecidos por la cafeína son mayores a los de otras metilxantinas. Adicionalmente, no existen reportes acerca de la muerte neonatal ligada a su uso, y sólo se han reportado efectos adversos de bajo impacto como una disminución en la ganancia de peso (Schmidt et al., 2006).

La cafeína (1, 3, 7-trimetilxantina), es una de las sustancias psicoactivas más conocidas por su capacidad para estimular el centro de la respiración medular, aumentando la sensibilidad al dióxido de carbono, y de inducir broncodilatación y mejorar la contractibilidad de los músculos diafragmáticos (Orozco-Gregorio et al., 2011). Los estudios realizados hasta el momento han demostrado que la cafeína se absorbe rápidamente, y que debido a su liposolubilidad es capaz de atravesar las membranas celulares y de distribuirse en todos los líquidos y tejidos biológicos incluyendo la placenta (Yadegari et al., 2016). Se han descrito cuatro diferentes mecanismos de acción para las metilxantinas: 1) la movilización de calcio intracelular, 2) la inhibición de la fosfodiesterasa, 3) la modulación de receptores GABA y 4) el antagonismo de los receptores de adenosina. Este último parece ser el responsable de muchos de los efectos de las metilxantinas a nivel del sistema nervioso central (Oñatibia-Astibia et al., 2016). De este modo, contrarrestando las funciones de la adenosina que son generalmente inhibitorias, la cafeína resulta principalmente

estimuladora actuando sobre la reducción en la frecuencia de la apnea y la hipoxia, mejorando las funciones respiratorias mediante su efecto broncodilatador, reduciendo la fatiga diafragmática, aumentando la resistencia muscular respiratoria, aumentando la secreción de catecolaminas (Park et al., 2015; Superchi et al., 2013; Yadegari et al., 2016).

II.4.2 Metilxantinas en neonatos porcinos

Debido a que la hipoxia y la asfixia durante el proceso del parto son eventos comunes en la producción porcina, se ha evaluado la utilización vía oral y subcutánea de metilxantinas como la cafeína sobre la respuesta respiratoria en lechones recién nacidos con asfixia intraparto, demostrando que la cafeína permite revertir las alteraciones del equilibrio ácido-base mediante un incremento del pH y de glucosa 24 h después del evento (Orozco-Gregorio et al., 2010). Sin embargo, estos efectos benéficos únicamente han sido demostrados en individuos con pesos mayores al promedio (Orozco-Gregorio et al., 2012). De manera contraria, existen estudios que señalan que ambas vías de administración de cafeína empleadas en los estudios antes descritos son difíciles de llevarse a la práctica en las granjas porcinas, proponiendo la administración de cafeína en el alimento de manera profiláctica a cerdas gestantes antes de iniciado el parto, incrementando la capacidad de termorregulación de los neonatos aumentando su viabilidad en comparación al grupo control (Superchi et al., 2013). No obstante, en dichos trabajos no se determinaron las alteraciones metabólicas (glucosa) y del equilibrio ácido base (lactato y pH), así como los gases sanguíneos (pCO_2 y pO_2) dentro del perfil de los neonatos porcinos, siendo la evaluación de estos marcadores fundamental cuando se determina el grado de asfixia por el que cursó el neonato (Martínez-Rodríguez et al., 2011; Orozco-Gregorio et al., 2012), eso facilitaría establecer un pronóstico de viabilidad y supervivencia más asertivo. Por otra parte, la dosis de cafeína empleada en los estudios de Superchi et al. (2013; 2016), fue calculada en función al peso de la cerda, siendo más conveniente calcularla considerando como objetivo a los productos. Asimismo, en la práctica la administración de cafeína a través del alimento imposibilita medir y garantizar el consumo total de la dosis requerida para lograr el efecto deseado. Por tanto, es importante considerar una vía de administración alterna de la cafeína y una dosis ajustada a los fetos y no a la cerda.

Aunado a lo anterior, estudios recientes han evaluado los efectos del consumo de cafeína en cerdas 24 h antes del parto sobre algunos de sus parámetros fisiológicos. En sus resultados la cafeína no afectó la tasa respiratoria ni los niveles plasmáticos de

dopamina, óxido nítrico y serotonina en la cerda (Superchi et al., 2016). Sin embargo, no existen en la actualidad reportes acerca del efecto de la administración de cafeína en cerdas horas previas al parto sobre su condición corporal y desempeño reproductivo postdestete debido a su posible efecto lipolítico sobre la pérdida de peso (Bauer et al., 2001; Orozco-Gregorio et al., 2012; Schmidt et al., 2006; Westerterp-Plantenga et al., 2005).

II.5 Aspectos reproductivos de la cerda en el parto

Durante el parto, la condición corporal de la cerda es un factor crucial para determinar un desempeño reproductivo apropiado y una correcta adaptación de los neonatos a la vida extrauterina. No obstante, en el periodo postparto las cerdas presentan una disminución voluntaria en el consumo de alimento, lo cual puede resultar insuficiente para mantener la producción de leche, las demandas nutricionales y el desarrollo de los neonatos (De Rensis et al., 2005; Schenkel et al., 2010). Debido a esto, en la producción porcina es fundamental determinar la condición corporal a través de la medición de la grasa dorsal antes del parto y al final de la lactancia. Sin embargo, en otras especies como las ovejas, se ha implementado la medición de indicadores metabólicos que permiten tener un diagnóstico más asertivo sobre la condición corporal de la hembra, evaluando concentraciones de glucosa y triglicéridos (Caldeira et al., 2007).

Adicionalmente, el efecto *per se* de la pérdida de peso durante la lactancia prolonga el intervalo destete-estro y reduce la subsecuente tasa de ovulación, el número de partos y el tamaño de la camada (Schenkel et al., 2010), siendo el intervalo destete-estro uno de los componentes principales de los días no productivos en las cerdas que puede ser influenciado por la duración de la lactancia, el tamaño de la camada, el estado nutricional, la exposición del macho después del destete, por la genética y por el manejo en general (Poleze et al., 2006). De esta forma, las variaciones en la duración del intervalo destete-estro pueden influir en la eficiencia reproductiva de las hembras y en la reducción de los costos de la producción, ya que las cerdas que finalizan el periodo de lactancia con una pérdida de peso considerable o con menor grasa dorsal que las demás, son propensas a tener un intervalo destete-estro más largo al igual que una capacidad de gestación disminuida al siguiente servicio (Skorjanc et al., 2008). Por ello, la administración de cafeína en cerdas horas antes del parto podría tener un efecto añadido adverso al que presenta por sí mismo el periodo de lactancia, resultando en una movilización de grasas y proteínas de

reserva llevando a la cerda a finalizar la etapa de lactancia con una importante pérdida de condición corporal (De Rensis et al., 2005).

Preguntas de investigación

¿Cuál es el efecto de la administración subcutánea de cafeína en cerdas gestantes sobre su condición corporal, ganancia de peso y desempeño reproductivo postdestete?

¿Cuál es el efecto de la administración subcutánea de cafeína en cerdas gestantes sobre las variables fisiometabólicas de los lechones neonatos y su vitalidad al nacimiento?

Hipótesis

La administración subcutánea de cafeína en cerdas gestantes disminuirá la incidencia de neonatos con baja vitalidad y con alteraciones fisiometabólicas y respiratorias asociadas a un proceso de asfixia perinatal sin afectar la condición corporal de la cerda y su desempeño reproductivo postdestete.

Objetivo general

Evaluar el efecto de la administración subcutánea de cafeína durante la gestación tardía en cerdas, sobre la incidencia de neonatos con baja vitalidad y alteraciones fisiometabólicas y respiratorias asociados a un proceso de asfixia perinatal; y su efecto sobre la pérdida de peso, condición corporal y desempeño reproductivo de la cerda postdestete.

Objetivos específicos

1. Determinar el efecto de la administración subcutánea de cafeína durante la gestación tardía sobre las concentraciones de glucosa como un indicador metabólico de la condición corporal en cerdas y sobre la latencia al estro postparto.

2. Evaluar el efecto de la administración subcutánea de cafeína durante la gestación tardía sobre las variables fisiometabólicas, respiratorias y sobre el grado de vitalidad de los lechones al nacimiento.

3. Determinar la ganancia de peso corporal en la lactancia de los lechones expuestos a la administración de cafeína durante la gestación.

III. Material y métodos

III.1 Condiciones del estudio

Para el presente estudio se emplearon lechones neonatos ($n= 180$) nacidos de 20 cerdas multíparas (3.6 ± 0.32 partos; pesos: 200-280 kg) de Yorkshire-Landrace ubicadas en el Centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en Producción Porcina (CEIEPP-UNAM) en Jilotepec, Estado de México. Todas las cerdas fueron alojadas en jaulas individuales de parto a temperaturas de 23 ± 2 °C con dieta estándar a base de sorgo, soya y una premezcla de minerales (NUTEC, México) y agua *ad libitum*. En la semana previa a la fecha probable de parto todas las cerdas fueron suplementadas con salvado de trigo con aceite vegetal y concentrado para lactancia.

El Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales (CICUA) de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (FMVZ-UNAM) aprobó el presente estudio (Protocolo número 062). Adicionalmente, todos los procedimientos con animales fueron llevados a cabo de acuerdo a las normas nacionales establecidas.

III.2 Estandarización de muestreo sanguíneo

Previo a la realización formal del proyecto se llevó a cabo la estandarización del sitio de muestreo sanguíneo en lechones a partir de tres sitios diferentes (UC: cordón umbilical, ROS: seno retro orbital y VC: vena cava) con la finalidad de determinar las variaciones fisiometabólicas en función del origen de la muestra.

Se emplearon lechones sin evidencia de asfixia ($n= 32$) provenientes de 9 cerdas multíparas híbridas de Yorkshire-Landrace (3.6 ± 0.32 partos; pesos: 200-280 kg). Todas las cerdas fueron aleatoriamente seleccionadas para el muestreo de sus lechones (UC: $n= 12$ lechones, ROS: $n= 10$ lechones y VC: $n= 10$ lechones). Todos los partos fueron inducidos 24 h previas a la fecha probable de parto (día 114) con 1 mL (0.25 mg/mL) de cloprostenol i.m. (Bioestrophan, Laboratorios Syva, Querétaro, México) independientemente del peso. Inmediatamente después del nacimiento, las muestras sanguíneas de UC y VC fueron tomadas mediante una punción con jeringas heparinizadas (aguja de 23 g x 1''), mientras

que las muestras correspondientes a ROS fueron tomadas mediante tubos capilares de borosilicato también heparinizados (Orozco-Gregorio et al., 2008). Posterior a la extracción sanguínea, las concentraciones de glucosa (mmol/L), lactato (mmol/L), pH y la presión parcial de dióxido de carbono [$p\text{CO}_2$ (mmHg)] y oxígeno [$p\text{O}_2$ (mmHg)] fueron cuantificadas usando un gasómetro clínico (Epcal Inc., Ottawa, Canada).

III.3 Procedimientos experimentales

Todas las cerdas fueron pesadas al ingreso a la maternidad y al destete. Del mismo modo, la condición corporal (mm de grasa dorsal) y la glucemia se evaluaron dentro de la maternidad y al finalizar la lactancia (21 días postparto). La medición de grasa dorsal se realizó mediante un medidor de grasa dorsal (Renco Corporation) y los valores de glucosa mediante un glucometro clínico (Accutrend Plus, Roche Diagnostics). Posteriormente las cerdas fueron divididas de manera aleatoria en dos grupos de diez animales cada uno: Control (NaCl 0.9%) y Cafeína (Loeffler, México). Los partos fueron inducidos 24 h previas a la fecha probable de parto (día 114) con 1 mL (0.25 mg/mL) de cloprostenol i.m. (Bioestrophan, Laboratorios Syva, Querétaro, México) independientemente del peso. Ningún lechón neonato recibió atención médica ni intervenciones terapéuticas durante los primeros minutos de vida con la finalidad de no interferir con los efectos del tratamiento experimental.

Durante los días gestacionales 113 y 114, las cerdas recibieron una solución de a) 0.9% de NaCl (control), o b) Cafeína (210 mg/día) por vía subcutánea en el área perivulvar a un volumen de 4.2 mL. La dosis empleada fue calculada según Orozco-Gregorio et al. (2012), usando 35 mg por lechón con un peso fetal estimado de 1.0 kg y un tamaño de camada promedio de 12 animales. Las muestras sanguíneas fueron colectadas de lechones sin manipulaciones en el cordón umbilical, e inmediatamente después del parto por medio de una punción en la vena cava anterior con jeringas heparinizadas (agujas de 23 g x 1"). La obtención de muestras sanguíneas fue realizada en un tiempo no mayor a 20 segundos después del nacimiento. Las concentraciones de glucosa (mmol/L), lactato (mmol/L), pH y la presión parcial de dióxido de carbono [$p\text{CO}_2$ (mmHg)] y oxígeno [$p\text{O}_2$ (mmHg)] fueron cuantificadas usando un gasómetro clínico (Epcal Inc., Ottawa, Canada). La vitalidad de los lechones fue evaluada usando una escala de vitalidad previamente descrita por Orozco-Gregorio et al. (2010).

Para la vitalidad (Cuadro 1), la frecuencia cardiaca fue determinada usando un estetoscopio y posteriormente clasificada como < 110, 121-160 o > 160 latidos/minuto. El intervalo entre el nacimiento y la primera respiración (considerado como los movimientos torácicos acompañados de exhalación de aire) fue clasificado como > 60 s, 16-59 s, y < 15 s. El color de la piel fue considerado como pálido, cianótico o rosado. El intervalo entre el nacimiento y la reincorporación usando las cuatro extremidades se clasificó como > 5 min, 1-5 min, y < 1 min. Por último, la tinción de meconio sobre la piel fue determinada como severa, moderada o ausente. Un puntaje de 0 (mínimo) a 2 (máximo) fue asignado para cada una de las variables mencionadas anteriormente. Subsecuentemente, el puntaje fue usado para obtener una calificación global de 0 a 10 para cada uno de los lechones neonatos.

Cuadro 1. Escala de vitalidad neonatal

Variables	Puntaje		
	0	1	2
Frecuencia cardiaca (lpm)	< 110	121-160	> 161
Latencia 1ª respiración (seg)	> 60	16-59	< 15
Latencia 1ª incorporación (min)	> 5	1-5	< 1
Color de piel	Pálido	Cianótico	Rosado
Tinción de meconio	Severa	Moderada	Ausente

Los criterios de inclusión para la clasificación de los lechones fueron modificados a partir de lo descrito por Trujillo-Ortega et al. (2011), usando exclusivamente la calificación obtenida en la escala de vitalidad, independientemente del perfil fisiometabólico. Todos los lechones fueron inmediatamente clasificados en dos grupos: baja vitalidad (BV), incluyendo aquellos lechones con calificaciones en la escala de < 5 hasta 7; y en alta vitalidad (AV), integrado por aquellos lechones con calificaciones > 8. Después de evaluar la vitalidad, todos los neonatos fueron pesados y regresados a las jaulas de maternidad con su madre

y sus hermanos de camada. Adicionalmente, todos los lechones fueron pesados al día 7, 14 y 21 de lactancia.

III.4 Análisis estadístico

Para el análisis de los resultados de la prueba piloto de estandarización, los valores fueron expresados como la media \pm el error estándar para las concentraciones sanguíneas de pCO₂, pO₂, glucosa, lactato y pH para cada uno de los tres sitios de muestreo. Los datos se analizaron utilizando un análisis de varianza de una vía (ANOVA), seguida de la prueba de Holm-Sidak como *post-hoc*.

Para los procedimientos experimentales que involucraron la administración de cafeína, todos los análisis estadísticos fueron realizados usando el programa JMP 8.0 (JMP Institute, Marlow, Buckinghamshire, UK). La estadística descriptiva y la normalidad de varianzas fue obtenida para todas las variables analizadas. Los datos que no cumplieron con una distribución normal fueron transformados a logaritmos. Para evaluar el efecto del tratamiento sobre el peso, la grasa dorsal y las concentraciones de glucosa en las cerdas se empleó un análisis de varianza (ANOVA), teniendo como factores a la etapa productiva (parto y destete) y al tratamiento (control y cafeína). Posteriormente, para la evaluación del efecto del tratamiento y la clasificación de la vitalidad sobre las variables sanguíneas del perfil fisiometabólico y el peso, los datos de los lechones fueron analizados usando un modelo mixto lineal generalizado (PROC GLMM). Las variables fisiológicas sanguíneas y el peso fueron consideradas como variables dependientes y el tratamiento como una variable independiente. El modelo estadístico incluyó los factores del tratamiento y el tipo de vitalidad, así como la interacción entre factores con la cerda como un factor aleatorio. La paridad de la cerda se consideró como un efecto fijo. Para eliminar los factores de confusión de los resultados, se evaluó el efecto del tratamiento y la clasificación de la vitalidad en términos de duración del parto y el tamaño de la camada. Las diferencias estadísticas entre las medias en todos los casos se evaluaron con un nivel de significancia establecido en $p < 0.05$.

IV. Resultados

IV.1 Estandarización del sitio de muestreo sanguíneo

Los perfiles fisiometabólicos derivados de la prueba piloto para estandarizar el sitio de muestreo (Cuadro 2) demostraron que sólo aquellos valores de pH obtenidos a partir de UC y VC fueron concordantes con perfiles de lechones no asfixiados; mientras que los

valores obtenidos de ROS arrojaron valores promedio sugerentes de asfixia (pH: 7.19 ± 0.06), sin que los lechones mostraran signología propia del proceso; no obstante, no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de pH entre los tres sitios de muestreo.

Las concentraciones de lactato obtenidas en ROS (6.73 ± 0.94 mmol/L) fueron significativamente mayores ($p < 0.01$) a aquellas en UC y VC (4.59 ± 0.56 mmol/L y 3.91 ± 0.83 mmol/L, respetivamente). Por su parte, todas las concentraciones de glucosa en sangre reportadas en nuestra prueba piloto demostraron un comportamiento similar independientemente del sitio del cual se obtuvo la muestra.

Cuadro 2. Variables sanguíneas al parto tomadas de tres sitios diferentes de muestreo en lechones neonatos sin evidencia de asfixia

Variables	UC	ROS	VC
pH	7.34 ± 0.04 a	7.19 ± 0.06 a	7.27 ± 0.01 a
Glucosa (mmol/L)	2.16 ± 0.15 a	2.42 ± 0.3 a	2.12 ± 0.22 a
Lactato (mmol/L)	4.59 ± 0.56 a	6.73 ± 0.94 b	3.91 ± 0.83 a

Medias \pm error estándar. ^{a, b} Diferentes letras en la misma fila indican diferencias significativas entre el sitio de muestreo ($p < 0.001$), (UC: cordón umbilical, ROS: seno retro orbital y VC: vena cava).

Con respecto a las variables del intercambio gaseoso (Figura 1), los valores de pCO_2 fueron significativamente mayores ($p < 0.05$) en las muestras obtenidas a partir de ROS y VC (49.76 ± 4.35 y 46.06 ± 2.03 , respectivamente), en comparación con aquellas provenientes de UC (36.10 ± 2.03). En contraste, los valores de la pO_2 de UC fueron aproximadamente tres veces mayores que aquellos obtenidos a partir de VC (32.68 ± 3.03 mmHg VS 12.01 ± 0.89 mmHg, $p < 0.001$, respectivamente). Por su parte, el muestreo a partir de ROS arrojó valores 50% más altos que VC para la misma variable (pO_2 : 24.12 ± 3.09 mmHg VS 12.01 ± 0.89 mmHg, $P < 0.05$), pero más bajos que UC (32.68 ± 3.03 mmHg, $P < 0.05$); mientras que la concentración de oxígeno en ROS de la misma manera que en VC, exhibió concentraciones sugerentes de asfixia intraparto ($< 26.4 \pm 17.7$ mmHg).

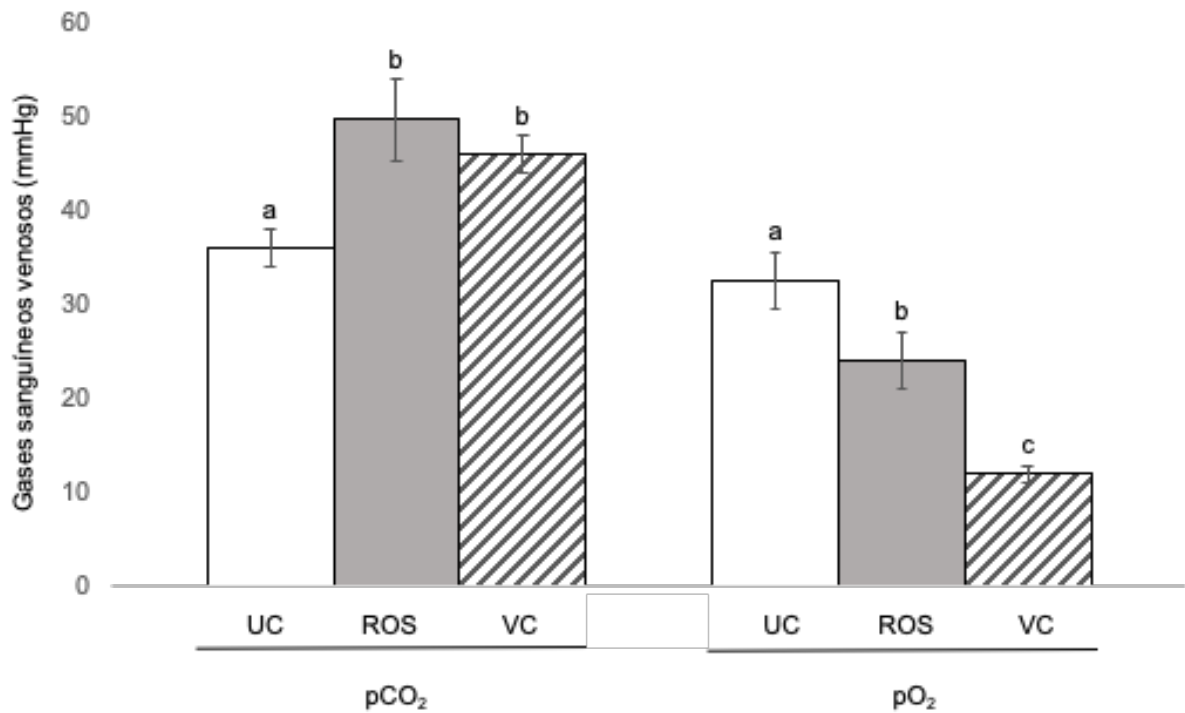


Figura 1. Valores basales de gases sanguíneos (mmHg) tomados al nacimiento de tres sitios diferentes en lechones sin asfixia. Diferentes letras ^{a, b, c} dentro del mismo grupo indican diferencias significativas ($p < 0.05$). Se muestran valores como medias \pm error estándar. Prueba de Holm-Sidak como *post-hoc*.

IV.2 Evaluación de la cafeína en cerdas durante la gestación tardía

Para descartar alguna alteración en los datos debidos al parto de la cerda (paridad), se utilizó la duración del parto y el tamaño de la camada como las variables para el análisis comparativo. La paridad de la cerda no afectó la vitalidad de la camada o la duración del parto, debido a que la duración del parto fue similar para las cerdas con un número variable de paridades. Además, el tamaño de la camada, determinado como el número total de lechones vivos, fue mayor ($p < 0.001$) en las cerdas tratadas con cafeína (Cuadro 3).

IV.3 Escala de vitalidad

Los lechones nacidos de las cerdas tratadas con cafeína tuvieron mayores puntajes en la escala de vitalidad que aquellos lechones de madres en el grupo control (8.72 ± 0.12 comparados con 7.28 ± 0.16 , $p < 0.001$). Con base en la escala de vitalidad, los lechones fueron subsecuentemente clasificados en aquellos con baja vitalidad (BV) y con alta vitalidad (AV). La administración de cafeína en cerdas durante la gestación tardía tuvo un efecto positivo en la vitalidad de su progenie por lo que hubo un número menor de neonatos con BV en comparación con los mismos lechones dentro del grupo control. Además, la administración de cafeína resultó en un porcentaje mayor de lechones con AV en comparación con los animales control (89.58% en comparación con 45.88%, respectivamente, $p < 0.001$). Las cerdas tratadas con cafeína tuvieron un número mayor de lechones nacidos vivos que las cerdas control ($p < 0.05$), por consiguiente, el tamaño de la camada fue mayor con un número menor de mortinatos cuando a las cerdas se les administró cafeína (Cuadro 3).

IV.4 Perfiles fisiometabólicos

Todos los valores del perfil fisiometabólico y sus interacciones con los factores de vitalidad y la paridad de la cerda, están incluidos en el cuadro 4. A pesar de que las cerdas en ambos grupos (control y cafeína) tuvieron lechones con BV, los valores de pH para los lechones fueron similares en ambas clasificaciones ($p = 0.37$). Sin embargo, se evidenció que los lechones del grupo tratado con cafeína tuvieron valores de pH mayores (7.28 y 7.30 para lechones con BV y AV, respectivamente) que aquellos lechones hijos de madres dentro del grupo control (7.23 y 7.30 para lechones con BV y AV, respectivamente).

Del mismo modo, los valores de glucosa fueron similares en todos los lechones de madres tratadas con cafeína independientemente de su puntaje en la escala de vitalidad ($p = 0.47$). No obstante, los lechones del grupo control tuvieron concentraciones de glucosa menores a 2.22 mmol/L, lo cual es un indicador de hipoglucemia. De manera similar, no hubo diferencias significativas ($p = 0.10$) en las concentraciones de lactato entre los lechones con BV y AV, o en su interacción con el tratamiento.

Finalmente, al evaluar las variables respiratorias sólo aquellos lechones con BV del grupo tratado con cafeína, tuvieron concentraciones menores de $p\text{CO}_2$ (BV: 46.53; AV: 44.35 mmHg, $p < 0.05$) y menores de $p\text{O}_2$ (BV: 17.67; AV: 14.49 mmHg).

Cuadro 3. Valores para las variables de la cerda y su interacción con el proceso del parto

Variables	Control			Cafeína			Efectos de la cerda (Valor de P)				
	Baja vitalidad	Alta vitalidad		Baja vitalidad	Alta vitalidad		Tratamiento	Vitalidad	Paridad	Trat*Vit	Trat*Paridad
Duración del parto (min)	320.89 ± 25.21 a	325.68 ± 29.81 a	305.06 ± 49.48 a	287.18 ± 17.67 a			0.394	0.847	0.717	0.721	0.087
Nacidos vivos	10.4 ± 0.68 ab	9.04 ± 0.66 b	11.80 ± 0.68 ab	11.64 ± 0.49 a			0.001	0.388	0.727	0.317	0.308
Tamaño de la camada	11.72 ± 0.58 b	11.60 ± 0.62 b	12.30 ± 0.59 a	12.60 ± 0.57 a			0.003	0.485	0.625	0.415	0.407
Nacidos muertos	7 (18.42%)*	6 (16.66%)	3 (12.5%)	2 (2.77%)**			0.041	0.386	0.415	0.211	0.361

Medias ± error estándar

a, b, c, indican diferencias entre el tipo de vitalidad, la vitalidad y el tratamiento (p < 0.05)

*Diferencias significativas (p = 0.001)

**Diferencias significativas (p < 0.05)

Cuadro 4. Variables fisiometabólicas al nacimiento de lechones con baja y alta vitalidad dependiendo del tratamiento y su interacción

Variables	Control			Cafeína			Efectos de la cerda (Valor de P)				
	Baja vitalidad	Alta vitalidad		Baja vitalidad	Alta vitalidad		Tratamiento	Vitalidad	Paridad	Trat*Vit	Trat*Paridad
pH	7.23 ± 0.02 a	7.39 ± 0.02 a	7.28 ± 0.04 a	7.30 ± 0.01 a			0.3777	0.2117	0.2696	0.4896	0.2354
pCO2 (mmHg)	58.89 ± 4.55 a	50.24 ± 4.72 a	46.53 ± 7.63 a	44.35 ± 3.27 a			0.4888	0.3624	0.1251	0.481	0.3353
pO2 (mmHg)	17.67 ± 1.18 ab	14.49 ± 1.42 b	20.62 ± 2.37 ab	19.10 ± 0.82 a			0.0148	0.1473	0.5489	0.59	0.0688
Glucosa (mmol/L)	1.99 ± 0.19 a	2.12 ± 0.20 a	2.48 ± 0.33 a	2.31 ± 0.13 a			0.0961	0.9356	0.3174	0.4774	0.2084
Lactato (mmol/L)	4.01 ± 0.34 a	4.42 ± 0.41 a	5.39 ± 0.69 a	4.33 ± 0.24 a			0.1549	0.4945	0.3053	0.1045	0.4118

Medias ± error estándar

a, b, c, indican diferencias entre el tipo de vitalidad y el tratamiento (p < 0.05)

*Diferencias significativas (p = 0.001)

IV.5 Ganancia de peso

El peso promedio al nacimiento en todos los lechones fue similar en ambos grupos (1.410 ± 0.09 y 1.605 ± 0.08 kg, $p = 0.133$), para lechones de cerdas control y cafeína, respectivamente). No obstante, al considerar a los lechones con vitalidad baja y alta, los pesos al nacimiento fueron diferentes ($p < 0.05$) debido a que los lechones de cerdas tratadas con cafeína pesaron más que los controles, sin importar la clasificación de su vitalidad. Los lechones de ambos grupos tuvieron un incremento en su peso corporal durante la lactancia (Figura 2). Sin embargo, durante la tercera semana al destete (día 21), aquellos lechones hijos de cerdas tratadas con cafeína ganaron significativamente más peso ($p < 0.05$); alrededor de 410 g para lechones BV (6.34 ± 0.31 kg) y 350 g para aquellos con AV (6.87 ± 0.18 kg) en comparación con los lechones del grupo control para ambas clasificaciones (BV: 5.93 ± 0.25 kg y AV: 6.52 ± 0.25 kg).

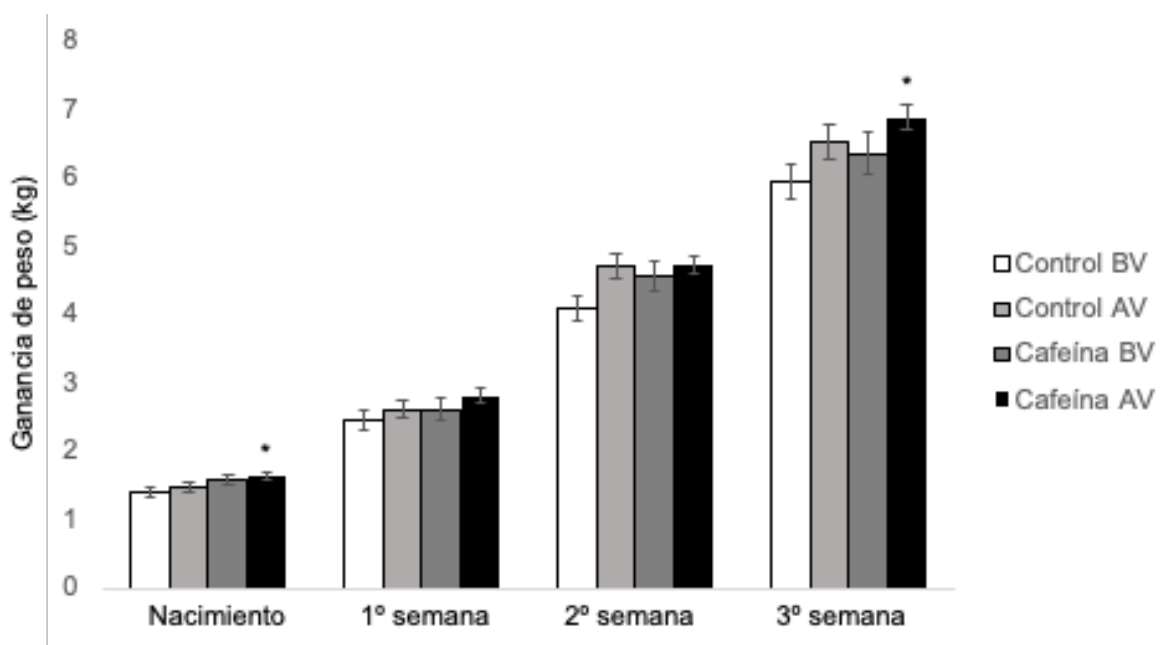


Figura 2. Peso corporal de los lechones durante el nacimiento y durante la lactancia.

Al nacimiento los pesos de los lechones tratados con cafeína fueron significativamente mayores en comparación con los lechones control * $p < 0.05$; mientras que durante la tercera semana de lactancia los lechones AV tratados con cafeína resultaron más pesados que aquellos lechones BV sin tratamiento * $p < 0.05$. AV: Alta vitalidad, BV: Baja vitalidad.

IV.6 Variables de la cerda durante el parto y el destete

El desempeño productivo de las cerdas durante el parto y el destete se muestra en el cuadro 5. En todas las cerdas independientemente del tratamiento, el peso [$F_{(1,36)}=14.756$, $p < 0.001$] y las concentraciones de glucosa [$F_{(1,36)}=5.442$, $p < 0.05$] fueron significativamente menores al destete en comparación con el momento del parto. Sin embargo, la grasa dorsal fue significativamente mayor en aquellas cerdas tratadas con cafeína al momento del parto en comparación con las cerdas sin tratamiento [$F_{(1,36)}=6.311$, $p < 0.05$]. Dicha diferencia se mantuvo al destete, donde si bien, la grasa dorsal disminuyó, esta se mantuvo significativamente mayor en las cerdas tratadas con cafeína en comparación con los animales control. Finalmente, con respecto a la latencia al siguiente estro posparto, todas las cerdas presentaron conductas sugerentes de receptividad sexual en un periodo similar entre ambos tratamientos ($t_{18} = 0.105$, $p = 0.918$).

Cuadro 5. Variables productivas durante el parto y el destete en las cerdas

Variables	Control		Cafeína	
	Parto	Destete	Parto	Destete
Peso (kg)	274 ± 9.68a	242.11 ± 9.40b	280.22 ± 8.80a	238.27 ± 10.18b
Grasa dorsal (mm)	15.38 ± 1.02a	13.45 ± 0.99a	20.63 ± 1.21b	16.73 ± 1.24a
Glucosa (mg/dL)	74.44 ± 8.01ac	61.77 ± 6.68bc	81.23 ± 4.37ac	65.45 ± 5.76bc
Latencia estro (días)		4.22 ± 0.36a		4.18 ± 0.18a

Medias ± error estándar. Diferentes letras a, b, c, indican diferencias entre el tipo de tratamiento y la etapa productiva de las cerdas dentro de la misma variable. $p < 0.01$ en peso y grasa dorsal y $p < 0.05$ en glucosa.

V. Discusión

Durante la lactancia, el consumo voluntario de alimento en las cerdas resulta inadecuado para cubrir los requerimientos de la lactopoyesis derivando en la movilización de grasas y proteínas de reserva (Kim et al., 2016), por lo que de manera fisiológica estos animales presentan una pérdida normal en su condición corporal y en la grasa dorsal, lo que puede repercutir en la fertilidad haciendo más largo el intervalo destete-estro (De Rensis et al., 2005). En nuestro estudio las cerdas fueron movilizadas una semana antes de la fecha probable de parto al área de maternidad para ser pesadas (274.14 ± 9.68 kg y 280.22 ± 8.88 kg, $p = 0.908$, control y cafeína respectivamente). No obstante, durante el destete (21 días postparto) las cerdas en ambos grupos mostraron una disminución significativa en el peso ($p < 0.001$) en comparación con el peso registrado al parto dentro de su mismo grupo, más no entre grupos (242.11 vs 238.27 kg para control y cafeína). Al respecto, se considera que la pérdida de peso al destete puede estar influenciada por el número de lechones lactantes, el número de nacidos vivos y el tamaño de la camada (Tantasuparuk et al., 2001), por lo que nuestros datos suponen una pérdida de peso correspondiente al proceso fisiológico normal de la lactancia y no al tratamiento experimental con cafeína.

Actualmente, las cerdas se han convertido en animales altamente productivos durante la lactancia y por lo tanto requieren niveles elevados de nutrientes durante la última fase de la gestación (Kim et al., 2016). Es ampliamente aceptado que las cerdas que presentan una mayor cantidad de grasa dorsal al momento del parto serán aquellas que durante la lactancia también muestren una pérdida considerablemente mayor de la misma (De Rensis et al., 2005). Adicionalmente, la disminución voluntaria del consumo de alimento postparto conlleva a un balance energético negativo con la subsecuente pérdida de grasa dorsal durante la lactancia, lo que puede derivar en una disminución en la producción de leche, en un aumento en la mortalidad neonatal y finalmente en la disminución en la eficiencia reproductiva de las hembras (Cools et al., 2013; Tummaruk y Pearodwong, 2015).

Existen estudios que sugieren rangos aceptables para la grasa dorsal durante el parto (15.3 a 25.6 mm) y el destete (12.8 hasta 19.9 mm) (De Rensis et al., 2005); en concordancia, nuestros resultados mostraron niveles de grasa dorsal dentro de los parámetros establecidos durante el parto, así como pérdidas de grasa dorsal similares durante el destete, siendo estas significativamente menores para las cerdas en el grupo control (13.45 ± 0.99 mm) en comparación con las cerdas tratadas con cafeína ($16.73 \pm$

1.24 mm). No obstante, Tummaruk y Pearodwong, (2015) consideran que el promedio de pérdidas normales para la grasa dorsal durante la lactancia es de 2.7 ± 3.5 mm, con rangos que van desde los 2.4 ± 0.5 hasta los 6.9 ± 0.5 mm, por lo que la grasa dorsal determinada al momento del parto influirá sobre la pérdida de grasa dorsal permitida durante la lactancia (Tummaruk et al., 2014). Adicionalmente, las cerdas que tienen una mayor pérdida de peso y de grasa dorsal durante la lactancia, experimentan una mayor incidencia de retraso en el estro postdestete en comparación con las cerdas con menos pérdidas en el peso y la grasa dorsal (Park et al., 2010). Sin embargo, nuestros resultados no mostraron una asociación evidente entre la grasa dorsal al parto y al destete con el intervalo destete-estro, ya que al mantenerse dentro de los valores normales al finalizar la lactancia, ambos grupos tuvieron una latencia al siguiente estro postparto similar (4.22 vs 4.18 días para control y cafeína respectivamente).

Al ser un precursor de la lactosa, la glucosa es el nutriente más importante para la producción de leche (Kaiser et al., 2018), ya que cerca del 60% de la misma es usada para la síntesis y mantenimiento del tejido mamario y demás procesos metabólicos (glicerol, ácidos grasos, entre otros) durante la lactación (Ordaz et al., 2019). El estatus metabólico durante la lactancia puede influir sobre el desempeño postdestete en cerdas. Entre las alteraciones metabólicas que afectan la ingesta de alimento en las cerdas destaca el aumento de sustratos energéticos como la glucosa, debido a la resistencia a la insulina presente en esta etapa como respuesta al crecimiento de los fetos y la preparación de las mamas antes de la fase de lactancia inminente (Ordaz-Ochoa et al., 2018; Tantasuparuk et al., 2001). Al respecto, independientemente del tratamiento, en nuestros resultados las concentraciones de glucosa sanguínea fueron similares durante el proceso de parto (día 114 de gestación: 74.77 ± 8.01 mg/dL vs 81.23 ± 4.37 mg/dL, para los grupos control y cafeína respectivamente), presumiblemente debido a que a partir del día 110 de gestación existe un aumento fisiológico en las concentraciones de glucosa sanguínea (>74.2 mg/dL) aproximadamente de 36.3% (Ordaz et al., 2019), lo que obedece a la hipofagia lactacional causada por la resistencia a la insulina propia de las dos primeras semanas postparto (Ordaz-Ochoa et al., 2018), mientras que hacia la finalización de la lactación (tercera semana postparto) ocurre un restablecimiento cercano al 80% en el consumo de alimento de manera voluntaria, donde se pueden observar concentraciones de glucosa promedio de 54.8 mg/dL (Ordaz et al., 2019). Lo anterior corrobora nuestros resultados al destete, donde el tratamiento con cafeína (65.45 ± 5.76 mg/dL) no parece modificar las concentraciones de glucosa al comportarse de manera similar que en las cerdas control (61.77 ± 6.68 mg/dL).

Las puntuaciones en la escala de vitalidad en los lechones se encuentran asociadas a las probabilidades de sobrevivir al periodo postparto, que es determinando la capacidad de los lechones de recuperarse de cualquier alteración estresante ocurrida durante el nacimiento (Trujillo-Ortega et al., 2011). Los resultados en la escala de vitalidad obtenidos en el presente estudio pueden ser derivados de los efectos de la cafeína sobre el centro respiratorio, ya que es ahí en donde, al existir un aumento en la sensibilidad al CO₂ cuando alguna condición patológica prevalece, resulta una respuesta respiratoria asociada a la estimulación de la contractibilidad diafragmática (Orozco-Gregorio et al., 2011). Además, la mayoría de los efectos benéficos de la cafeína resultan de las acciones antagónicas de la misma para los receptores A₁ y A_{2A} de adenosina, lo que lleva a un puntaje mayor en la escala de vitalidad y a una tasa de supervivencia incrementada inmediatamente después del parto, ello debido a que los efectos de la cafeína sobre la respiración son modulados por la inhibición de la adenosina (Oñatibia-Astibia et al., 2016). Como resultado del tratamiento con cafeína, estas respuestas respiratorias se encuentran relacionadas con el periodo crítico durante el parto y las primeras horas posteriores, momento en que ocurren la mayoría de las muertes predestete (Baxter y Edwards, 2018). En este contexto, se considera que la administración de cafeína prenatal puede mejorar la respuesta ante la hipoxia en los lechones neonatos debido posiblemente a las adaptaciones a corto plazo, tanto fisiometabólicas como conductuales al medio extra-uterino. Adicionalmente, se sabe que el tratamiento con cafeína puede también conllevar a una reducción en el daño isquémico a nivel cerebral posterior a la asfixia, una condición que compromete el desempeño de los lechones durante la lactancia (Superchi et al., 2016; Robertson et al., 2018).

Posterior a la clasificación de los lechones como BV y AV, los valores de pH mostraron similitud entre ambos grupos sin importar el tratamiento. Es notable que antes del inicio del parto el pH fetal normal es alrededor de 7.35, ocurriendo un descenso común hasta 7.25 durante el parto. Ambos valores de pH son considerados como normales, mientras que los valores entre 7.25 y 7.20 son subnormales y requieren monitorización, siendo aquellos valores menores a 7.20 indicativos de hipoxia fetal (Garabedian et al., 2017). El intercambio gaseoso pulmonar es establecido durante el periodo postparto y las variables involucradas en el proceso se consideran una transición hacia los valores normales de un adulto, en donde los cambios más dramáticos ocurren dentro de los primeros minutos posteriores al parto (Orozco-Gregorio et al., 2007). Aunque los resultados del presente

estudio no demuestran un efecto directo de la cafeína en las cerdas sobre la clasificación de sus lechones, aquellos animales nacidos de cerdas tratadas con cafeína tuvieron valores considerados como óptimos para realizar un intercambio gaseoso, indicando que el tratamiento con cafeína contribuye al bienestar de los lechones al tener un estado apropiado de oxigenación (pH 7.30 y 7.28 para AV y BV, respectivamente). En contraste, los lechones neonatos con BV de cerdas del grupo control tuvieron valores de pH considerados como subnormales (pH 7.23), habiendo más lechones del grupo control clasificados como AV con valores subnormales de pH ($n= 46$ comparado con $n= 39$). Estos hallazgos subrayan la necesidad de un tratamiento proactivo para los lechones en vías de evitar los efectos perjudiciales de la hipoxia. Además, las muestras sanguíneas fueron tomadas durante los primeros segundos posteriores al nacimiento con los lechones aun en apnea, lo que pudo haber contribuido a que los efectos del tratamiento sobre el pH no fueran evidentes.

La glucosa es considerada como la mayor fuente de energía para los lechones neonatos debido a que estos nacen con un almacén limitado de energía. Si la fuente energética y los requerimientos de glucosa se encuentran disponibles, el feto obtiene la adecuada oxigenación para metabolizar la misma de manera aeróbica, transfiriendo la energía requerida para las funciones orgánicas (Xie et al., 2016; Yli y Kjellmer, 2016). En el presente estudio el tratamiento con cafeína no ocasionó ningún cambio significativo en los valores de glucosa; sin embargo, los lechones neonatos con BV del grupo control tuvieron valores menores a 2.22 mmol/L (1.99 ± 0.19 mmol/L), lo que sugiere que esos lechones se encontraban en un estado de hipoglucemia. A pesar de que las concentraciones mínimas de glucosa sanguínea para mantener las funciones cerebrales normales son desconocidas, es ampliamente aceptado que las funciones cerebrales se ven comprometidas cuando las concentraciones de glucosa se encuentran en un rango de 1.67 a 2.22 mmol/L (Park et al., 2001). Por lo tanto, las complicaciones al tener concentraciones subóptimas de glucosa combinadas con la baja vitalidad neonatal, pueden conducir a fallas en el proceso de amamantamiento del lechón retrasando el consumo de nutrientes (Orozco-Gregorio et al., 2012; Baxter y Edwards, 2018).

Cuando en cualquier tejido hay concentraciones de oxígeno subóptimas, hay una pérdida de la capacidad de fosforilación oxidativa resultando en la transición de un estado metabólico aeróbico a uno anaeróbico. En condiciones anaeróbicas, el piruvato se reduce a lactato, lo que conduce a una transferencia ineficiente de energía (Yli y Kjellmer, 2016). El tratamiento con cafeína no modificó los valores de lactato independientemente de la clasificación de la vitalidad. Es bien sabido que las concentraciones supraóptimas de lactato

al naciendo son indicadores de hipoxia, sin embargo, las concentraciones de este metabolito se encontraron dentro de los límites normales en todos los subgrupos de lechones de las cerdas control (4.01 ± 0.34 a 4.42 ± 0.41 mmol/L) y en los lechones con AV de las cerdas tratadas con cafeína (4.33 ± 0.24 mmol/L). En contraste, los lechones con BV de las cerdas tratadas con cafeína tuvieron valores mayores de lactato a pesar de que las mismas no fueron significativamente diferentes de aquellos lechones AV (5.39 ± 0.69 mmol/L $P = 0.49$). Los lechones del grupo de cerdas tratados con cafeína que tuvieron puntajes de BV tuvieron valores menores de lactato que aquellos reportados por Trujillo-Ortega et al., (2007) para lechones con BV y para lechones asfixiados (9.58 ± 3.15 mmol/L). Por el contrario, en el presente estudio durante los primeros segundos postparto no hubo diferencias en los valores de pH, glucosa o lactato entre los lechones con BV y AV, lo cual indica que el metabolismo energético no afecta la vitalidad de los neonatos, al menos durante los primeros segundos de vida.

El intercambio gaseoso es un aspecto fundamental para la evaluación fisiometabólica de los lechones neonatos debido a que la determinación de esta variable es importante para evaluar el grado de asfixia durante el parto y para predecir la supervivencia neonatal (Orozco-Gregorio et al., 2008; Mota-Rojas et al., 2015). En el presente estudio hubo diferencias ($p < 0.05$) en las concentraciones de pCO_2 entre los lechones con VB y AV y el tratamiento de las cerdas debido a que los valores de pCO_2 para los lechones del grupo tratado con cafeína fueron menores a aquellos del grupo control, considerando tanto lechones con BV como con AV. Igualmente, las concentraciones de pO_2 fueron mayores en los lechones con BV y AV de las cerdas tratadas con cafeína ($p < 0.05$), un hallazgo que confirma los efectos de la administración de cafeína en el aumento de la tasa respiratoria, así como en la reducción de la pCO_2 y el incremento en la pO_2 (Orozco-Gregorio et al., 2012).

Los valores de gases sanguíneos de todos los animales en el presente estudio fueron menores a los ya reportados en otros experimentos (Trujillo-Ortega et al., 2011; Rootwelt et al., 2013; Mota-Rojas et al., 2015) sin importar el puntaje en la escala de vitalidad [control (pCO_2 : 58.89 ± 4.55 / 50.24 ± 4.72 ; pO_2 : 17.67 ± 1.18 / 14.49 ± 1.42) y cafeína (pCO_2 : 46.53 ± 7.63 / 44.35 ± 3.27 ; pO_2 : 20.62 ± 2.37 / 19.10 ± 0.82), para BV y AV respectivamente]. Esto puede ser resultado del enfoque metodológico empleado para realizar el muestreo de los lechones neonatos, ya que la sangre fue obtenida de la vena cava, mientras que en otros estudios el muestreo fue realizado a partir del cordón umbilical y del seno retro-orbital. La fisiología fetal de los lechones está caracterizada por diversos

mecanismos adaptativos que facilitan el transporte de gases entre la circulación feto-materna para mantener las funciones y el crecimiento en un ambiente bajo en oxígeno. La pO_2 es mayor en el sistema circulatorio materno que en el fetal, y la diferencia en su concentración facilita la transferencia materno-fetal de oxígeno mediante la placenta (Yli y Kjellmer, 2016). Sin embargo, como la mitad de la sangre venosa del cordón umbilical pasa a través de la circulación hepática para mezclarse con sangre pobremente oxigenada antes de ir a la vena cava anterior y entrar a la circulación pulmonar, las muestras obtenidas de la vena cava generalmente contienen menos oxígeno que las muestras provenientes de otros vasos (Kiserud y Acharya, 2004). En concordancia, nuestros hallazgos en la prueba piloto para la estandarización de los tres sitios de muestreo corroboran que las diferencias principales radican en la dinámica de los gases sanguíneos debido a un proceso fisiológico normal más no a uno patológico, por lo que independientemente del sitio de muestreo, el diagnóstico y el abordaje correcto de la asfixia intraparto requerirá necesariamente cumplir con los criterios de hipercapnia, acidosis e hipoxia.

La mortalidad pre-destete en los lechones como resultado de la asfixia perinatal es un problema importante en términos económicos y de bienestar animal en la producción porcina. Uno de los indicadores más importantes durante la lactancia es el aumento del peso corporal. Diversos estudios indican que los neonatos con puntajes bajos y pesos al nacimiento menores al promedio, corren el riesgo de morir debido a una menor capacidad para adaptarse al entorno extra-uterino, presentando dificultades para alcanzar el peso corporal necesario para cumplir con los requerimientos energéticos; como resultado, los lechones pueden no mamar adecuadamente la teta materna (Baxter et al., 2008; Orozco-Gregorio et al., 2012; Declerck et al., 2016). Los resultados de estudios previos indican que hay un efecto beneficioso de la administración de cafeína a lechones neonatos con signos de asfixia intraparto, en ellos (Orozco-Gregorio et al., 2010, 2012) se administró cafeína inmediatamente después del parto en proporción con el peso al nacimiento. En contraste, el enfoque en el presente estudio fue profiláctico, por lo que los lechones tratados recibieron el tratamiento prenatal como resultado de la administración de cafeína en las cerdas gestantes.

El peso al nacimiento es una de las variables más importantes para la supervivencia postnatal. En este sentido, los datos del presente estudio indican que el peso al nacimiento en ambos grupos fue diferente ($p < 0.05$), lo que no puede estar asociado al tratamiento, ya que la administración de cafeína se realizó hacia al final de la gestación (días 113 y 114 preparto), en donde los fetos ya se encuentran completamente desarrollados, por lo que es

improbable que dicho tratamiento en esta etapa pudiera haber causado efectos sobre el peso al nacimiento. Durante las primeras dos semanas de lactancia, los lechones de las madres tratadas con cafeína tuvieron pesos similares a los de los lechones hijos de madres control, sin embargo, al término de este estudio (día 21) los lechones de las cerdas tratadas con cafeína que tuvieron AV ganaron aproximadamente 350 g más de peso que aquellos con AV del grupo control. Estos hallazgos indican que el tratamiento con cafeína resulta en efectos inmediatos en la vigorosidad de los lechones que les permite tener mejores oportunidades de acceso a la fuente de recursos como resultado del mejoramiento en las capacidades neonatales de mamar de la teta materna. Esto es evidente debido a que la ganancia de peso en los lechones durante las primeras 10 semanas postparto se ve afectada por los efectos a largo plazo de la asfixia durante el parto, lo que sugiere los efectos perjudiciales de la falta de oxígeno neonatal sobre el desempeño postnatal (Langendijk et al., 2018), los cuales pueden tener efectos deletéreos en la productividad si no se trata adecuadamente.

La ganancia de peso en los lechones al día 21 postparto es importante debido a que es bien sabido que el destete es un evento estresante para los lechones, en el que existe una pérdida de peso, un aumento en las concentraciones sanguíneas de cortisol y un inmunocompromiso del sistema, así como alteraciones a nivel conductual (McGlone et al., 2017). Desde este punto de vista, una ventaja del tratamiento prenatal con cafeína es que mejora la capacidad y las funciones físicas postdestete. Esta variación en el aumento de peso durante la lactancia se debe a la vitalidad de los lechones al nacer; por lo tanto, se puede inferir que existen efectos benéficos a largo plazo relacionados con la vitalidad neonatal que resultan de la intervención de tratamiento a base de cafeína. Sin embargo, el presente estudio no incluyó evaluaciones de rendimiento de lechones después del destete, por lo que se requiere más investigación para aclarar este efecto en las etapas posteriores de desarrollo y/o en etapas productivas posteriores.

VI. Conclusión

Los resultados obtenidos de este proyecto indican que la administración profiláctica de cafeína a cerdas durante la gestación tardía aumenta la vitalidad neonatal de los lechones sin alterar sus variables productivas debido a que los recién nacidos provenientes de cerdas tratadas fueron más vigorosos al nacimiento por el efecto ampliamente estimulante del tratamiento. Los lechones nacidos de las cerdas tratadas con cafeína

tuvieron un mejor intercambio gaseoso, presumiblemente debido a los efectos específicos de la cafeína sobre el sistema respiratorio, los cuales fueron reflejados en la ganancia de peso semanal hasta el destete.

VII. Referencias Bibliográficas

Barkhuizen M, van den Hove DL, Vles JS, Steinbusch HW, Kramer BW, Gavilanes AW. 2017. 25 years of research on global asphyxia in the immature rat brain. *Neurosci Biobehav Rev.* 75: 166–182. DOI: [10.1016/j.neubiorev.2017.01.042](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.042)

Bauer J, Maier K, Linderkamp P, Hentschel R. 2001. Effect of caffeine on oxygen consumption and metabolic rate in very low birth weight infants with idiopathic apnea. *Pediatrics.* 107: 660–663. DOI: [10.1542/peds.107.4.660](https://doi.org/10.1542/peds.107.4.660)

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. DOI: [10.1016/j.theriogenology.2007.12.007](https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2007.12.007)

Baxter EM, Jarvis S, Sherwood L, Farish M, Roehe R, Lawrence AB, Edwards SA. 2011. Genetic and environmental effects on piglet survival and maternal behavior of the farrowing sow. *Appl Anim Behav Sci.* 130: 28–41. DOI: [10.1016/j.applanim.2010.11.020](https://doi.org/10.1016/j.applanim.2010.11.020)

Baxter EM, Edwards SA. 2018. Piglet mortality and morbidity, in: *Advances in Pig Welfare.* Elsevier, pp. 73–100. DOI: [10.1016/B978-0-08-101012-9.00003-4](https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101012-9.00003-4)

Bleul U, Kähn W. 2008. Monitoring the bovine fetus during stage II of parturition using pulse oximetry. *Theriogenology.* 69: 302–311. DOI: [10.1016/j.theriogenology.2007.09.033](https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2007.09.033)

Caldeira RM, Belo AT, Santos CC, Vazques MI, Portugal AV. 2007. The effect of body condition score on blood metabolites and hormonal profiles in ewes. *Small Ruminant Res.* 68: 233–241. DOI: [10.1016/j.smallrumres.2005.08.027](https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2005.08.027)

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. *J Anim Sci.* 84: 3185–3196. DOI: [10.2527/jas.2005-775](https://doi.org/10.2527/jas.2005-775)

Carrera-Muiños S, Santillán-Briceño V, Cordero-González G, Yllescas-Medrano E, Fernández-Carrocera L, Barrera-Martínez PI, Corral-Kassian E. 2015. Citrato de cafeína: ¿Por qué usarlo en los recién nacidos?. *Perinatol Reprod Hum.* 29: 106–112. DOI: [10.1016/j.rprh.2015.12.004](https://doi.org/10.1016/j.rprh.2015.12.004)

Cools A, Maes D, Decaluwé R, Buyse J, van Kempen TA, Janssens GP. 2013. Peripartum changes in orexigenic and anorexigenic hormones in relation to back fat thickness and feeding strategy of sows. *Domest Anim Endocrinol.* 45: 22–27. DOI: [10.1016/j.domaniend.2013.04.003](https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2013.04.003)

Declerck I, Dewulf J, Decaluwé R, Maes D. 2016. Effects of energy supplementation to neonatal (very) low birth weight piglets on mortality, weaning weight, daily weight gain and colostrum intake. *Livest Sci.* 183: 48–53. DOI: [10.1016/j.livsci.2015.11.015](https://doi.org/10.1016/j.livsci.2015.11.015)

De Rensis F, Gherpelli M, Superchi P, Kirkwood RN. 2005. Relationships between backfat depth and plasma leptin during lactation and sow reproductive performance after weaning. *Anim Reprod Sci.* 90: 95–100. DOI: [10.1016/j.anireprosci.2005.01.017](https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2005.01.017)

Ellery SJ, Dickinson H, McKenzie M, Walker DW. 2016. Dietary interventions designed to protect the perinatal brain from hypoxic-ischemic encephalopathy-Creatine prophylaxis and the need for multi-organ protection. *Neurochem Int.* 95: 15–23. DOI: [10.1016/j.neuint.2015.11.002](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2015.11.002)

Fanos V, Noto A, Xanthos T, Lussu M, Murgia F, Barberini L, Finco G, d'Aloja E, Papalois A, Iacovidou N, Atzori L. 2014. Metabolics network characterization of resuscitation after normocapnic hypoxia in a newborn piglet model supports the hypothesis that room air is better. *BioMed Res Int.* DOI: [10.1155/2014/731620](https://doi.org/10.1155/2014/731620).

Figueira RL, Gonçalves FL, Simões AL, Bernardino CA, Lopes LS, Castro e Silva O, Sbragia L. 2016. Brain caspase-3 and intestinal FABP responses in preterm and term rats submitted to birth asphyxia. *Braz J Med Biol Res*. DOI: [10.1590/1414-431X20165258](https://doi.org/10.1590/1414-431X20165258).

Fix JS, Cassady JP, Holl JW, Herring WO, Culbertson MS, See MT. 2010. Effect of piglet birth weight on survival and quality of commercial market swine. *Livest Sci*. 132: 98–106. DOI: [10.1016/j.livsci.2010.05.007](https://doi.org/10.1016/j.livsci.2010.05.007)

Garabedian C, De Jonckheere J, Butruille L, Deruelle P, Storme L, Houfflin-Debarge V. 2017. Understanding fetal physiology and second line monitoring during labor. *Journal of Gynecol Obstet Hum Reprod*. 46: 113–117. DOI: [10.1016/j.jogoh.2016.11.005](https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2016.11.005)

Herpin P, Hulin JC, Le Dividich J, Fillaut M. 2001. Effect of oxygen inhalation at birth on the reduction of early postnatal mortality in pigs. *J Anim Sci*. 79: 5–10. DOI: [10.2527/2001.7915](https://doi.org/10.2527/2001.7915)

Herpin P, Le Dividich J, Claude HJ, Fillaut M, De Marco F, Bertin R. 1996. Effects of the level of asphyxia during delivery on viability at birth and early postnatal vitality of newborn pigs. *J Anim Sci*. 74: 2067–2075. DOI: [10.2527/1996.7492067x](https://doi.org/10.2527/1996.7492067x)

Herrera-Marschitz M, Neira-Pena T, Rojas-Mancilla E, Espina-Marchant P, Esmar D, Perez R, Muñoz V, Gutierrez-Hernandez M, Rivera B, Simola N, Bustamante D, Morales P, Gebicke-Haerter PJ. 2014. Perinatal asphyxia: CNS development and deficits with delayed onset. *Front. Neurosci*. DOI: [10.3389/fnins.2014.00047](https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00047)

Kaiser M, Jacobsen S, Andersen PH, Bækbo P, Cerón JJ, Dahl J, Escribano D, Theil PK, Jacobson M. 2018. Hormonal and metabolic indicators before and after farrowing in sows affected with postpartum dysgalactia syndrome. *BMC Vet Res*. 14, 334. DOI: [10.1186/s12917-018-1649-z](https://doi.org/10.1186/s12917-018-1649-z)

Kim JS, Yang X, Baidoo SK. 2016. Relationship between body weight of primiparous sows during late gestation and subsequent reproductive efficiency over six parities. *Asian Australas J Anim Sci*. 29: 768–774. DOI: [10.5713/ajas.15.0907](https://doi.org/10.5713/ajas.15.0907)

Kiserud T, Acharya G. 2004. The fetal circulation. *Prenat Diagn.* 24: 1049-1059. DOI: [10.1002/pd.1062](https://doi.org/10.1002/pd.1062)

Langendijk P, Fleuren M, van Hees H, van Kempen T. 2018. The course of parturition affects piglet condition at birth and survival and growth through the nursery phase. *Animals* 8, 60. DOI: [10.3390/ani8050060](https://doi.org/10.3390/ani8050060)

Martínez-Rodríguez R, Mota-Rojas D, Trujillo-Ortega ME, Orozco-Gregorio H, Hernández-González R, Roldán-Santiago P, Mora-Medina P, Alonso SM, Rosales AM, Ramírez-Necoechea R. 2011. Physiological response to hypoxia in piglets of different birth weight. *Ita J Anim Sci.* 10: 250–253. DOI: [10.4081/ijas.2011.e56](https://doi.org/10.4081/ijas.2011.e56)

Martz P, Georgiev P, Wehrend A. 2017. Prolonged second stage labour and consequences of hypoxia in the neonate: A review. *BJVM.* DOI: [10.15547/bjvm.201](https://doi.org/10.15547/bjvm.201)

McGlone JJ, Thompson G, Devaraj S. 2017. A natural interomone 2-methyl-2-butenal stimulates feed intake and weight gain in weaned pigs. *Animal.* 11: 306–308. DOI: [10.1017/S1751731116001439](https://doi.org/10.1017/S1751731116001439)

Mota-Rojas D, Fierro R, Roldán-Santiago P, Orozco-Gregorio H, González-Lozano M, Bonilla H, Martínez-Rodríguez R, García-Herrera R, Mora-Medina P, Flores-Peinado S, Sánchez M, Ramírez-Necoechea R. 2015. Outcomes of gestation length in relation to farrowing performance in sows and daily weight gain and metabolic profiles in piglets. *Anim Prod Sci.* 55: 93–100. DOI: [10.1071/AN13175](https://doi.org/10.1071/AN13175)

Mota-Rojas D, Martínez Burnes J, Villanueva-García D, Roldán-Santiago P, Trujillo-Ortega ME, Orozco-Gregorio H, Bonilla-Jaime H, López Mayagoitia A. 2012. Animal welfare in the newborn piglet: a review. *Vet Med.* 57: 338–349. DOI: [10.17221/6262-VETMED](https://doi.org/10.17221/6262-VETMED)

Mota-Rojas D, Martínez-Burnes J, Trujillo-Ortega ME, Alonso-Spilsbury M, Ramírez-Necoechea R, López A. 2002. Effect of oxytocin treatment in sows on umbilical cord morphology, meconium staining, and neonatal mortality of piglets. *Am J Vet Res.* 63: 1571–1574. DOI: [10.2460/ajvr.2002.63.1571](https://doi.org/10.2460/ajvr.2002.63.1571)

Mota-Rojas D, Martínez-Burnes J, Trujillo-Ortega ME, López A, Rosales AM, Ramírez R, Orozco H, Merino A, Alonso-Spilsbury M. 2005. Uterine and fetal asphyxia monitoring in parturient sows treated with oxytocin. *Anim Reprod Sci.* 81: 131–141. DOI: [10.1016/j.anireprosci.2004.06.004](https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2004.06.004)

Muns R, Nuntapaitoon M, Tummaruk P. 2016. Non-infectious causes of pre-weaning mortality in piglets. *Livest Sci.* 184: 46–57. DOI: [10.1016/j.livsci.2015.11.025](https://doi.org/10.1016/j.livsci.2015.11.025)

Murray CF, Leslie KE. 2013. Newborn calf vitality: Risk factors, characteristics, assessment, resulting outcomes and strategies for improvement. *Vet J.* 198: 322–328. DOI: [10.1016/j.tvjl.2013.06.007](https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.06.007)

Natarajan G, Lulic-Botica M, Aranda JV. 2007. Pharmacology Review: Clinical Pharmacology of caffeine in the newborn. *NeoReviews.* 8: 214–221. DOI: [10.1542/neo.8-5-e214](https://doi.org/10.1542/neo.8-5-e214)

Nemeth J, Toth-Szuki V, Varga V, Kovacs V, Remzso G, Domoki F. 2016. Molecular hydrogen affords neuroprotection in a translational piglet model of hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Physiol Pharmacol.* 67: 677–689.

Ohl F, van der Staay FJ. 2012. Animal welfare: at the interface between science and society. *Vet J.* 192: 13–9. DOI: [10.1016/j.tvjl.2011.05.019](https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.05.019)

Oñatibia-Astibia A, Martínez-Pinilla E, Franco R. 2016. The potential of methylxanthine-based therapies in pediatric respiratory tract diseases. *Respir Med.* 112: 1–9. DOI: [10.1016/j.rmed.2016.01.022](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.01.022)

Ordaz-Ochoa G, Juarez-Caratachea A, Pérez-Sánchez RE, Martínez-Flores HE, Esquivel-Cordova J, Ortiz-Rodríguez R. 2018. Effect of lactating sows' diet supplemented with cactus (*Opuntia ficus-indica*) on feed intake and reproductive and productive post-weaning performances. *Trop Anim Health Prod.* 50: 1671–1682. DOI: [10.1007/s11250-018-1611-x](https://doi.org/10.1007/s11250-018-1611-x)

Ordaz G, Juárez A, Valdez JJ, Martínez HE, Portillo L, Pérez RE, Ortiz R. 2019. Characterization of the metabolic modulation of sows during peripartum and lactation and their association with the lactational physiological hypophagia: a review. *Trop Subtrop Agroecosystems*. 22: 547–573.

Orozco-Gregorio H, Bonilla-Jaime H, Mota-Rojas D, Trujillo-Ortega ME, Roldan-Santiago P, Martínez-Rodríguez R, Borderas-Tordesillas F, Flores-Peinado S, Mora-Medina P, Ramírez-Necoechea R. 2012. Effects of subcutaneous administration of caffeine on the physiometabolic profile of low-birthweight neonate piglets. *Anim Prod Sci*. 52: 981–990. DOI: [10.1071/AN11199](https://doi.org/10.1071/AN11199)

Orozco-Gregorio H, Mota-Rojas D, Alonso-Spilsbury M, González-Lozano M, Trujillo-Ortega M, Olmos-Hernández SA, Sánchez-Aparicio P, Ramírez-Necoechea R, Hernández-González R, Uribe-Escamilla R, Villanueva-García D. 2007. Importance of blood gas measurements in perinatal asphyxia and alternatives to restore the acid base balance status to improve the newborn performance. *Am J Biochem Biotechnol*. 3: 131–140. DOI: [10.3844/ajbbbsp.2007.131.140](https://doi.org/10.3844/ajbbbsp.2007.131.140)

Orozco-Gregorio H, Mota-Rojas D, Alonso-Spilsbury MA, Olmos-Hernández A, Ramírez-Necoechea R, Velázquez-Armenta YE, Nava-Ocampo AA, Hernández-González R, Trujillo-Ortega ME, Villanueva-García D. 2008. Short-term neurophysiologic consequences of intrapartum asphyxia in piglets born by spontaneous parturition. *Int J Neurosci*. 118: 1299–1315. DOI: [10.1080/00207450701872846](https://doi.org/10.1080/00207450701872846)

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. *Am J Vet Res*. 71: 1214–9. DOI: [10.2460/ajvr.71.10.1214](https://doi.org/10.2460/ajvr.71.10.1214)

Orozco-Gregorio H, Mota-Rojas D, Villanueva D, Bonilla-Jaime H, Suarez-Bonilla X, Torres-González L, Bolaños D, Hernández-González R, Martínez-Rodríguez R, Trujillo-Ortega ME. 2011. Caffeine therapy for apnoea of prematurity: pharmacological treatment. *Afr J Pharm Pharmacol*. 5: 564–571. DOI: [10.5897/AJPP.9000071](https://doi.org/10.5897/AJPP.9000071)

Park HW, Lim G, Chung SH, Chung S, Kim KS, Kim SN. 2015. Early caffeine use in very low birth weight infants and neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Korean Med Sci.* 30: 1828–1835. DOI: [10.3346/jkms.2015.30.12.1828](https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.12.1828)

Park MS, Shinde PL, Yang YX, Kim JS, Choi JY, Yun K, Kim YW, Lohakare JD, Yang BK, Lee JK, Chae BJ. 2010. Reproductive performance, milk composition, blood metabolites and hormone profiles of lactating sows fed diets with different cereal and fat sources. *Asian Australas J Anim Sci.* 23: 226–233. DOI: [10.5713/ajas.2010.90406](https://doi.org/10.5713/ajas.2010.90406)

Park WS, Chang YS, Lee M. 2001. Effects of hyperglycemia or hypoglycemia on brain cell membrane function and energy metabolism during the immediate reoxygenation–reperfusion period after acute transient global hypoxia–ischemia in the newborn piglet. *Brain Res.* 901: 102–108. DOI: [10.1016/s0006-8993\(01\)02295-8](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02295-8)

Perrone S, Bracciali C, Di Virgilio N, Buonocore G. 2017. Oxygen use in neonatal care: A two-edged sword. *Front Pediatr.* DOI: [10.3389/fped.2016.00143](https://doi.org/10.3389/fped.2016.00143)

Poleze E, Bernardi ML, Amaral-Filha WS, Wentz I, Bortolozzo FP. 2006. Consequences of variation in weaning-to-estrus interval on reproductive performance of swine females. *Livest Sci.* 103: 124–130. DOI: [10.1016/j.livsci.2006.02.007](https://doi.org/10.1016/j.livsci.2006.02.007)

Quiniou N, Dagorn J, Gaudré D. 2002. Variation of piglet's birth weight and consequences on subsequent performance. *Livest Prod Sci.* 78: 63–70. DOI: [10.1016/S0301-6226\(02\)00181-1](https://doi.org/10.1016/S0301-6226(02)00181-1)

Robertson SM, Friend MA, Doran GS, Edwards S. 2018. Caffeine supplementation of ewes during lambing may increase lamb survival. *Animal.* 12: 376–382. DOI: [10.1017/S1751731117001446](https://doi.org/10.1017/S1751731117001446)

Rooke JA, Sinclair AG, Edwards SA. 2001. Feeding tuna oil to the sow at different times during pregnancy has different effects on piglet long-chain polyunsaturated fatty acid composition at birth and subsequent growth. *Br J Nutr.* 86: 21–30. DOI: [10.1079/bjn2001363](https://doi.org/10.1079/bjn2001363)

Rootwelt V, Reksen O, Farstad W, Framstad T. 2013. Postpartum deaths: Piglet, placental, and umbilical characteristics. *J Anim Sci.* 91: 2647–2656. DOI: [10.2527/jas.2012-5531](https://doi.org/10.2527/jas.2012-5531)

Sangild PT, Thymann T, Schmidt M, Stoll B, Burrin DG, Buddington RK. 2013. Invited review: the preterm pig as a model in pediatric gastroenterology. *J Anim Sci.* 91: 4713–4729. DOI: [0.2527/jas.2013-6359](https://doi.org/10.2527/jas.2013-6359)

Schenkel AC, Bernardi ML, Bortolozzo FP, Wentz I. 2010. Body reserve mobilization during lactation in first parity sows and its effect on second litter size. *Livest Sci.* 132: 165–172. DOI: [10.1016/j.livsci.2010.06.002](https://doi.org/10.1016/j.livsci.2010.06.002)

Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W. 2006. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 354: 2112–2121. DOI: [10.1056/NEJMoa054065](https://doi.org/10.1056/NEJMoa054065)

Seddon YM, Cain PJ, Guy JH, Edwards SA. 2013. Development of a spreadsheet based financial model for pig producers considering high welfare farrowing systems. *Livest Sci.* 157: 317–321. DOI: [10.1016/j.livsci.2013.07.003](https://doi.org/10.1016/j.livsci.2013.07.003)

Skorjanc D, Hohler M, Brus M. 2008. Effect of backfat loss during lactation on weaning-to-oestrus interval of sows at gonadotropin application. *Arch Tierz.* 51: 560–571. DOI: [10.5194/aab-51-560-2008](https://doi.org/10.5194/aab-51-560-2008)

Skouroliakou M, Bacopoulou F, Markantonis SL. 2010. Caffeine versus theophylline for apnea of prematurity: A randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health.* 45: 587–592. DOI: [10.1111/j.1440-1754.2009.01570.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2009.01570.x)

Superchi P, Mazzoni C, Zanardelli P, Piancastelli C, Zambini EM, Beretti V, Sabbioni A. 2013. Effects of oral caffeine administration to sows with induced parturition on hypoxia in piglets. *Livest Sci* 157: 372–377. DOI: [10.1016/j.livsci.2013.08.003](https://doi.org/10.1016/j.livsci.2013.08.003)

Superchi P, Saleri R, Farina E, Cavalli V, Riccardi E, Sabbioni A. 2016. Effects of oral administration of caffeine on some physiological parameters and maternal behaviour of sows at farrowing. *Res Vet Sci.* 105:121–3. DOI: [10.1016/j.rvsc.2016.01.023](https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2016.01.023)

Tantasuparuk W, Dalin A-M, Lundeheim N, Kunavongkrit A, Einarsson S. 2001. Body weight loss during lactation and its influence on weaning-to-service interval and ovulation rate in Landrace and Yorkshire sows in the tropical environment of Thailand. *Anim Reprod Sci.* 65: 273–281. DOI: [10.1016/S0378-4320\(00\)00218-9](https://doi.org/10.1016/S0378-4320(00)00218-9)

Tollofsrud AE, Solas BA, Saugstad DO. 2001. Newborn piglets with meconium aspiration resuscitated with room air or 100% oxygen. *Ped Res.* 50: 423–429. DOI: [10.1203/00006450-200109000-00020](https://doi.org/10.1203/00006450-200109000-00020)

Trujillo-Ortega ME, Mota-Rojas D, Olmos-Hernández A, Alonso-Spilsbury M, González M, Orozco H, Ramírez-Necoechea R, Nava-Ocampo AA. 2007. A study of piglets born by spontaneous parturition under uncontrolled conditions: Could this be a naturalistic model for the study of intrapartum asphyxia? *Acta Biomedica.* 78: 29–35.

Trujillo-Ortega ME, Mota-Rojas D, Juárez O, Villanueva-García D, Roldan-Santiago P, Becerril-Herrera M, Hernández-González R, Mora-Medina P, Alonso-Spilsbury M, Rosales AM, Martínez-Rodríguez R, Ramírez-Necoechea R. 2011. Porcine neonates failing vitality score: physio-metabolic profile and latency to the first teat contact. *Czech J. Anim. Sci.* 56: 499–508.

Tummaruk P, Pearodwong P. 2015. Postparturient disorders and backfat loss in tropical sows associated with parity, farrowing duration and type of antibiotic. *Trop Anim Health Prod.* 47: 1457–1464. DOI: [10.1007/s11250-015-0883-7](https://doi.org/10.1007/s11250-015-0883-7).

Tummaruk P, Sumransap P, Jiebna N. 2014. Fat and whey supplementation influence milk composition, backfat loss, and reproductive performance in lactating sows. *Trop Anim Health Prod.* 46: 753–758. DOI: [10.1007/s11250-014-0559-8](https://doi.org/10.1007/s11250-014-0559-8)

Valenzuela-Peraza A, Martínez-Ávila MA, Jiménez Bravo-Luna MA, Granados-Rojas L, Mendoza-Torreblanca JG, Barragán-Mejía MG. 2014. El pirofosfato de tiamina

reduce el daño celular inducido por hipoxia en el cerebro de ratas neonatas. *Int J Morphol.* 32: 531–536. DOI: [10.4067/S0717-95022014000200025](https://doi.org/10.4067/S0717-95022014000200025)

van Dijk AJ, van der Lende T, Taverne, MAM. 2006. Acid–base balance of umbilical artery blood of liveborn piglets at birth and its relation with factors affecting delivery of individual piglets. *Theriogenology.* 66: 1824–1833. DOI: [10.1016/j.theriogenology.2006.04.035](https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.04.035)

van Dijk AJ, van Rens BT, van der Lende T, Taverne MA. 2005. Factors affecting duration of the expulsive stage of parturition and piglet birth intervals in sows with uncomplicated, spontaneous farrowings. *Theriogenology.* 15: 1573–1590. DOI: [0.1016/j.theriogenology.2005.03.017](https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2005.03.017)

Vanderhaeghe C, Dewulf J, de Kruif A, Maes D. 2013. Non-infectious factors associated with stillbirth in pigs: a review. *Anim Reprod Sci.* 139: 76–88. DOI: [10.1016/j.anireprosci.2013.03.007](https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2013.03.007)

Westerterp-Plantenga MS, Lejeune MPGM, Kovacs EMR. 2005. Body weight loss and weight maintenance in relation to habitual caffeine intake and green tea supplementantion. *Obes Res.* 13: 1195–1204. DOI: [10.1038/oby.2005.142](https://doi.org/10.1038/oby.2005.142)

Xie C, Wang Q, Wang J, Tan B, Fan Z, Deng Z, Wu X, Yin Y. 2016. Developmental changes in hepatic glucose metabolism in a newborn piglet model: A comparative analysis for suckling period and early weaning period. *Biochem Biophys Res Commun.* 470: 824–830. DOI: [10.1016/j.bbrc.2016.01.114](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.01.114)

Yadegari M, Khazaei M, Anvari M, Eskandari M. 2016. Prenatal caffeine exposure impairs pregnancy in rats. *Int J Fertil Steril.* 9: 558–562. DOI: [10.22074/ijfs.2015.4616](https://doi.org/10.22074/ijfs.2015.4616)

Yeates JW, Main DC. 2008. Assessment of positive welfare: a review. *Vet J.* 175: 293–300. DOI: [10.1016/j.tvjl.2007.05.009](https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.05.009)

Yli BM, Kjellmer I. 2016. Pathophysiology of foetal oxygenation and cell damage during labour. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 30: 9–21. DOI: [10.1016/j.bpobgyn.2015.05.004](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.05.004)

VIII. Anexos

VIII.1 Autorización del protocolo



FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales



DICTAMEN			
PRIMERA REVISIÓN	FECHA: 13.12.17	# PROTOCOLO: 062	PROTOCOLO: INVESTIGACIÓN
EXTERNO			
TÍTULO	Efecto de la administración subcutánea de cafeína en cerdas gestantes sobre su condición corporal post-destete y la incidencia de neonatos con asfixia intraparto		
RESPONSABLE:	Hector Oscar Orozco Gregorio		
ADSCRIPCIÓN:	Universidad Autónoma de San Luis Potosí		
DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO:	Centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en Producción Porcina (CEIEPP)		
Teléfonos de contacto:	Correo electrónico:	gohector72@yahoo.com.mx	
Dudas acerca del protocolo:			
NINGUNA			
RECOMENDACIONES			
Especificar que tipo de enriquecimiento ambiental se les va a dar a las cerdas en gestación			
DICTAMEN:	APROBADO		

A t e n t a m e n t e
"POR MI RAZA, HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cd. Universitaria, 13 de Diciembre de 2017

MVZ Diana Pérez Covarrubias
Coordinadora del CICUA

MVZ Dianina López León
Secretaria del CICUA

Circuito Exterior, Ciudad Universitaria. Coyoacán 04510. México, D.F.
correo-e: cicua.fmvz.unam@gmail.com

VIII.2 Artículos asociados al trabajo de investigación doctoral

Veterinaria Medicina, 64, 2019 (05): 191–203

Review Article

<https://doi.org/10.17221/86/2018-VETMED>

Therapeutics of neonatal asphyxia in production animals: a review

JOSE SANCHEZ-SALCEDO¹, HERLINDA BONILLA-JAIME², MIGUEL GONZALEZ-LOZANO³, SOCORRO HERNANDEZ-ARTEAGA⁵, VICTORIA GREENWELL-BEARE⁴, XOCHIL VEGA-MANRIQUEZ⁵, MILAGROS GONZALEZ-HERNANDEZ⁵, HECTOR OROZCO-GREGORIO^{5*}

¹Doctoral Program in Biological Sciences and Health, Universidad Autónoma Metropolitana, Iztapalapa, Mexico City, Mexico

²Department of Reproductive Biology, Universidad Autónoma Metropolitana, Iztapalapa, Mexico City, Mexico

³Department of Animal Production: Swine and CEIEPP, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Mexico

⁴School of Veterinary Medicine and Zootechnics, Universidad del Valle de México, Coyoacán, Mexico City, Mexico

⁵Faculty of Agronomy and Veterinary, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, Mexico

*Corresponding author: hector.orozco@uaslp.mx

Citation: Sanchez-Salcedo J, Bonilla-Jaime H, Gonzalez-Lozano M, Hernandez-Arteaga S, Greenwell-Bearé V, Vega-Manriquez X, Gonzalez-Hernandez M, Orozco-Gregorio H (2019): Therapeutics of neonatal asphyxia in production animals: a review. *Veterinaria Medicina* 64, 191–203.

Abstract: The aim of this review is to assess the different treatments and therapeutic protocols used for neonatal asphyxia in animal production. Perinatal asphyxia is considered to be one of the main non-infectious causes of neonatal mortality in the majority of domestic mammals. However, its incidence in intensive animal production is increasing because of a series of implemented strategies aimed at improving and increasing production. For example, through the application of genetics, an increase in size and weight in newly born animals has been achieved. Nevertheless, this has resulted in a larger incidence of dystocia associated with oxygen restriction to the foetus, which elicits metabolic and respiratory acidosis. Furthermore, aside from immediate financial implications when it comes to production, it also has an impact on the welfare of mother and offspring. Regarding the field of animal perinatology, several therapeutic strategies using respiratory and hormonal stimulants, as well as energetic supplements have been evaluated with the aim of preventing perinatal asphyxia and treating neonates with the condition, and also to diminish the incidence of stillbirths associated with it. However, during the last decades this condition has persisted mainly in porcine, equine, ovine and bovine production; for this reason, it continues to be studied extensively.

Keywords: animal perinatology; neonatal mortality; piglets; foals; calves

José Sánchez-Salcedo is enrolled in the Doctoral Program in Biological and Health Sciences at the Universidad Autónoma Metropolitana, and was supported by scholarship No. 337256 from CONACYT, México. Héctor Orozco-Gregorio, Herlinda Bonilla-Jaime and Milagros González-Hernández, were supported as members by the Sistema Nacional de Investigadores (SNI) in Mexico.



Contents lists available at ScienceDirect

Animal Reproduction Science

journal homepage: www.elsevier.com/locate/anireprosci

Caffeine administered to pregnant sows improves piglet vitality, gas exchange and body weight gain



José A. Sánchez-Salcedo^a, Héctor Orozco-Gregorio^b, Miguel González-Lozano^c,
 Patricia Roldán-Santiago^d, Milagros González-Hernández^b,
 Gilberto Ballesteros-Rodea^b, Herlinda Bonilla-Jaime^{e,*}

^a Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, UAM-I, Av. San Rafael Atlixco 186, Leyes de Reforma, 09340, Mexico City, Mexico

^b Facultad de Agronomía y Veterinaria, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, UASLP, Carretera San Luis-Matehuala km 14.5, Ejido Palma de la Cruz, Soledad de Graciano Sánchez, 78321, San Luis Potosí, Mexico

^c Centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en Producción Porcina, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, Carretera Jilotepec-Corrales, km 2 Col. La Dalia, CP 54240, Jilotepec, Estado de México, Mexico

^d Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad del Valle de México, UVM-Coyoacan, Calzada de Tlalpan 04910, Mexico City, Mexico

^e Departamento de Biología de la Reproducción, Universidad Autónoma Metropolitana, UAM-I, Av. San Rafael Atlixco 186, Leyes de Reforma, 09340, Mexico City, Mexico

ARTICLE INFO

Keywords:
 Respiratory process
 Weaning
 Sow
 Newborn
 Piglet

ABSTRACT

Intra-partum asphyxia is the most common non-infectious etiology limiting the performance of neonate piglets. Previous studies indicate caffeine (orally and subcutaneously) reverses the effects of intra-partum asphyxia in neonate piglets. In this study, there was investigation of whether use of a novel therapeutic protocol for administering caffeine subcutaneously to pregnant sows would improve the newborn piglets' vitality, physio-metabolic profiles and body weight gain. Sows were randomly divided into two groups ($n = 10$ each). Caffeine or NaCl 0.9% was administered 2 days pre-farrowing. Physio-metabolic profiles were measured using blood from the anterior vena cava. The vitality of piglets was evaluated immediately after birth. Piglets ($n = 180$) were weighed at birth and on days 7, 14 and 21 of lactation. Caffeine positively affected the vitality of the piglets, as indicated by greater vitality scores than that for the control group (8.72 ± 0.12 compared with 7.28 ± 0.16 , $P < 0.001$). Metabolic values were similar between groups, but pO_2 values were greater in the piglets with greater vitality scores treated with caffeine (19.10 ± 0.82 compared with 14.49 ± 1.42 , $P < 0.01$), indicating increased respiratory rates. Body weight gain at day 21 was greater in the piglets treated with caffeine that had greater vitality scores than the control piglets having greater vitality scores (6.87 ± 0.18 compared with 6.52 ± 0.25 kg, $P < 0.05$). Caffeine administration before birth improves the vitality and respiratory capacity of piglets, increasing their adaptation to extra-uterine environment.

1. Introduction

For decades, neonatal mortality has constituted a serious health problem in the swine production industry worldwide. Intra-partum asphyxia is the major non-infectious cause of stillbirth piglets, newborn piglet deaths within the first 72 h post-birth, and is

* Corresponding author.

E-mail address: bjh@xanum.uam.mx (H. Bonilla-Jaime).

<https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2019.106120>

Received 3 February 2019; Received in revised form 24 May 2019; Accepted 9 July 2019

Available online 10 July 2019

0378-4320/ © 2019 Published by Elsevier B.V.

Abanico Veterinario. Enero-Diciembre 2020; 10(1):1-9. <http://dx.doi.org/10.21929/abavet2020.12>
Artículo Original. Recibido: 17/02/2020. Aceptado: 10/06/2020. Publicado: 25/06/2020.

Comparación de tres sitios de muestreo sanguíneo para la evaluación fisiometabólica en el lechón

Comparison of three blood sampling sites, for physiometabolic evaluation piglets

Sánchez-Salcedo José¹ ID, González-Lozano Miguel² ID, Bonilla-Jaime Herlinda³ ID, González-Hernández Milagros⁴ ID, Ballesteros-Rodea Gilberto⁴ ID, Orozco-Gregorio Héctor⁴ ID

¹Universidad Autónoma Metropolitana, Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, Ciudad de México, México. ²Universidad Nacional Autónoma de México, Centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en Producción Porcina, Jilotepec, Estado de México. ³Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Biología de la Reproducción, Ciudad de México, México. ⁴Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Facultad de Agronomía y Veterinaria, San Luis Potosí, México. Autor responsable: Sánchez-Salcedo José. Autor de correspondencia: Orozco-Gregorio Héctor. Centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en Producción Porcina, Universidad Nacional Autónoma de México. Km. 2 Carretera Jilotepec-Corrales S/N, Col. La Dalia, 54240. Jilotepec, Estado de México, México. jsanchezsalcedo@xanum.uam.mx, migueglozano@yahoo.com.mx, bjh@xanum.uam.mx, milagros.gonzalez@uaslp.mx, gilberto.ballesteros@uaslp.mx, hector.orozco@uaslp.mx

RESUMEN

La extracción sanguínea en los lechones neonatos es necesaria para la evaluación fisiometabólica y para determinar alteraciones gaseosas útiles en el diagnóstico de varios fenómenos como la asfixia intraparto; siendo la causa principal no infecciosa que origina una alta tasa de mortalidad neonatal en cerdos. Nuestro objetivo fue evaluar tres de los sitios más comunes de muestreo sanguíneo usados en lechones: cordón umbilical (UC), seno retro orbital (ROS) y vena cava (VC); así como determinar las diferencias entre ellos con respecto a las variables fisiometabólicas y el equilibrio ácido-base. Treinta y dos lechones sanos provenientes de nueve partos eutócicos fueron aleatoriamente seleccionados para los tres sitios de muestreo. Todas las concentraciones fisiometabólicas mostraron valores basales de los parámetros fisiológicos fetales correspondientes al sitio de muestreo. Sin embargo, los valores de UC resultaron más confiables para el diagnóstico del intercambio gaseoso durante la asfixia, debido a su similitud con los parámetros fisiológicos de un neonato sano ($p\text{CO}_2 = 36.10 \pm 2.03$, $p\text{O}_2 = 32.68 \pm 3.03$); mientras que para el perfil metabólico (glucosa y lactato) los valores de ROS fueron más precisos en determinar la glicemia y el lactato, comparados con los demás sitios. Por consiguiente, cuando el perfil fisiometabólico neonatal es requerido, el abordaje metodológico en el sitio de muestreo tiene que ser específico, de acuerdo a los objetivos planteados y a su subsecuente interpretación.

Palabras clave: lechones, gases sanguíneos, cordón umbilical, seno retroorbital y vena cava.

ABSTRACT

Blood drawing of newborn piglets is necessary for physio-metabolic profiles assessment, and to determine gas change levels in it, what is used in various phenomena diagnosis, such as, intrapartum asphyxia a non-infectious condition that causes a high rate of neonatal mortality in pigs. This study aimed to test three of the most common blood sampling sites used in piglets: umbilical cord (UC), retro-orbital sinus (ROS), and cava vein (VC), besides determining the differences among them, concerning to physio-metabolic variables and the acid-base balance. Thirty-two healthy non asphyxiated piglets were randomly selected, coming from nine eutocic farrowing to carry out the three sampling sites. All of the physio-metabolic concentrations determined showed basal values within normal fetal ranges corresponding to the sampling site. However, UC values were more suitable for gas exchange diagnosis in asphyxia due to their similarity with physiological parameters of a normal newborn ($p\text{CO}_2 = 36.10 \pm$



Efecto de la administración subcutánea de cafeína en cerdas gestantes sobre su condición corporal post-destete y la incidencia de neonatos con asfixia intraparto.



JOSE ARMANDO SANCHEZ SALCEDO
ALUMNO

REVISÓ

MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTORA DE LA DIVISION DE CBS

DRA. SARA LUCIA CAMARGO RICALDE

VOCAL

DR. OSCAR GUTIERREZ PEREZ

Con base en la Legislación de la Universidad Autónoma Metropolitana, en la Ciudad de México se presentaron a las 10:00 horas del día 13 del mes de enero del año 2021 POR VÍA REMOTA ELECTRONICA, los suscritos miembros del jurado designado por la Comisión del Posgrado:

DRA. HERLINDA BONILLA JAIME
DR. MIGUEL GONZALEZ LOZANO
DR. OSCAR GUTIERREZ PEREZ
DRA. SARA DEL CARMEN CABALLERO CHACON
DR. HECTOR OSCAR OROZCO GREGORIO

Bajo la Presidencia de la primera y con carácter de Secretario el último, se reunieron a la presentación de la Disertación Pública cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

DOCTOR EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DE: JOSE ARMANDO SANCHEZ SALCEDO

y de acuerdo con el artículo 78 fracción IV del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

APROBAR

Acto continuo, la presidenta del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

PRESIDENTA

DRA. HERLINDA BONILLA JAIME

VOCAL

DR. MIGUEL GONZALEZ LOZANO

VOCAL

DRA. SARA DEL CARMEN CABALLERO CHACON

SECRETARIO

DR. HECTOR OSCAR OROZCO GREGORIO

El presente documento cuenta con la firma -autógrafa, escaneada o digital, según corresponda- del funcionario universitario competente, que certifica que las firmas que aparecen en esta acta - Temporal, digital o dictamen- son auténticas y las mismas que usan los c.c. profesores mencionados en ella