

T
515

90883

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA



Casa abierta al tiempo

**Aplicación de oxitocina en diferentes esquemas de tratamiento
en cerdas al parto y su efecto sobre la dinámica uterina,
grado de asfixia, mortalidad fetal y vitalidad neonatal**

TESIS

Que para obtener el grado de
Doctor en Ciencias Biológicas
PRESENTA

M.C. Daniel Mota Rojas

COMITE TUTORAL:

Tutora:

Dra. Ma. de Lourdes Alonso Spilsbury (UAM-X)

Asesor:

Dr. Julio Martínez Burnes (UAT)

Asesora:

Dra. María Elena Trujillo Ortega (UNAM)

México D.F. 19 de mayo de 2005.



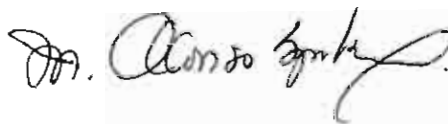
“El Doctorado en Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al **Padrón de Posgrados de Excelencia del CONACYT** y además cuenta con apoyo del mismo Consejo, con el convenio PFP-20-93”.

El Jurado asignado por las Divisiones de Ciencias Biológicas y de la Salud de las Unidades Iztapalapa y Xochimilco aprobó la tesis que presentó

MC. Daniel Mota Rojas

Jurado:

Tutora: Dra. María de Lourdes Alonso Spilsbury



Asesor: Dr Julio Martínez Burnes

Asesora: Dra. María Elena Trujillo Ortega



Sinodal: Dr. Alejandro Antonio Nava Ocampo



Sinodal: Dra. Ana María Rosales Torres



DIRECTORES DE TESIS

Dra. María de Lourdes Alonso Spilsbury

Lider del Cuerpo Académico Etología, Producción Porcina y Fauna Silvestre.
Departamento de Producción Agrícola y Animal. UAM – X.

Dr. Julio Martínez Burnes

Lider del Cuerpo Académico de Sanidad Animal.
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Autónoma de Tamaulipas (UAT).

Dra. María Elena Trujillo Ortega

Jefa del Departamento de Producción Animal: Cerdos
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Dr. Alejandro Antonio Nava Ocampo

Jefe del Departamento de Farmacología Clínica.
Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Dra. Ana María Rosales Torres

Lider del Cuerpo Académico de Bioquímica de la Reproducción Animal.
Departamento de Producción Agrícola y Animal. UAM – X.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a las siguientes personalidades su crítica así como sus valiosos comentarios emitidos directamente sobre la tesis o a través de los artículos publicados o enviados, que sin duda enriquecieron notablemente el contenido del presente documento.

MD. Dina Villanueva García

Jefa de la División de Neonatología. Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Dr. Alfonso López Mayagoitia

Department of Pathology and Microbiology. Atlantic Veterinary College,
University of Prince Edward Island, Canada.

Dr. Ramiro Ramírez Necoechea

Departamento de Producción Agrícola y Animal. Cuerpo Académico Etología,
Producción Porcina y Fauna Silvestre. UAM-X.

M. en C. Yadira Velázquez Armenta

Departamento de Farmacología Clínica. Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Héctor Sumano López

Departamento de Fisiología y Farmacología. FMVZ.
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

AGRADECIMIENTOS

A **Verónica y Andrea Daniela** por su invaluable e incondicional cariño y apoyo.

A la Dra. Marilú Alonso Spilsbury y al Dr. Ramiro Ramírez Necoechea por su valiosa colaboración para que el proyecto se mantuviera en marcha y por permitirme colaborar y aprender a su lado.

A los Dres. Alfonso López Mayagoitia, Dina Villanueva García y Yadira Velázquez Armenta por su valiosa participación en algunos capítulos de la Tesis.

A la Dra. Ana María Rosales y al Dr. Alejandro Nava Ocampo por su obsesiva perfección en cada uno de los detalles de la Tesis.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por la beca otorgada.

Al Ex-coordinador Dr. Rubén Román Ramos, a quien aprecio por su excelente labor a cargo del Doctorado y por su confianza y apoyo incondicional. Mil gracias.

A los tesisistas que me dieron la oportunidad de aprender y contribuir en su formación con este proyecto: Héctor, Angeles, Adriana, Althea, Natalia y Orlando.

Al Lic. Ernesto Olivares Montes y MVZ Abel R. Muñoz Campos por su gran disposición, optimismo y respaldo que brindan a cada uno de los estudiantes del Doctorado.

Del Honorable Jurado de Examen de Grado, destacar su brillante trayectoria como investigadores, pero sobre todo mi respeto y aprecio por su calidad humana:

Dra. María de Lourdes Alonso Spilsbury

Dr Julio Martínez Burnes

Dra. María Elena Trujillo Ortega

Dr. Alejandro Antonio Nava Ocampo

Dra. Ana María Rosales Torres

RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue evaluar la aplicación de oxitocina en diferentes esquemas de tratamiento: diferentes vías, dosis y tiempos de aplicación al parto, en cerdas en jaula y corral, y su efecto sobre la dinámica uterina, grado de asfixia, mortalidad fetal y vitalidad neonatal del lechón. Se utilizaron 1,460 cerdas al parto para los diferentes esquemas de tratamiento, con 14,613 nacimientos. Las hembras se asignaron en forma aleatoria a cada uno de sus grupos para recibir el tratamiento correspondiente en una serie de siete experimentos controlados. Las cerdas de todos los esquemas de tratamiento fueron sincronizadas con 10 mg de dinoprost trometamina por vía IM, 24 a 36 horas antes de la fecha probable de parto. Los esquemas de tratamiento de oxitocina utilizados fueron diferentes vías, dosis y momentos de aplicación. Las vías de aplicación de oxitocina fueron intramuscular (IM), intravulvar y endovenosa. Las diferentes dosis aplicadas fueron 1 UI/6 kg. P.V. (dosis alta), 1 UI/9 kg. P.V. (dosis media) y 1 UI/12 kg. P.V. (dosis baja). El esquema de aplicación de oxitocina para diferentes tiempos fue al nacimiento del primer, cuarto y octavo lechón. Los tres esquemas de tratamiento se llevaron a cabo en dos sistemas de alojamiento de la cerda al parto, jaula y corral. Durante el proceso del parto, se midió la frecuencia cardiaca fetal (FCF) y la intensidad y frecuencia de las contracciones miométricas en mm/Hg. Al nacimiento de los lechones se determinó el número de lechones nacidos vivos (LNV) y número de muertos intraparto (MIP's). Se evaluó el número de lechones nacidos teñidos con meconio en piel, el grado de tinción de meconio, pH de la sangre del cordón umbilical, FCF, color de la piel, glucosa sanguínea y temperatura rectal. Los cordones umbilicales fueron clasificados como normales y rotos. Se utilizó también una escala de viabilidad neonatal para evaluar el desempeño del neonato asfixiado. La vía de aplicación de oxitocina intravenosa por su menor tiempo de acción resultó posteriormente en atonía uterina con tiempo de expulsión más largo, un mayor número de lechones muertos intraparto ($p < 0.01$), y también en un incremento en el porcentaje de lechones teñidos de meconio al nacimiento y con grado de tinción severo, como consecuencia de la hipoxia sufrida

durante el proceso de parto. La vía de administración IM por su mayor tiempo de acción favoreció el nacimiento de lechones vivos, un menor número de muertos intraparto con cordones umbilicales rotos y menor sufrimiento fetal. El elevado número de LNV que experimentaron bradicardia, acidosis severa y mayor grado de tinción de meconio en las hembras de los grupos tratados con oxitocina, indican que el momento de aplicación (al nacimiento del primer lechón), así como la dosis utilizada no son esquemas de tratamientos adecuados. El uso de oxitocina a dosis baja ayudó a disminuir el sufrimiento fetal (<math>p<0.01</math>), la ruptura del cordón umbilical (<math>p<0.01</math>) y la tinción de meconio en piel. Así mismo, redujo la mortalidad fetal y neonatal e incrementó la viabilidad del neonato y por lo tanto, sus posibilidades de supervivencia. Por lo que se recomienda el uso de oxitocina en dosis bajas para estimular el parto pero con precaución cuando hay indicadores de sufrimiento fetal. El uso de oxitocina en dosis bajas durante el primer y segundo tercio del parto, provocó mayor asfixia, muerte fetal (<math>p<0.001</math>) y ocasionó efectos adversos sobre la viabilidad neonatal. Los resultados del estudio indican que el momento más oportuno de aplicación de oxitocina a dosis bajas por vía intramuscular para promover la contracción uterina sin comprometer la viabilidad fetal y neonatal, fue el esquema de aplicación al nacimiento del octavo lechón.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the effect of oxytocin on different treatment schemes: different administration routes, doses and time at parturition, on uterine dynamics, fetal intrauterine hypoxia and postnatal asphyxia in crated and penned farrowing sows. One thousand four hundred sixty close to parturition hybrid sows were randomly assigned into different groups in order to receive the different treatments in seven controlled experiments; overall, 14,613 piglets were monitored. Delivery time was controlled by intramuscular administration of prostaglandins administered 24 to 36 hours previous to the expected farrowing date in all sows. Treatments provided were: different routes, doses and times of administration at farrowing. Oxytocin was administered by intramuscular (IM), intravulvar and intravenous routes. Doses were as follows: 1 IU/6 kg. LW (high dose), 1 IU/9 kg. LW. (medium dose) and 1 IU/12 kg. LW. (low dose). In these experiments treatments were provided after the first piglet was born; on a third series of studies, oxytocin was administered immediately after the expulsion of the 1st, 4th and 8th piglet. The three treatment schemes were tested in two farrowing housing systems, crates and pens. During parturition, fetal heart rate and intensity (mmHg) and frequency of uterine contractions were monitored. Total litter size, live born piglets, and intrapartum stillbirths (IPS) were also obtained. Meconium-stained newborns, meconium staining degree, umbilical cord blood pH, piglet cardiac frequency and skin color, blood glucose and body temperature were monitored too. Umbilical cords were classified as normal and broken. A neonatal viability scale was used to evaluate asphyxiated performance at birth. Administration of IV-oxytocin and its lower action time showed more uterine atony, with a higher time of expulsion, and a higher number ($p < 0.01$) of intrauterine stillbirths, and a higher number of meconium stained piglets at birth, with a severe staining degree, as a consequence of hypoxia during the farrowing process. The IM administration route, with a longer time action, favored a lesser number of IPS and also the lesser IPS with broken umbilical cord, and lesser number of animals with fetal suffering. The higher number of born alive piglets showing bradycardia, severe acidosis and severe meconium staining in piglets from sows treated with oxytocin indicate that the administration time (at birth of the first piglet) as well as the used dosage were no adequate treatment schemes in this study. The use of low-

dose oxytocin helped to avoid the late decelerations of the fetal cardiac frequency, rupture of umbilical cord and skin meconium-staining; it also reduced the neonatal and fetal mortality and increased the viability of the neonate and therefore its possibilities of survival. Low oxytocin dosage during the first and second labour quarter, provoked more asphyxia and fetal deaths ($p < 0.001$), and more adverse effects on piglet viability too. Results from this study indicate that the best time for oxytocin administration at lower doses through IM route to promote uterine contractions, without compromising fetal and neonatal viability, is after the birth of the eight piglet.

INDICE GENERAL

RESUMEN	vii
ABSTRACT	ix
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	4
2.1. Mortalidad perinatal en lechones	4
2.2. Fisiopatología de la asfixia fetal y neonatal del cerdo	7
2.2.1. El parto	9
2.2.2. Asfixia perinatal	11
2.2.3. Cambios circulatorios	12
2.2.4. Liberación de catecolaminas y metabolismo energético	14
2.2.5. Acidosis metabólica	15
2.2.6. Secuelas de la asfixia	22
2.2.7. Daño cerebral	22
2.3. Síndrome de aspiración de meconio (SAM)	24
2.3.1. Fisiopatología del SAM	25
2.4. Viabilidad neonatal y termorregulación	27
2.5. El rol de la oxitocina al parto	31
2.5.1. Síntesis de oxitocina	31
2.5.2. Función de la oxitocina	32
2.5.3. La oxitocina y el parto	33
2.5.4. Contraindicaciones del uso de oxitocina	34
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	36
IV. OBJETIVOS	37
4.1. Objetivo general	37
4.2. Objetivos específicos	37
V. HIPOTESIS	38
VI. MATERIAL Y METODOS	39
6.1. Experimentos y número de animales	39
6.1.1. Experimento 1	39
6.1.2. Experimento 2	40
6.1.3. Experimento 3	40
6.1.4. Experimento 4	41
6.1.5. Experimento 5	42
6.1.6. Experimento 6	43
6.1.7. Experimento 7	44
6.2. Monitoreo fetal y dinámica uterina	46
6.3. Variables evaluadas	49
6.4. Clasificación del tipo de mortinato	51
6.5. Clasificación del grado de asfixia perinatal	51
6.6. Análisis estadísticos	55
VII. RESULTADOS	56
7.1. Experimento 1	56
7.2. Experimento 2	62

7.3. Experimento 3	71
7.4. Experimento 4	77
7.5. Experimento 5	85
7.6. Experimento 6	93
7.7. Experimento 7	105
VIII. DISCUSION	118
8.1. Experimento 1	118
8.2. Experimento 2	121
8.3. Experimento 3	125
8.4. Experimento 4	129
8.5. Experimento 5	132
8.6. Experimento 6	136
8.7. Experimento 7	141
IX. CONCLUSIONES	145
X. REFERENCIAS	149
Resumen de publicaciones derivadas de la Tesis Doctoral	164
Congresos Nacionales	164
Congresos Internacionales	165
Revistas Indizadas:	165
1. Mota <i>et al.</i> 2005. Uterine and fetal asphyxia monitoring in parturient sows treated with oxytocin.	168
2. Mota <i>et al.</i> 2005. Dose minimization study of oxytocin in early labor in sows: uterine activity and fetal outcome.	179
3. Alonso-Spilsbury <i>et al.</i> 2005. Perinatal asphyxia pathophysiology in pig and human: a review.	184
4. Mota <i>et al.</i> 2005. Comparative routes of oxytocin administration in crated farrowing sows and its effects on fetal and postnatal asphyxia	214
Premios a la Tesis	224
1. Constancia Mención Honorífica. Premio de la AMVEC 2004.	225
2. Constancia Mención Especial Premio INFARVET-CONACyT 2004.	226

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Interacción de la escala de acidez con la calificación de Apgar en el bebé recién nacido.	21
Cuadro 2. Diseño experimental. Número de cerdas en jaula por grupo de tratamiento	40
Cuadro 3. Diseño experimental. Número de cerdas por grupo de tratamiento alojadas en corral.	41
Cuadro 4. Diseño experimental. Número de cerdas en jaula por grupo de tratamiento.	42
Cuadro 5. Diseño experimental. Número de cerdas en corral por grupo de tratamiento.	43
Cuadro 6. Diseño experimental. Número de cerdas en jaula por grupo de tratamiento.	43
Cuadro 7. Diseño experimental. Número de cerdas en corral por grupo de tratamiento	44
Cuadro 8. Escala de viabilidad neonatal	49
Cuadro 9. Media y error estándar del número de lechones nacidos vivos, nacidos muertos ante-parto (MAP's) e intraparto (MIP's), duración de la expulsión e intervalo entre lechones.	59
Cuadro 10. Media y error estándar del monitoreo fetal intra-uterino, evaluado a través de los transductores fetal y uterino.	59
Cuadro 11. Número y porcentaje de mortinatos intra-parto (MIP's) de acuerdo al grado de tinción en piel: leve (GTL), moderado (GTM) y severo (GTS).	59
Cuadro 12. Número y porcentaje de mortinatos intraparto, en el indicador frecuencia cardiaca fetal al nacimiento.	60
Cuadro 13. Número y porcentaje de lechones nacidos vivos no teñidos y teñidos con meconio en piel, de acuerdo al grado tinción: leve (GTL), moderado (GTM) y severo (GTS).	60
Cuadro 14. Número y porcentaje de lechones nacidos vivos teñidos con meconio en piel, de acuerdo a la escala de calificación de la frecuencia cardiaca fetal.	60
Cuadro 15. Número y porcentaje de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador latencia a ponerse de pie.	61
Cuadro 16. Número y porcentaje de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador latencia a intento de inspiración.	61
Cuadro 17. Número y porcentaje de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador color en piel.	61
Cuadro 18. Media y error estándar del tamaño de la camada, nacidos muertos intraparto (MIP's), duración del parto e intervalo entre lechones.	63
Cuadro 19. Media y error estándar del monitoreo fetal intra-uterino, evaluado a través de los transductores fetal y uterino.	63
Cuadro 20. Número de mortinatos intraparto (MIP's) de acuerdo al grado de tinción en piel: leve (GTL), moderado (GTM) y severo (GTS).	65
Cuadro 21. Número de lechones nacidos vivos no teñidos y teñidos con meconio en piel, de acuerdo al grado tinción: leve (GTL), moderado (GTM) y severo (GTS).	67
Cuadro 22. Número de lechones nacidos vivos teñidos con meconio en piel, de acuerdo a la escala de calificación de la frecuencia cardiaca fetal	67
Cuadro 23. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador latencia a ponerse de pie.	68
Cuadro 24. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador latencia a intento de inspiración.	68
Cuadro 25. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador color en piel.	69
Cuadro 26. Promedio del pH, cordones umbilicales (CU) adheridos y rotos de los lechones nacidos vivos no teñidos.	69
Cuadro 27. Media del pH, cordones umbilicales (CU) adheridos y rotos de los lechones nacidos vivos teñidos.	70
Cuadro 28. Media y error estándar de indicadores productivos de acuerdo a la vía de administración de la oxitocina.	72
Cuadro 29. Media y error estándar del monitoreo fetal intra-uterino y de la actividad miométrial evaluada a través de los transductores fetal y uterino.	72

Cuadro 30. Número de mortinatos intraparto (MIP's) teñidos de acuerdo al grado de tinción en piel: leve (GTL), moderado (GTM) y severo (GTS).	75
Cuadro 31. Número de lechones nacidos vivos no teñidos y teñidos con meconio en piel, de acuerdo al grado tinción: leve (GTL), moderado (GTM) y severo (GTS).	75
Cuadro 32. Número de lechones nacidos vivos teñidos con meconio en piel, de acuerdo a la escala de calificación de la frecuencia cardiaca fetal.	75
Cuadro 33. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador latencia a ponerse de pie.	76
Cuadro 34. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador latencia a intento de inspiración.	76
Cuadro 35. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador color en piel.	76
Cuadro 36. Media y error estándar del monitoreo fetal intra-uterino, evaluado a través de los transductores fetal y uterino.	79
Cuadro 37. Media y error estándar del tamaño de la camada, nacidos muertos intraparto (MIP's), duración de la expulsión e intervalo entre lechones.	79
Cuadro 38. Número y porcentaje de mortinatos intraparto (MIP's) de acuerdo al grado de tinción en piel: leve (GTL), moderado (GTM) y severo (GTS).	80
Cuadro 39. Número y porcentaje de lechones nacidos vivos no teñidos y teñidos con meconio en piel, de acuerdo al grado de tinción en piel: leve (GTL), moderado (GTM) y severo (GTS).	80
Cuadro 40. Número y porcentaje de lechones nacidos vivos teñidos con meconio en piel, de acuerdo a la escala de calificación de frecuencia cardiaca fetal.	80
Cuadro 41. Número y porcentaje de lechones nacidos vivos teñidos (LNV-T) de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador latencia a ponerse de pie.	81
Cuadro 42. Número y porcentaje de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador latencia a intento de inspiración	82
Cuadro 43. Número y porcentaje de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador color en hocico.	82
Cuadro 44. Variables del monitoreo fetal intra-uterino, evaluado a través de los transductores fetal y uterino (Media \pm EE).	86
Cuadro 45. Indicadores productivos: tamaño de la camada, nacidos muertos intraparto (MIP's), duración de la expulsión e intervalo entre lechones (Media \pm EE).	86
Cuadro 46. Número y porcentaje de neonatos que presentaron signos de sufrimiento fetal agudo, en la escala de calificación del indicador color en hocico.	86
Cuadro 47. Indicadores del monitoreo uterino y fetal (media y error estándar), de acuerdo al momento de administración de la oxitocina al parto.	94
Cuadro 48. Indicadores productivos (media y error estándar), de acuerdo con el momento de aplicación de la oxitocina al parto	98
Cuadro 49. Promedio y error estándar de los lechones nacidos vivos (LNV) no teñidos y teñidos, así como el grado de tinción de meconio en piel de los teñidos en forma ligera (GTL), moderada (GTM) y grave (GTG).	99
Cuadro 50. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador frecuencia cardiaca (FC).	99
Cuadro 51. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador latencia a intento de inspiración (LII).	100
Cuadro 52. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador latencia a ponerse de pie (LPP).	101
Cuadro 53. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador color en hocico (COL).	102
Cuadro 54. Respuesta uterina a la administración de oxitocina en diferentes momentos durante el parto, (media \pm EE).	109
Cuadro 55. Indicadores neonatales a la administración de oxitocina en diferentes momentos durante el parto.	110
Cuadro 56. Promedio y error estándar de los lechones nacidos vivos (LNV) no teñidos y teñidos, así como su grado de tinción de meconio en piel de los teñidos en grado ligero (GTL), moderado (GTM) y grave (GTG).	114
Cuadro 57. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel en la escala de	114

calificación del indicador frecuencia cardiaca (FC)	
Cuadro 58. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador latencia a intento de inspiración (LII).	115
Cuadro 59. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador latencia a ponerse de pie (LPP).	116
Cuadro 60. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador color en hocico.	116

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fisiopatología de la muerte fetal por asfixia.	30
Figura 2. Ejemplo del patrón cardiotocográfico en una cerda del grupo control.	58
Figura 3. Ejemplo del patrón cardiotocográfico en una cerda del grupo tratado con oxitocina.	58
Figura 4. Media y error estándar de las desaceleraciones de la FCF (DIP's II).	66
Figura 5. Media y error estándar de la intensidad de la contracción por diferente vía de administración y su relación con la duración (seg).	66
Figura 6. Número y porcentaje de mortinatos intra-parto, que nacieron con el cordón umbilical (CU) adherido o roto.	66
Figura 7. Media y error estándar de la temperatura corporal de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel por grupo, 1 minuto después del nacimiento.	83
Figura 8. Media y error estándar del valor de pH de sangre umbilical de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel por grupo, 1 minuto después del nacimiento.	83
Figura 9. Número de cordones umbilicales (CU) rotos en neonatos que sobrevivieron a la asfixia.	84
Figura 10. Intensidad de la contracción uterina medida en mm/Hg	89
Figura 11. Número de muertos intraparto con grado de tinción de meconio en piel severo.	89
Figura 12. Número de neonatos con sufrimiento fetal agudo (SFA).	91
Figura 13. Nivel de glucosa plasmática en neonatos no teñidos y teñidos de meconio que presentaron sufrimiento fetal agudo (SFA).	91
Figura 14. Temperatura corporal de neonatos con sufrimiento fetal agudo (SFA).	92
Figura 15. Intensidad de la contracción uterina medida en mm/Hg.	95
Figura 16. Tocogramas de la intensidad de la contracción uterina de los diferentes grupos de cerdas alojados en jaulas.	97
Figura 17. Promedio de fetos que presentaron desaceleraciones de la frecuencia cardiaca fetal por grupo.	97
Figura 18. Nivel de glucosa plasmática en neonatos no teñidos y neonatos teñidos de meconio que presentaron sufrimiento fetal agudo en útero y que sobrevivieron a este proceso	103
Figura 19. Temperatura corporal de neonatos con sufrimiento fetal agudo.	103
Figura 20. Media y error estándar del valor de pH de sangre umbilical de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel por grupo, 1 minuto después del nacimiento.	104
Figura 21. Tocogramas de la intensidad de la contracción uterina (mm/Hg) de los diferentes grupos alojados en corral.	107
Figura 22. Tocograma típico de una cerda primeriza por grupo. Se aprecia la intensidad (mm/Hg) y número de contracciones en la fase de expulsión de los productos.	108
Figura 23. Promedio de fetos que presentaron desaceleraciones de la frecuencia cardiaca fetal (dips II) por grupo.	112
Figura 24. Neonatos teñidos de meconio (círculos) y nacidos muertos intraparto (triángulos).	112
Figura 25. Promedio de muertos intraparto (MIP'S) que presentaron cordones umbilicales rotos.	113
Figura 26. Nivel de glucosa plasmática en neonatos no teñidos y neonatos teñidos de meconio que presentaron sufrimiento fetal agudo en útero y que sobrevivieron a este proceso.	113

INDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Monitoreo fetal electrónico en medicina humana	6
Esquema 2. Neonatos que cursaron por un proceso de asfixia	8
Esquema 3. Diseño experimental de la tesis	45
Esquema 4. Monitoreo fetal electrónico en cerdas al parto	48
Esquema 5. Indicadores neonatales	50
Esquema 6. Registro de temperatura otal y medición de glucosa en sangre umbilical	53
Esquema 7. Neonatos con diferentes grados de tinción de meconio (GTM) en piel.	54

I. INTRODUCCION

La presencia de mortinatos en las granjas porcinas de producción intensiva continua siendo un problema a pesar del uso de productos farmacológicos durante el manejo del parto (Mota *et al.*, 2002a). Los lechones nacidos muertos se atribuyen a diversas causas y su incidencia varía de 3% a 10% (Friend *et al.*, 1962; Randall y Penny, 1967; Wrathall, 1971; Leman *et al.*, 1972; Randall, 1972a; Stanton y Carroll, 1974).

De acuerdo al tiempo de muerte, los mortinatos se clasifican en Tipo I que incluye aquellos fetos que murieron al término de la gestación, generalmente por causa infecciosa y son expulsados en el parto. Los del Tipo II son animales que murieron durante el parto, por lo que se les conoce como muertos intraparto y su muerte generalmente no es de origen infeccioso.

Entre las causas no infecciosas de mortinatos tipo II destaca la duración del parto (Friend *et al.*, 1962; Wrathall, 1971; Randall, 1972b; Sprecher *et al.*, 1974; Fahmy y Flipot, 1981) y la ruptura del cordón umbilical (Curtis, 1974; Sprecher *et al.*, 1974; Mota *et al.*, 2002b). Se ha demostrado que cuando el parto se prolonga y dura de 6 a 8 horas, aumenta progresivamente la incidencia de mortinatos (Randall, 1972ab; First y Bosc, 1979). La asfixia durante el momento del parto es una de las causas más importantes de la mortalidad de lechones intra-parto (Randall, 1972b; Edwards, 1977; Hughes, 1992; Mota y Ramírez, 1996-1997ab).

Los indicadores que se utilizan para evaluar el grado de asfixia perinatal son cordones rotos, pH de sangre umbilical, tinción con meconio y escalas de viabilidad, además de la posibilidad del uso del monitoreo uterino y fetal electrónico (Vintzileos *et al.*, 1995; Mota *et al.*, 2002b).

Para efficientizar la mano de obra en las piaras de México y del mundo se emplea el control medicamentoso al parto con el uso de oxitócicos (Sprecher *et al.*, 1974; Pejsak, 1984). Los oxitócicos han solucionado parte del problema al acortar la duración del parto, incrementando la contractibilidad miometrial. Sin embargo, las contracciones uterinas al disminuir el flujo sanguíneo del útero disminuyen también el intercambio gaseoso a través de la placenta (Pernoll y Benson, 1988; Tucker y Hauth, 1990). Aunado a esto, se sabe que en madres tratadas con oxitocina, la

hiperestimulación miométrial disminuye la perfusión a la placenta y puede conducir a ruptura uterina y daños severos al feto (Einspieler y Kenner, 1985; Kenner y Einspieler, 1986; Perlow *et al.*, 1996). Estudios recientes en cerdos han demostrado que los oxitócicos efectivamente reducen la duración del parto pero difícilmente reducen la mortalidad al nacimiento (Gilbert, 1999; Mota *et al.*, 2002a; Alonso-Spilsbury *et al.*, 2004).

La oxitocina es el fármaco más usado en todo el mundo para la inducción y control del parto (Mucio, 1996); sin embargo, no existen en la literatura protocolos de tratamientos con oxitócicos durante el parto, donde se determine la dosis, vía de administración y tiempos de aplicación, sin que se comprometa la vida del neonato (Welp *et al.*, 1984; Straw *et al.*, 2000; Mota *et al.*, 2002ac). Recientemente, Lucia *et al.* (2002), demostraron que las cerdas tratadas con oxitocina durante el parto tienen una probabilidad 20.8 veces mayor de parir lechones muertos asfixiados, comparada con las cerdas no tratadas. Por otro lado, es escasa la literatura sobre tratamientos con oxitócicos administrados a cerdas durante el parto por diferentes vías, donde se compruebe, a través de monitoreo fetal electrónico, el grado de asfixia fetal *in utero* y además se determine el momento en el que ésta ocurre en relación a la vía de administración utilizada. De igual forma, no se ha determinado la dosis de oxitocina ni el momento oportuno de su utilización; se sabe que si se sobredosifica, o no existe sincronización entre el momento del parto que cursa la cerda y la aplicación de oxitocina exógena, puede ocurrir inercia uterina secundaria, atonía uterina y distocia (Welp *et al.*, 1984; Dial *et al.*, 1987; Gilbert, 1999; Lundin-Schiller, *et al.*, 1996).

El uso de dosis altas de oxitocina (dosis farmacológicas) tiene el propósito de inducir contracciones uterinas fuertes que abrevien el trabajo de parto (Shyken y Petrie, 1995). De hecho el esquema de tratamiento con dosis altas tiene ventajas en mujeres cuando se utiliza en partos espontáneos no efectivos, o en presencia de ruptura de membranas sin trabajo de parto (Satin *et al.*, 1992). Sin embargo, tiene la desventaja de ocasionar sufrimiento fetal con desaceleraciones de la frecuencia cardiaca fetal.

Otro esquema de tratamiento con oxitocina al parto en humanos, es el uso de dosis bajas (dosis fisiológicas), que evitan la hiperestimulación uterina y el sufrimiento fetal, además de ser una manera de simular el patrón fisiológico normal con pulsos de liberación endógenos (Cumiskey, 1989; Shyken y Petrie, 1995).

Una práctica común en el manejo de cerdas para acelerar el parto, es el uso y abuso de oxitocina exógena, de hecho se utiliza más para acelerar los partos inducidos con prostaglandinas (Dial *et al.*, 1987). Estudios realizados por Straw *et al.* (2000) señalan que la oxitocina fue el fármaco más usado en 31,940 cerdas de 250 granjas en los Estados Unidos. De las 250 granjas porcinas evaluadas, en el 82.8% utilizaron oxitocina en diferentes dosis, desde 0.25 ml hasta 12 ml por cerda, administradas en una o dos aplicaciones. De ahí que en dicho estudio se concluya que no existen protocolos establecidos de tratamiento en cerdas periparturientas y que las dosis de oxitocina empleadas durante el parto pueden resultar inapropiadas.

Por otro lado, también es importante señalar que no existe información referente al uso de oxitocina evaluada en cerdas mantenidas en diferentes sistemas de alojamiento, así como de su impacto en la duración del parto y la mortalidad neonatal. Existen informes de que en cerdas enjauladas se incrementa la duración del parto y quizá la diferencia se deba al sistema de alojamiento utilizado, pues la restricción de movimientos con el uso de jaulas paridero comúnmente empleadas en las granjas de producción intensiva puede ocasionar estrés, induciendo la inhibición de oxitocina mediada por opioides endógenos, lo cual prolonga el parto (Lawrence *et al.*, 1992).

Esta tesis se diseñó con la finalidad de evaluar la administración de oxitocina en diferentes esquemas de tratamiento: diferentes vías, dosis y tiempos de aplicación al parto en cerdas en jaula y corral y su efecto sobre la dinámica uterina, grado de asfixia, mortalidad fetal y vitalidad neonatal. Nuestros resultados permitirán establecer el mejor esquema de aplicación en el parto de cerdas tratadas con oxitocina, comprender mejor la dinámica del trabajo de parto y explicar su relación con la muerte perinatal.

II. ANTECEDENTES

2.1. Mortalidad Perinatal en Lechones

Se ha determinado que la asfixia durante el momento del parto es una de las causas más importantes de la mortalidad intraparto de los lechones (Randall, 1972b; Edwards, 1977; Hughes, 1992). Aunque el lechón es considerado un neonato relativamente maduro al nacimiento, parece ser más sensible a la hipoxia que los neonatos de otras especies (cachorros, gatitos y gazapos), que se consideran inmaduros (Stanton y Carroll, 1974). Los fetos de cerdo tienen una tolerancia muy baja para la anoxia por asfixia y para el daño cerebral irreversible que ocurre durante los primeros 5 min después de la ruptura del cordón umbilical, lo que impide el flujo sanguíneo e interrumpe la comunicación con su madre (Curtis, 1974).

Cuando el parto tiene una duración de 1 a 8 horas, el porcentaje de mortinatos por camada también se incrementa de 2.4 a 10.5% (Sprecher *et al.*, 1975). De acuerdo con Svendsen y Bengtsson (1986), la tasa de mortinatos se eleva si el parto es prolongado y el 65% de estas muertes ocurren en el último tercio de la camada. Aunado a esto, Lucia *et al.* (2002) concluyen que la duración del parto y los lechones que nacen con mayores pesos son dos factores de riesgo asociados a la mortalidad neonatal.

Los lechones nacen con un intervalo de 16 min en promedio, que puede variar de 12 hasta 18 min (Jones, 1966; Randall, 1972ab; De Roth y Downie, 1976; Fahmy y Flipot, 1981; Fraser *et al.*, 1997); sin embargo, cuando es parido un lechón vivo y subsecuentemente hay expulsión de uno muerto, pueden transcurrir de 45 a 55 min o más, prolongándose la duración del parto (Dziuk y Harmon, 1969; Sprecher *et al.*, 1974; Alonso-Spilsbury, 1994). Cabe señalar que aún no queda claro cuál es la causa y cuál el efecto; aunque el intervalo entre lechones es mayor para los mortinatos, los fetos muertos pueden ser la causa que provoca un parto prolongado (Wrathall, 1971; Randall, 1972b). Un parto prolongado a su vez puede favorecer un incremento en la mortalidad perinatal.

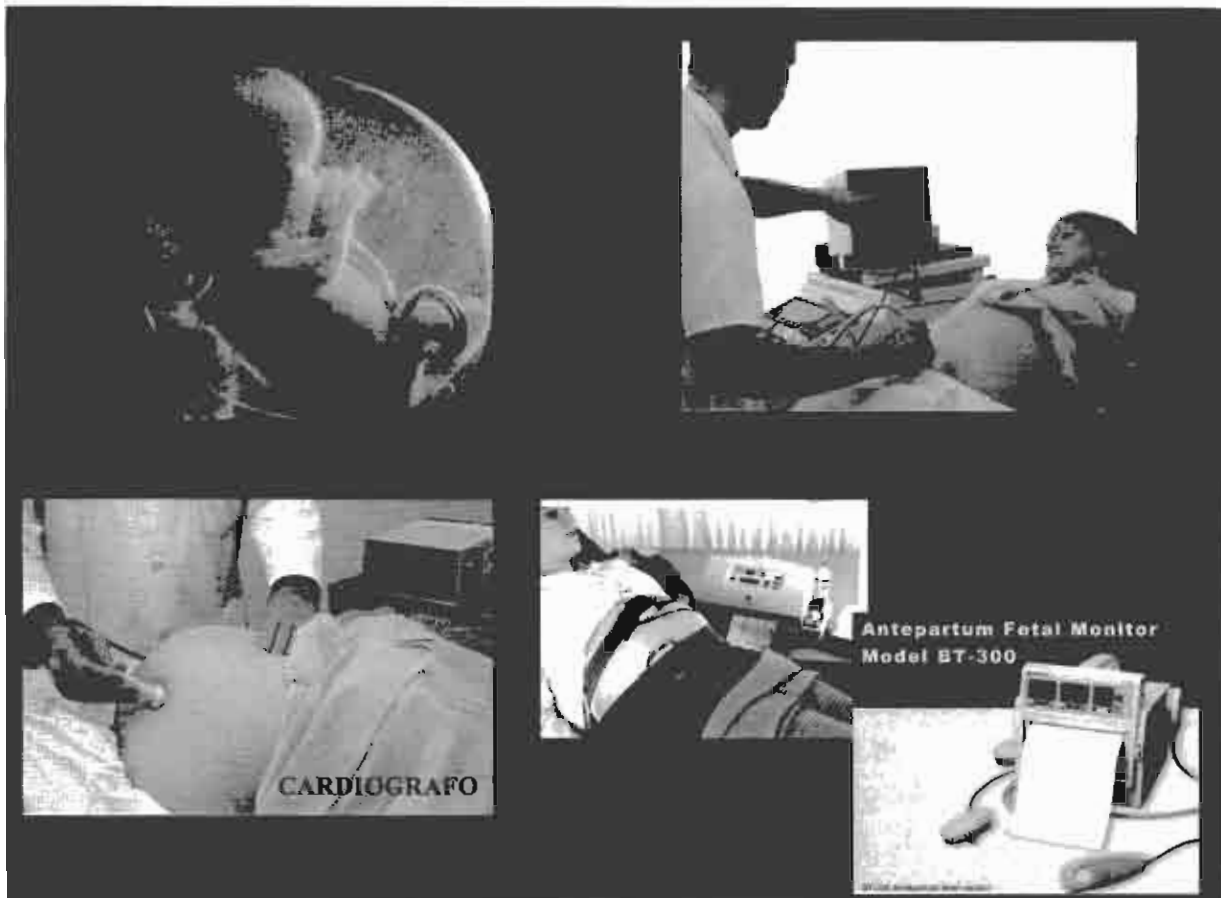
La ruptura del cordón umbilical es otro factor que incrementa la muerte intraparto; la presencia de un cordón umbilical roto o dañado aumenta la posibilidad de

que el lechón sea mortinato (De Roth y Downie, 1976; Randall, 1972b). De igual forma la presencia de meconio en la piel y en el tracto respiratorio es un indicador de anoxia fetal en el cerdo (Randall, 1972b; Mota *et al.*, 2001ab-2002b-2005b).

Cuando ocurre ruptura del cordón umbilical, tal como sucede por la administración excesiva de oxitócicos, se ocasiona asfixia y daño cerebral irreversible en el feto (Curtis, 1974; Sprecher *et al.*, 1974). Randall (1972b) y Sprecher (1974-75) reportaron que en el 93.6% de todos los muertos intraparto ocurrió ruptura del cordón umbilical en el proceso del parto y más del 80% de estas muertes ocurrieron en el último tercio. Asimismo, Svendsen *et al.* (1986) coinciden en que más del 70% de los lechones nacidos muertos intraparto, nacieron con el cordón umbilical roto.

Una de las principales causas de mortalidad perinatal en humanos es la asfixia intraparto; el mejor método para evitarla es la interpretación de las señales del sufrimiento fetal y la intervención oportuna para reducirla (Buchmann *et al.*, 2002). En este sentido, la cardiotocografía ha sido empleada desde 1975 para monitorear la actividad uterina y la frecuencia cardíaca del feto en pacientes gestantes. Con el uso del cardiotocógrafo se puede identificar el momento del sufrimiento fetal y medir la dosis-respuesta del uso de uterotónicos durante el parto, por lo que es posible reducir el sufrimiento fetal y realizar la intervención obstétrica en gestaciones prolongadas (James *et al.*, 2001), sin comprometer la vitalidad neonatal (Thacker, 2001) (Esquema 1).

ESQUEMA 1. Monitoreo fetal electrónico en medicina humana



Una de las principales causas de mortalidad perinatal en humanos es la asfixia intraparto. El mejor método para evitarla es la interpretación de las señales del sufrimiento fetal y la intervención para reducirla. La cardiotocografía ha sido usada desde 1975 para monitorear la actividad uterina y la frecuencia cardíaca del feto en pacientes gestantes. Con el uso del cardiotocógrafo se puede identificar el momento del sufrimiento fetal y se puede medir la dosis respuesta del uso de utero-tónicos durante el parto, por lo que es posible reducir el sufrimiento fetal y las intervenciones obstétricas en gestaciones prolongadas, sin comprometer la viabilidad neonatal.



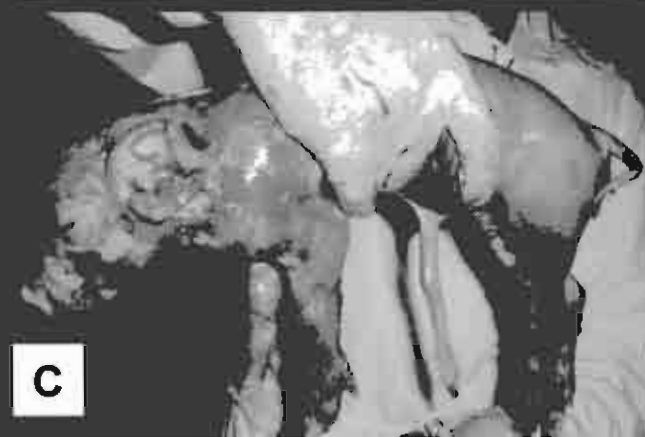
2.2. Fisiopatología de la asfixia fetal y neonatal del cerdo

Los eventos que acontecen en un proceso de asfixia aguda tales como acidosis metabólica e hipoxia que son comunes en cerdos, interactúan con el bienestar del lechón y su desempeño postnatal, prolongando el tiempo que tarda para conectar la teta y el inicio de la primer succión. Esto a su vez origina un menor consumo de calostro, un inadecuado estado de protección inmunológica y una disminución de la temperatura corporal, con su consecuente compromiso en la vitalidad neonatal.

Es posible que algunos sucesos que tienen lugar en el periodo pre-parto jueguen un papel importante en los fenómenos del post-parto inmediato. Cuando se prolonga y dificulta el proceso de parto, el neonato puede nacer en condiciones de hipoxia aunque nazca aparentemente sano (Varley, 1995). Al parto, aproximadamente 6% de los cerdos nacen muertos (Randall, 1972ab; Glastonbury, 1976; van der Lende y van Rens, 2003), y 14% de los lechones vivos tienen una menor vitalidad. Esto se debe principalmente a una hipoxia durante el parto prolongado, como lo muestra la estrecha relación que existe entre el grado de viabilidad al nacer y la magnitud de la hipoxia sufrida por los lechones durante el parto (Zaleski y Hacker, 1993b).

Los mamíferos neonatos incluyendo el hombre presentan similitudes respecto a las peculiaridades fisiológicas durante la asfixia (Arbay *et al.*, 1996; Singer, 1999). En la presente revisión se abordan las similitudes y diferencias entre fetos y neonatos porcinos y los de otras especies (**Esquema 2**). El presente apartado se divide en dos partes, en la primera se señalan los mecanismos fisiológicos de la asfixia durante el parto y en la segunda, las secuelas de la hipoxia en lechones neonatos.

ESQUEMA 2. Neonatos que cursaron por un proceso de asfixia



A. Neonato humano llegado a término con asfixia perinatal severa sujeto a ventilación mecánica convencional. **B.** Neonato humano pretérmino con asfixia perinatal severa sometido a presión aérea positiva continua. **C.** Cerdo neonato letárgico y acidótico que reprobó la escala de viabilidad neonatal con 4 puntos, muestra ruptura de cordón umbilical y tinción de meconio en piel grado severo.

2.2.1. El Parto

El lechón es considerado un neonato relativamente maduro al parto, parece ser más sensible a la hipoxia que neonatos de otras especies (cachorros, gatitos y gazapos), que se consideran inmaduros (Stanton y Carroll, 1974).

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

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

Las contracciones uterinas disminuyen el flujo sanguíneo del útero y a su vez, el intercambio gaseoso a través de la placenta (Pernoll y Benson, 1988; Tucker y Haut, 1990). Un mayor número de muertos al parto ocurren por la carencia de oxígeno debido a que el cordón umbilical está enrollado o roto y se impide la circulación materno-fetal (Randall, 1972b; de Roth y Downie, 1976; Spicer *et al.*, 1990; Provis y Moynihan, 1999). Sin embargo, Herpin *et al.* (1996) establecieron que la asfixia intermitente o prolongada *in utero* durante el parto no necesariamente conduce a muertos intraparto.

Varios estudios en cerdos muestran una asociación significativa entre la duración del parto y la tasa de mortinatos tipo II (Friend *et al.*, 1962; Wrathall, 1971, Fahmy y Flipot, 1981; Mota *et al.*, 2002 ab). De acuerdo a estos reportes, la tasa de

mueritos intraparto o tipo II fue de 2.4 a 10.5% cuando el parto se prolongó de 1 a 8 horas (Randall, 1972a; First y Bosc, 1979). Por otro lado, la tasa promedio de mueritos intraparto fue de 0.4 por camada en cerdas primíparas y de 0.6 en múltiparas (Spicer *et al.*, 1990).

El orden y el intervalo entre la expulsión de dos lechones consecutivos son también factores importantes que conduce a mueritos intraparto (Alonso-Spilsbury *et al.*, 2004). También se ha documentado que los fetos localizados cerca del cervix o la porción distal del útero son menos propensos a morir durante el parto que los que están ubicados en el polo ovárico y que son expulsados al final. De acuerdo a Spicer *et al.* (1990) y Mota *et al.* (2002a), aproximadamente del 70 al 80% de las mueritos intraparto ocurren en el último tercio de la camada.

Estudios en neonatología humana indican que los niveles elevados de oxitocina incrementan el riesgo de desórdenes del cordón umbilical, hipoxia y síndrome de aspiración de meconio (Morel *et al.*, 1994). Este punto es particularmente intrigante para los veterinarios y porcicultores; por un lado, porque comúnmente la oxitocina es utilizada para inducir el parto así como para reducir su duración (Straw *et al.*, 2000). Por otro lado, porque también esta hormona ha sido asociada con distocia e incremento en la manipulación obstétrica de las cerdas parturientas (Welp *et al.*, 1984; Dial *et al.*, 1987; Alonso-Spilsbury *et al.*, 2004).

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

2.2.2. Asfixia perinatal

El término perinatal puede ser usado para denotar diferentes períodos de gestación o se refiere al período en torno al tiempo de nacimiento. La asfixia resulta de una deficiencia de oxígeno o un exceso de bióxido de carbono que generalmente es causado por interrupción de la respiración y que origina inconsciencia (Gilstrap *et al.*, 1989). Este proceso puede ocurrir en la vida intrauterina, al momento del parto, o inmediatamente después de éste (Lacoius, 1987). Otros términos comúnmente empleados en el proceso de asfixia son los de hipoxia, definido como una baja concentración de oxígeno, así como el de isquemia, la cual se define como una disminución de la perfusión del riego sanguíneo a otro órgano (Gilstrap *et al.*, 1989).

Una falla en el mecanismo que regula la respiración del neonato produce hipoxia e inicialmente la respiración se torna rápida y profunda. Si este mecanismo compensatorio no es exitoso el neonato experimentará apnea en 2 a 3 min (apnea primaria), presentando bradicardia y vasoconstricción en la piel, músculos, riñones e intestino y redistribuyendo el flujo sanguíneo al corazón, cerebro y pulmones en un intento por preservar la concentración de oxígeno en los órganos vitales (**Esquema 2, Figura 1**). Posterior a la apnea primaria, el feto hace un esfuerzo por inspirar de forma irregular, coincidiendo con una reducción de la frecuencia cardíaca y el descenso de la tensión sanguínea (Provis y Moynihan, 1999).

El feto y el bebé recién nacido son particularmente vulnerables a la asfixia durante el trabajo de parto e inmediatamente después del nacimiento. Existen cuatro mecanismos básicos para la producción de asfixia durante esos momentos (Flores, 1996): a) asfixia fetal por interrupción del flujo sanguíneo umbilical, como sucede en la compresión del cordón durante el trabajo de parto (Mota *et al.*, 2002a); b) asfixia fetal por alteración del intercambio de oxígeno a través de la placenta, como ocurre en el desprendimiento placentario; c) asfixia fetal por inadecuada perfusión de la placenta, por ejemplo en la hipotensión materna, y d) asfixia neonatal por fracaso en la expansión pulmonar al nacer o en el incremento del flujo pulmonar o en ambos.

Algunos de los mecanismos de producción de asfixia en cerdos son originados por causas como el tamaño de la camada mayor a 9 lechones, un historial de la cerda

con nacidos muertos o de baja viabilidad, un incremento de la duración del parto, cerdas demasiado obesas, niveles sanguíneos de hemoglobina menores a 9 g/dL (Zaleski y Hacker, 1993ab), así como el uso de oxitócicos ya señalado.

La asfixia perinatal en bebés se caracteriza por alteraciones bioquímicas, como hipoxemia [presión arterial de oxígeno (pO_2) menor de 50 mm Hg], hipercapnia (pCO_2 mayor de 50 mm Hg), pH menor o igual a 7.10, y HCO_3 menor o igual a 8 mEq/L (Quisber, 1995). No obstante los cambios debidos a asfixia, los gases sanguíneos variarán con el mecanismo causal de la misma. En la asfixia fetal, los cambios predominantes son la hipoxemia y la acidosis metabólica secundaria, persistiendo un intercambio placentario insuficiente como para proveer un intercambio adecuado de O_2 y CO_2

Los factores que afectan la entrega de oxígeno y el intercambio de anhídrido carbónico a través de la placenta alteran la respiración fetal. Este intercambio de gases se produce por difusión simple y depende de los gradientes de presión entre la sangre materna que perfunde el útero y la sangre fetal que circula a través de la placenta (Phibbs, 1994). Sin embargo, cuando existe alguna alteración en el intercambio de estos gases, se estimulan ciertos mecanismos originados por la falta de oxígeno (Curtis, 1974; Lacoius, 1987). El feto porcino libera péptidos opioides a la circulación sanguínea en respuesta a la hipoxia intrauterina durante el parto. Estos compuestos son conocidos como β -endorfinas, al parecer tienen la función de reducir la percepción del dolor por el feto durante el parto y su concentración está asociada al grado de acidosis en los neonatos durante el parto (Chiang y Rodway, 1997).

2.2.3. Cambios circulatorios

En las primeras etapas de la asfixia el volumen cardiaco se mantiene pero su distribución se modifica en forma radical. Se produce una vasoconstricción regional selectiva que reduce el flujo sanguíneo hacia los órganos y tejidos menos importantes como el intestino, riñón, músculos y piel; mientras que el flujo sanguíneo de órganos vitales como cerebro, miocardio y glándulas suprarrenales, se mantiene o aumenta, por lo que también hay vasodilatación y se incrementa la permeabilidad de las paredes de los vasos sanguíneos (Jasso, 2002). Lo anterior fundamenta dos hallazgos clínicos

relevantes en neonatos, el primero referente a la coloración de la piel; al respecto, Mota *et al.* (2003b), señalan que la mayor palidez y cianosis del hocico de los neonatos porcinos asfixiados cuyas madres fueron tratadas con oxitocina, corrobora el efecto de esta hormona sobre la compresión del cordón umbilical por el incremento de la duración e intensidad de las contracciones uterinas. Debido a la subsecuente irrigación e hipoxia de las mucosas, clínicamente el neonato adquiere sucesivamente los colores "azul manchado" y blanco en la piel, por la presencia de vasoconstricción periférica. Lo anterior es también sustentado por una mayor frecuencia de cordones umbilicales rotos, teñidos con meconio en forma severa y muertos intraparto en animales tratados con oxitocina (Mota *et al.*, 2001b-2003a).

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

La redistribución del flujo sanguíneo ayuda a mantener un aporte adecuado de oxígeno a los órganos vitales, aunque el contenido de oxígeno de la sangre arterial esté disminuido (Flores, 1996); sin embargo, esta redistribución de sangre produce isquemia relativa en algunos órganos y puede ser en parte, responsable de la asociación de asfixia y alteraciones como la enterocolitis necrotizante, insuficiencia renal (Phibbs, 1994) y disfunción mitocondrial y activación de la fagocitosis a nivel cerebral (Bracci *et al.*, 2001). Alward *et al.* (1978), al inducir experimentalmente un proceso de asfixia, hipercapnia y acidosis en neonatos porcinos encontraron una disminución del flujo sanguíneo renal, debido posiblemente a un incremento en la resistencia renal originada por cambios en el tono de las arteriolas glomerulares aferente y eferente.

El flujo sanguíneo pulmonar disminuido en el neonato produce hipertensión pulmonar y cortocircuito de la sangre de derecha a izquierda. Cuando la asfixia es grave el miocardio depende de sus depósitos de glucógeno para la obtención de energía. Si esta reserva se consume, el miocardio está simultáneamente expuesto a concentraciones de pO_2 y niveles de pH progresivamente más bajos, cuyo efecto combinado conduce a una disminución de la función miocárdica con una reducción del

flujo sanguíneo hacia los órganos vitales. Esta secuencia de fenómenos cardiovasculares se manifiesta por cambios en la frecuencia cardiaca y en las presiones aórtica y venosa central. En las primeras etapas de asfixia, la presión venosa central (aurícula derecha) puede subir levemente debido a la hipertensión pulmonar y a la vasoconstricción sistémica, que también se produce en la asfixia. Cuando el miocardio finalmente falla, la presión venosa central se incrementa aún más, mientras que la aórtica se reduce y se acentúa la disminución de la frecuencia cardiaca; sin embargo, la insuficiencia miocárdica no se produce hasta que el pH y la presión arterial de oxígeno se encuentran extremadamente reducidos, en el espectro de 6.90 y 20 mm Hg, respectivamente. En tanto que la vasoconstricción persista, habrá palidez cutánea intensa, cuando aquella comienza a ceder, la piel adquiere coloración rosada, la perfusión mejora y se observa un llenado capilar adecuado (Flores, 1996). En este sentido, Mota *et al.* (2003b) encontraron diferencias de tiempo en el llenado capilar entre lechones neonatos teñidos y no teñidos de meconio; las diferencias más marcadas se observaron con relación al cordón umbilical roto, lo que se asoció a la disminución del tiempo del llenado en los capilares.

2.2.4. Liberación de catecolaminas y metabolismo energético

El nacimiento ha mostrado ser un estimulante efectivo de la liberación de catecolaminas, particularmente cuando se presenta un parto complicado asociado a un proceso de hipoxia severa (Greenough *et al.*, 1987). La liberación de catecolaminas junto con otras respuestas endocrinas tales como un incremento en la concentración de hormona adenocorticotrópica (ACTH), beta-endorfinas, vasopresina y glucocorticoides, contribuyen en conjunto, a la redistribución del flujo sanguíneo a órganos vitales (Challis *et al.*, 1989; Provis y Moynihan, 1999).

Chiang y Rodway (1997), observaron un pico significativo en la concentración de β -endorfinas en los lechones del segundo tercio de la camada. Además, hubo una correlación negativa significativa entre el pH de sangre umbilical y la concentración de las β -endorfinas. Sin embargo, la concentración de β -endorfinas fue correlacionada positivamente con la concentración de CO₂ en sangre del cordón umbilical. Este

resultado indica que la liberación de β -endorfinas está asociada con el grado de *acidosis* de los lechones durante el parto.

Respecto a las catecolaminas, Herpin *et al.* (1996), reportaron concentraciones elevadas de adrenalina y noradrenalina de 12.8 y 68.0 ng/mL, respectivamente, en cerdos neonatos que cursaron por un proceso de asfixia. Dichos investigadores consideran que los niveles hormonales se encuentran elevados debido a que juegan un papel crucial en la protección del feto durante la privación de oxígeno. Su aseveración posiblemente esté fundamentada en el hecho de que la adrenalina además de ser la hormona encargada de estimular la glucogenólisis hepática, mediante la inhibición de la secreción de insulina y la estimulación de la secreción de glucagon incrementa los niveles plasmáticos de glucosa (Randall, 1979; Mathews *et al.*, 2002). También es conocido su efecto sobre el aumento de la profundidad y la frecuencia de los latidos cardiacos (Mathews *et al.*, 2002), por lo que la función de las catecolaminas es la de poder nutrir por un tiempo variable tejidos vitales como el miocardio, adrenales y sistema nervioso central. Esto es posible gracias a la baja tasa metabólica de los tejidos que cuentan con gran disponibilidad o reserva fetal de sustrato de glucógeno (Cruz, 1994). Esto es de fundamental importancia ya que cuando existe un proceso de asfixia, los requerimientos energéticos de las células son satisfechos por medio de un aumento del consumo de hidratos de carbono (Vispo *et al.*, 2002). Randall (1979) encontró niveles menores en las concentraciones de glucógeno hepático y cardiaco en fetos porcinos asfixiados en comparación con los fetos de la misma camada que no cursaron por un proceso de asfixia; sin embargo, el glucógeno muscular fue similar en ambos grupos. Por otro lado, Greenough *et al.* (1987) reportan una estrecha correlación entre altos niveles de adrenalina y noradrenalina y un pH menor a 7.25 en bebés.

2.2.5. Acidosis metabólica

La acidosis metabólica es consecuencia directa de la asfixia fundamentalmente por la producción de lactato. Trabajos recientes resaltan la importancia del valor de la lactacidemia en el recién nacido con hipoxia (Deshpande y Platt, 1997; Da Silva *et al.*, 2000). La velocidad y el grado con los que la hipoxia evoluciona son muy variables. La

asfixia súbita y severa puede ser letal en menos de 10 min; la hipoxia leve puede empeorar progresivamente en media hora o más. En etapas tempranas, la hipoxia puede invertirse espontáneamente si se suprime su causa (Phibbs, 1994); sin embargo, si la hipoxia continúa, el feto pasa de la oxidación aeróbica de la glucosa a la glucólisis anaerobia (Flores, 1996), a través del uso de sus reservas de carbohidratos (Curtis, 1974).

Esta forma de obtención de energía por vía anaerobia le permite al feto resistir la hipoxia por un período (Cruz, 1994), ya que el catabolismo de la glucosa a lactato o piruvato no requiere de oxígeno, aunque en este caso sólo se generan dos moles de ATP. Mientras que en presencia de oxígeno, el piruvato entra en el ciclo de Krebs, con lo que se ceden 38 moléculas de ATP a partir de ADP por cada molécula de glucosa oxidada a CO₂ y H₂O que se procesa por completo a través de la glucólisis y del ciclo de Krebs. De esta forma la glucólisis acoplada con la degradación de las reservas energéticas de los hidratos de carbono constituye una forma rápida, aunque poco eficaz, de movilizar la energía (Mathews *et al.*, 2002). Esto debido a que la acumulación de cualquiera de los dos productos finales de las reacciones glucolíticas, el ácido pirúvico y los átomos de hidrógeno combinados con el NAD⁺ para formar NADH y H⁺ detiene el proceso glucolítico y evita la formación posterior de ATP (Guyton y Hall, 1997) lo que resulta insuficiente para resistir por más tiempo la asfixia.

Cuando una persona comienza a respirar oxígeno de nuevo tras un período de metabolismo anaerobio, el ácido láctico se convierte rápidamente en ácido pirúvico y NADH más H⁺, de los que grandes porciones son oxidados inmediatamente para formar grandes cantidades de ATP. Este exceso de ATP ocasiona que hasta las tres cuartas partes del ácido pirúvico excedente se conviertan de nuevo en glucosa (Guyton y Hall, 1997). Al respecto, algo similar pudiera haber ocurrido en neonatos porcinos cuando experimentalmente se les administraron cantidades extra de oxígeno mediante inhalación. En el estudio de Herpin *et al.* (2001) se observó un incremento en el pH sanguíneo (7.40) en lechones a los que les fue administrado oxígeno inhalado inmediatamente después del nacimiento, comparados con el grupo control (pH. 7.35). Resultados similares se observaron en las concentraciones de lactato, en las que el grupo tratado con oxígeno mostró concentraciones considerablemente inferiores respecto al grupo control (34.1 vs. 58.2 mg/dL). Este equipo de investigadores asume

que los resultados se deben a la estimulación del metabolismo oxidativo y la completa oxidación aeróbica de la glucosa a través de la inhalación de oxígeno por el lechón, lo que resulta en una producción extra de ATP. Sin embargo, Zaleski y Hacker (1993b), no encontraron una disminución en el número de mortinatos por la administración inhalada de oxígeno, aún cuando el nivel de pO_2 se incrementó. De lo anteriormente expuesto se deduce que la suma de todos estos factores, al reducir la ventilación pulmonar, provoca un aumento de la pCO_2 del líquido extracelular. Ello da lugar a un aumento en la concentración de ácido carbonico (H_2CO_3) y de iones de hidrógeno con la consiguiente acidosis respiratoria. Aunado a esto, las reacciones metabólicas anaerobias dan lugar a alteraciones en la relación lactato-piruvato, y a que la mayor parte de piruvato se convierte en lactato con el resultado de una mayor producción de éste, lo que incrementa la formación de cantidades excesivas de ácidos orgánicos dando como resultado un proceso de acidosis metabólica y el descenso del pH (Guyton y Hall, 1997; Vispo *et al.*, 2002). Esto origina una disminución de la función miocárdica con una reducción del flujo sanguíneo a parénquimas no vitales, mientras que el flujo sanguíneo a órganos vitales como cerebro y miocardio se mantiene temporalmente (Phibbs, 1994; Jasso, 2002).

En condiciones normales la caída del pH que acompaña a la acidosis metabólica representa un estímulo para la ventilación. El aumento de la ventilación alveolar elimina el CO_2 , lo que reduce la pCO_2 restaurando la proporción de concentraciones de $HCO_3^-/0.03 pCO$ y llevando el pH hacia la normalidad (Cunningham, 1997). Sin embargo, en casos en los que se presenta una falta en la concentración de O_2 , la caída del pH interfiere con el funcionamiento de enzimas metabólicas (Vispo *et al.*, 2002), debido a que la respuesta de dichas enzimas a los cambios de pH fuera del margen fisiológico, son de importancia considerable para su eficacia catalítica. La aceleración de la reacción depende en muchos casos del estado de ionización de algunos grupos, de modo que estos catalizadores sólo son eficaces dentro de márgenes determinados de pH (Mathews *et al.*, 2002).

Si la hipoxia se prolonga todavía más, el feto puede sufrir isquemia grave en los tejidos cuyo riego sanguíneo proviene de las arterias coronarias, principalmente izquierda y circunfleja, lo que origina elevación inicial de enzimas citoplásmicas y

muerte celular con necrosis localizada por infarto. A toda esta serie de eventos se le conoce como cardiomiopatía hipóxico-isquémica (Jasso, 2002).

La valoración, diagnóstico y pronóstico del feto *in utero* y sus respuestas al ambiente con el fin de descubrir precozmente el riesgo de hipoxia, se realiza a través del monitoreo electrónico fetal (MEF) (Jasso, 2002; Vispo, 2002). El MEF estudia el comportamiento y la frecuencia cardíaca fetal (FCF) con relación a los movimientos fetales y la dinámica uterina; de hecho este método es utilizado en mujeres en alto riesgo obstétrico, reduciendo las tasas de mortalidad perinatal en aproximadamente 50% (Zapata y Zurita, 2002).

Por otro lado, la valoración de la escala de Apgar permite una rápida valoración del estado cardio-respiratorio y neurológico del recién nacido, aplicado en el periodo neonatal inmediato (primer y quinto minuto de recién nacido) que toma en cuenta cinco indicadores (Pineda y Rodríguez, 2002): la frecuencia cardíaca, el esfuerzo respiratorio, el tono muscular, la irritabilidad refleja y el color de la piel. Cada indicador tiene un mínimo de 0 y un máximo de 2 puntos.

A pesar de los muchos estudios realizados en neonatología humana, aún existe controversia respecto a la acidosis respiratoria en la muerte por asfixia. En neonatos que cursaron por un problema de distrés fetal a través de bajos puntajes en la calificación de Apgar, sólo el 31% tuvieron un pH ácido (menor a 7.1) de la sangre del cordón umbilical, cuando se esperaba que todos los neonatos deberían cursar no solo por acidosis respiratoria, sino también metabólica (Josten *et al.*, 1987; Ghiddini y Spong, 2001).

Randall (1971) reportó que lechones que presentaron acidemia e hipercapnia al nacimiento con niveles de pH de 6.5 y 6.95 y de 105 y 185 mm Hg de pCO₂, mostraron una baja viabilidad al nacimiento en comparación con los lechones que presentaron niveles de pH de 7.10 a 7.42 y pCO₂ de 46 a 75 mm Hg; estos resultados los atribuyó a un proceso de asfixia fetal durante el parto. Si consideramos los valores utilizados para caracterizar la asfixia postnatal en bebés (**Cuadro 1**), estos valores indicarían que los lechones se encontraban en el momento del inicio de los procesos glucolíticos anaerobios y estarían cursando por un proceso patológico de acidosis severa (Saling y Langner, 1991).

Actualmente se considera que la acidosis reflejada sólo a través del pH de la sangre del cordón umbilical no es un predictor exacto de la asfixia neonatal, y no siempre está relacionada con pérdida de la viabilidad neonatal, ya que la acidosis fetal depende de factores adicionales como la duración de la misma, la tolerancia a niveles elevados de CO₂ fetal, el peso del feto, su adaptación cardiovascular, edad, tipo de parto y complicaciones neonatales, entre otros. Así mismo, se ha demostrado que anomalías de la frecuencia cardíaca fetal producen alteraciones del equilibrio ácido básico y la acidosis en el recién nacido se vincula con un mayor riesgo de complicaciones neonatales, de ahí la importancia de conocer las variaciones de la FCF. (Figura 1).

En bebés se ha reportado sobrevivencia sin complicaciones a pesar de un pH arterial de 6.6 después de una hora del nacimiento. En términos prácticos, esto significa que la línea que divide entre un pH normal y anormal no es precisa y la interpretación del pH deberá tomarse siempre junto con otras medidas clínicas relevantes (Steer *et al.*, 1989). La calificación de vitalidad neonatal mide una serie de respuestas neuromusculares que pueden verse deprimidas por asfixia, pero hay que considerar que también pueden verse deprimidas simplemente porque el neonato no es maduro o lo suficientemente fuerte para mostrar las respuestas requeridas (Goldenberg *et al.*, 1984).

Un valor de pH bajo puede ser el resultado de periodos prolongados de hipoxia con acumulación de diferentes ácidos, pero también de un periodo corto de compresión del cordón con acumulación de bióxido de carbono en la segunda etapa del parto que no compromete la viabilidad el feto, por lo que valores bajos de pH no son sinonimos de asfixia (Goldenberg *et al.*, 1984). Piquard *et al.* (1991); (citados por Da Silva *et al.*, 2000), mencionan que las mediciones de acidosis metabólica pueden carecer de especificidad cuando la acidosis fetal proviene de una acidosis materna y cuando el ácido láctico es producido por otros mecanismos encontrados durante la asfixia, tales como degradación proteica, inhibición metabólica por endotoxinas y choque séptico. Dichos autores estiman que sólo 6% de los procesos de acidosis fetal son debidos a acidosis materna.

En obstetricia humana se ha propuesto el uso de nuevos indicadores para el bebé recién nacido inmediatamente después del parto, en combinación con otros indicadores anteriormente ya utilizados como lo es la escala de Apgar.

Cuadro 1. Interacción de la escala de acidez con la calificación de Apgar en el bebé recién nacido.

Calificación de APGAR			Calificación de Acidez Umbilical			
Score clínico	Estado clínico		Score Acidez *(AU)	pH AU	Caracterización Clínica	
10	Optimo	Vigoroso	10	> 7.35	Optima	Acidez
9			9	7.30-7.24		
8	Normal		8	7.25-7.29	Normal	
7			7	7.20-7.24		
6	Ligeramente	Deprimido	6	7.15-7.19	Ligera	Acidosis
5			5	7.10-7.14		
4	Moderadamente		4	7.05-7.09	Moderada	
3			3	7.00-7.04		
2	Severamente		2	6.90-6.99	Severa	
1			1	6.80-6.89		
0		0	<6.80			

* AU = Arteria umbilical.
(Saling y Langner, 1991).

2.2.6. Secuelas de la asfixia

El proceso de asfixia por el que cursa el feto pone en juego su vida; sin embargo, si logra sobrevivir a este episodio tendrá en la mayoría de los casos secuelas graves que afecten su viabilidad postnatal (Bracci *et al.*, 2001). La hipoxia intermitente o prolongada *in utero* y durante el parto debilita a los lechones y disminuye su capacidad de adaptación a la vida extra-uterina. De hecho, los lechones que logran sobrevivir a la asfixia y que tienen niveles de lactato elevados mueren antes de las 3 semanas de edad (Herpin *et al.*, 1996).

Los lechones recién nacidos pueden diferir enormemente en su vigor aparente. Tales variaciones pueden contribuir a una amplia diferencia en el tiempo que les toma para establecer contacto con la teta y comenzar a mamar, mostrando los lechones más lentos con una mayor tasa de mortalidad (Varley, 1995).

2.2.7. Daño cerebral

La transformación del NAD a NADH pocos segundos después de la inducción de la asfixia, origina un aumento en la permeabilidad iónica de las membranas neuronales. Así, se origina una despolarización de las neuronas y una pérdida de la actividad eléctrica espontánea. Durante los primeros tres minutos tras la inducción de la asfixia, se produce un rápido aumento del lactato cerebral; al mismo tiempo, disminuye la producción de ácido tricarboxílico, disminuyendo la producción de fosfatos de alta energía. De esta forma se origina una disminución rápida de la fosfocreatina y una reducción de la concentración cerebral de ATP, la glucosa y el glucógeno cerebral disminuyen de manera rápida (Menkes, 1984).

No obstante que el sistema nervioso central puede utilizar además de hidratos de carbono, cetoácidos y otros ácidos grasos como generadores de energía (Cruz, 1994), cuando el cerebro del feto o del neonato es expuesto a episodios severos de hipoxia e isquemia, durante los primeros minutos seguidos a la disminución de compuestos de fosfatos de alta energía, se inicia una compleja serie de reacciones citotóxicas dentro de las neuronas hasta terminar en muerte celular. La elevación de calcio citoplásmico, la liberación de radicales libres, mediadores preinflamatorios asociados a daño mitocondrial están implicados en esta fase (Wyatt, 2002). De éstos,

la liberación de radicales libres desempeña un papel importante en el desarrollo del daño cerebral seguido de un proceso de encefalopatía hipóxico-isquémica (Bracci *et al.*, 2001).

Estudios realizados en fetos y neonatos de cobayos han demostrado que la hipoxia ocasiona un incremento en la generación de radicales libres en la corteza cerebral, lo cual resulta en daño en la membrana celular cerebral por el incremento de la peroxidación de los lípidos de la membrana y disminución de la actividad de la ATPasa Na^+/K^+ . Así mismo, el incremento de Ca^{++} intracelular tal vez puede activar varias vías enzimáticas tales como la fosfolipasa A_2 y el metabolismo del ácido araquidónico, los cuales generan también la liberación de radicales libres y peroxidación y disfunción en el cerebro hipóxico. La presencia de defensas antioxidantes desempeñan también un papel importante en la integridad cerebral fetal y neonatal durante la hipoxia (Prakash y Delivoria, 1999). Con relación a esto, los agentes hematopoyéticos neuroprotectores tales como la eritropoyetina (EPO) pueden ejercer un efecto protector sobre las neuronas y prevenir su muerte celular. De acuerdo con Aydin *et al.* (2003), la administración de una inyección intracerebro-ventricular de EPO inmediatamente después del inicio de la hipoxia isquémica en neonatos de rata disminuyó el daño cerebral hipóxico-isquémico.

Las alteraciones del flujo sanguíneo cerebral inducidas por la asfixia son igualmente importantes para la comprensión de la génesis de los daños al nacimiento, ya que inicialmente hay una redistribución del gasto cardíaco en el que una gran proporción se destina al cerebro, con un incremento del 30 % al 175% del flujo cerebral sanguíneo. Al mismo tiempo, se presenta una pérdida de la autorregulación vascular cerebral. A consecuencia de esto, las arteriolas cerebrales no son capaces de responder a los cambios en la presión de perfusión y a las concentraciones de anhídrido carbónico, originando por tanto un flujo cerebral pasivo dependiente de la presión. Una vez que la autorregulación cerebral no es funcional, el sistema arteriolar es incapaz de responder al déficit de presión de perfusión por medio de la vasodilatación, originando una disminución drástica del flujo cerebral sanguíneo (Menkes, 1984).

Da Silva *et al.* (2000), señalan que recientemente la relación entre asfixia intraparto y las anomalías neurológicas han sido cuestionadas y citan varios

estudios en los cuales se ha observado una mínima relación entre acidosis metabólica y las consecuencias neurológicas neonatales. Por ejemplo, Adamson *et al.* (1995) a través de un estudio epidemiológico observaron que la mayoría de los problemas neurológicos neonatales fueron correlacionados con piroxia materna durante el parto y con tratamientos con tiroxina y ruptura temprana de las membranas.

2.3. SÍNDROME DE ASPIRACIÓN DE MECONIO (SAM)

La asfixia además, origina relajación de las cuerdas vocales y estimula la respiración *in utero*, estableciéndose así el síndrome de aspiración de meconio (SAM) (Jasso, 2002).

El Síndrome de Aspiración de Meconio se define como la disfunción respiratoria en un neonato nacido con el líquido amniótico teñido con meconio, con hallazgos radiográficos compatibles y cuyos síntomas no pueden ser explicados de otra manera. Este síndrome representa una de las causas más comunes de disfunción respiratoria neonatal (Wiswell *et al.*, 1990); en 8 a 20% de los nacimientos de bebés existe meconio en el líquido amniótico, y de éstos, 57% de los neonatos tienen meconio en la tráquea, y casi 50% cursa con cuadro clínico y radiológico de SAM (Jasso, 2002).

El meconio es un material verde viscoso y estéril compuesto de una mezcla de secreciones gastrointestinales, bilis, ácidos biliares, moco, jugo pancreático, detritus celulares, líquido amniótico deglutido y vórnix caseosa, lanugo y sangre (Rapoport y Buchanan, 1950; Srinivasan y Vidyasagar, 1999). Los mucopolisacáridos constituyen aproximadamente el 80% del peso seco del meconio. Éste se puede encontrar en el tracto gastrointestinal entre la semana 10 y 16 de gestación, y de 60 a 200 g pueden pasar en un neonato humano a término al nacer (Antonowicz y Shwachman, 1979). El pasaje de meconio *in utero* no es común en condiciones normales debido a la ausencia de peristalsis, buen tono del esfínter anal y a un tapón de meconio viscoso en el recto (Srinivasan y Vidyasagar, 1999).

Independientemente de la causa que origine la asfixia, cuando ocurre la anoxia, ocasiona redistribución de la sangre en el feto con peristalsis intestinal incrementada y relajación del tono del esfínter anal, permitiendo el paso de meconio al líquido amniótico (Stanton y Carroll, 1974; Wiswell y Bent, 1993; Mota *et al.*, 2001ab, 2002c). Si la hipoxia severa persiste, el feto trata de inspirar *in utero*, aspirando por

consiguiente líquido amniótico contaminado con meconio. Otra forma del SAM ocurre cuando los bebés nacen con meconio en la hipofaringe, el cual es aspirado subsecuentemente con las primeras respiraciones durante el nacimiento. Además, la compresión del cordón umbilical o de la cabeza puede producir estimulación vagal y pasaje de meconio. Se ha concluido a partir de numerosas investigaciones que la presencia del meconio en el líquido amniótico es un indicador de hipoxia o acidosis fetal (Wiswell y Bent 1993).

La morbilidad y mortalidad ocasionada por el SAM y su impacto en neonatos ha sido bien documentada en bebés, pero aún está por detallarse en animales domésticos y de laboratorio (Martinez-Burnes *et al.*, 2000, 2001ab-2002). En neonatología veterinaria existen varios reportes del SAM en becerros, corderos y potros que nacieron teñidos de meconio en piel, que estaban débiles y además fueron más susceptibles a morir en el periodo post-natal en comparación con los neonatos no teñidos (Radostitis y Arundel, 2000).

Wong *et al.* (2002) señalan que actualmente existe controversia respecto al papel de la tinción por meconio y el pH ácido de la arteria umbilical como factores de riesgo que conducen a distrés fetal y aducen que en ausencia de otros signos de distrés no deben considerarse como indicadores de hipoxia fetal. A su vez, Steer y Danielian (1995; citados por Westgate *et al.*, 2002), mencionan que la presencia única de meconio en ausencia de anomalías de la frecuencia cardíaca fetal, no está asociada con una respuesta fetal disminuida, pero los fetos con ambas alteraciones se presentan comúnmente acidóticos al nacimiento y requieren de un proceso de resucitación.

2.3.1. Fisiopatología del SAM

El SAM ocurre debido a una hipoxia fetal ocasionada por la compresión del cordón umbilical o de la cabeza en el útero materno; la hipoxia *in utero* causa redistribución de la sangre en el feto con peristalsis intestinal incrementada y relajación del tono del esfínter anal, permitiendo el pasaje de meconio hacia el líquido amniótico, el neonato en su intento por respirar (boqueo) ingiere cierta cantidad de meconio. Después de la

aspiración de meconio, se presenta una cascada de eventos complejos desarrollando el SAM (Wiswell y Bent, 1993; Srinivasan y Vidyasagar, 1999).

La aspiración de grandes cantidades de meconio puede producir obstrucción completa de vías aéreas proximales, produciendo hipoxia severa, falla respiratoria y muerte a menos que sea reconocido y tratado. Sin embargo, es más común que pequeñas cantidades de meconio particulado puedan alcanzar la periferia del pulmón, induciendo obstrucción de las vías bajas o distales. La obstrucción completa de bronquiolos pequeños puede causar atelectasia y disfunción en la perfusión-ventilación.

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

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

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

La hipertensión pulmonar arterial es una frecuente y fatal complicación de la aspiración de meconio en mortinatos, comúnmente atribuida a un engrosamiento en la

musculatura arterial pulmonar y vaso-reactividad como una reacción al estrés intrauterino crónico (Fox *et al.*, 1977; Bancalari y Berlin, 1978; Murphy *et al.*, 1984). Por lo tanto, los neonatos sujetos a hipoxemia intrauterina prolongada pueden estar propensos a fallas en la adaptación normal de la circulación pulmonar después del nacimiento (Levin *et al.*, 1983; Perlman *et al.*, 1989). Al respecto, se ha reportado un incremento de los niveles de catecolaminas en la sangre arterial del cordón umbilical de fetos teñidos de meconio, lo que sugiere que el incremento de la actividad del sistema nervioso simpático está asociado con el paso de meconio. En contraste, otros autores sugieren que los altos niveles de catecolaminas pueden inhibir el paso de meconio (García-Alix *et al.*, 1992; Hofmeyr *et al.*, 1993; citados por Westgate *et al.*, 2002).

2.4. VIABILIDAD NEONATAL Y TERMOREGULACIÓN

Parte de la variación del vigor del lechón se debe al suministro interrumpido de oxígeno durante el nacimiento (Randall, 1971). La reducción de la temperatura corporal en el periodo postnatal trae como resultado la disminución de energía para la termoregulación, y por lo tanto reducción de la ingestión de calostro y del vigor del neonato. De hecho, en ratas recién nacidas la hipoxia producida experimentalmente puede deprimir el centro de termorregulación ubicado en el hipotálamo. Igualmente en corderos neonatos la hipoxia tiende a reducir la capacidad termogénica (Eales y Small, 1985).

Por otro lado, Herpin *et al.* (1996) descubrieron que la asfixia neonatal del lechón está relacionada con un aumento del intervalo entre el nacimiento y el primer amamantamiento, así como con una disminución de la temperatura corporal a las 24 h. de nacer que tiende a disminuir el índice de supervivencia, poniendo en riesgo su viabilidad y crecimiento durante los primeros 10 días de vida. Sin embargo, los lechones que se asfixiaron al nacer mostraban capacidades termogénicas e intensidad de temblor similares a las de sus compañeros de camada que actuaron como controles durante una moderada exposición al frío, lo cual hace pensar que el efecto de la termorregulación sea indirecto, probablemente debido a un vigor disminuido que conduce a un comportamiento de amamantamiento menos agresivo y, como

consecuencia, a un menor consumo de calostro (Herpin y Le Dividich, 1998), para finalmente producir un inadecuado estado inmune (Edwards, 2002).

Antes del nacimiento, el útero de la cerda provee al lechón con una temperatura ambiental constante y confortable, después el lechón es expuesto a una temperatura ambiental fluctuante que puede resultar inconfortable y fría. De esta manera el neonato debe comenzar a autoregular su propia temperatura (Curtis, 1974). Los neonatos que cursaron con asfixia intrauterina, tienden a disminuir su temperatura respecto del grupo no asfixiado (control) una hora después del parto. Así mismo, el incremento en la producción de calor durante el primer día de vida es menos marcado en los lechones que experimentan asfixia severa (Herpin *et al.*, 1996, 1998). En el caso de los bebés neonatos, pierden 4°C de temperatura cutánea en menos de 5 min y 2°C de temperatura central en menos de 20 min cuando se encuentran en una cuna abierta, agravándose así la asfixia y sus complicaciones (Flores, 1996).

La hipotermia produce un aumento de la termogénesis y por tanto merma el consumo de oxígeno (Pégorier *et al.*, 1982). El bebé recién nacido recurre a dos mecanismos para la producción de calor: a) actividad muscular y b) termogénesis química, regulada por el sistema autónomo simpático mediante la noradrenalina que regula la lipogénesis de la grasa parda que se localiza en la región interescapular, la nuca, los vasos sanguíneos de la región peri-renal, el cuello, la clavícula y la axila; y regulando los niveles de ácidos grasos no esterificados y los triglicéridos. Por otro lado, la elevación de la termogénesis química es la causa de trastornos metabólicos, como hipoglucemia, y desencadena una acidosis metabólica en neonatos porcinos (Pégorier *et al.*, 1982). Del mismo modo las catecolaminas contribuyen a conservar un medio térmico neutral esencial en el recién nacido (Quisber, 1995), ya que el cuerpo pierde calor a través de cuatro mecanismos (Cunningham, 1997):

- 1) Evaporación: por la gran superficie corporal comparada con la masa.
- 2) Conducción: por la transmisión directa del calor corporal a otra superficie.
- 3) Convección: por la temperatura del entorno.
- 4) Radiación: por la transmisión directa del calor temporal al medio en forma de rayos infrarrojos.

A diferencia de la mayoría de los animales domésticos, el lechón recién nacido parece no tener tejido adiposo pardo, de modo que depende principalmente de la

termogénesis del temblor para sus funciones termorreguladoras (Herpin y Le Dividich, 1998); en este sentido, se sabe que la eficacia de la respuesta termogénica al frío causada por el sistema simpático mejora rápidamente después del nacimiento (Curtis y Rogler, 1970). Además, se ha observado una satisfactoria respuesta termorreguladora cardiovascular mediada por catecolaminas poco después de nacer (Mayfield *et al.*, 1986).

De la información disponible actualmente resulta evidente que los fetos en útero están expuestos a diversos factores que provocan interrupción del flujo de oxígeno a través del cordón umbilical, ocasionándoles diferentes grados de hipoxia y acidosis metabólica, que se traducen en una mayor prevalencia de mortinatos tipo II. Dentro de estos factores se encuentran la duración del parto e intervalo entre lechones; el uso de oxitócicos al parto; la susceptibilidad del desarrollo cerebral a la hipoxia dependiente de la composición de lípidos de la membrana celular cerebral, el desarrollo y modulación de la excitación de receptores neurotransmisores y el Ca^{++} intracelular e intranuclear, entre otros.

Los lechones que padecieron hipoxia presentan baja viabilidad y evidencias de secuelas neurológicas, problemas de aspiración de meconio y/o termorregulación que consecuentemente les ocasionan un bajo rendimiento o inclusive la muerte debido a que su acceso al calostro en el periodo crítico del post-parto inmediato es más difícil.

Son necesarios más estudios para monitorear el estrés fetal durante el parto, la escala de Apgar ampliamente utilizada en bebés, parece ser una opción en obstetricia porcina. Por otro lado, aparentemente varios de los factores que causan la asfixia también podrían ser el efecto, por ejemplo, el meconio; la asfixia causa relajación que estimula la respiración del feto *in utero*, y por otro lado, la anoxia aumenta la peristalsis intestinal, ocasionando que el feto defeque meconio en el líquido amniótico. Así mismo, deberán realizarse estudios etofisiológicos de correlación entre los diversos métodos para cuantificar el vigor de un neonato: la latencia a primer amamantamiento, la valoración del pulso cardíaco, el ritmo respiratorio, el tono muscular y otros parámetros, debido a que además de la hipoxia, las causas de disminución del vigor del lechón se pueden deber a otros factores, entre ellos los genéticos, endocrinos, el peso al nacimiento, etc.

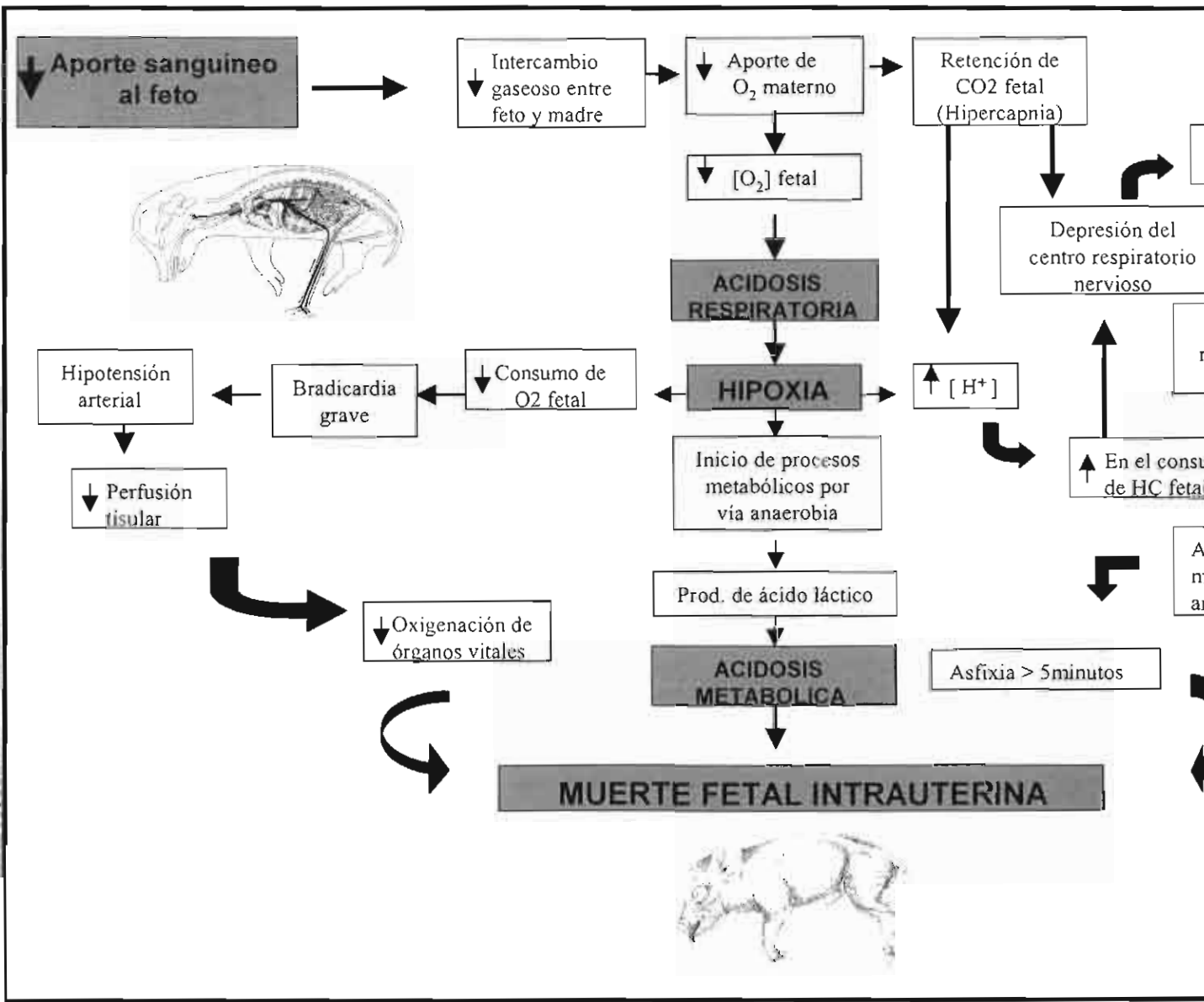


Figura 1. Fisiopatología de la muerte fetal por asfixia.

2.5. EL PAPEL DE LA OXITOCINA EN EL PARTO

2.5.1. Síntesis de oxitocina

La oxitocina es un péptido de 9 aminoácidos compuesto de un anillo disulfuro de seis aminoácidos y una cadena lateral de tres miembros que contiene la porción carboxilo terminal (Katsung, 2000). Se sintetiza en los núcleos supraóptico (SON) y paraventricular (PVN) del hipotálamo donde se forman grandes moléculas precursoras de mayor tamaño que incluyen una proteína de unión específica para la hormona llamada neurofisina-oxitocina y que son fragmentadas y almacenadas en la neurohipófisis (Shyken y Petrie, 1995; Graves, 1996). Las neuronas oxitocinérgicas magnocelulares en el PVN y en el SON son proyectadas a la neurohipófisis donde la oxitocina es liberada dentro de la circulación donde se encuentran neuronas oxitocinérgicas parvicelulares en la proyección del PVN a diversas áreas dentro del cerebro (Petersson, 2002).

No obstante, existen otros sitios de síntesis de oxitocina. La síntesis de esta hormona por el cuerpo lúteo fue sugerida a inicios del siglo XX, y recientemente su síntesis y secreción por el ovario, placenta, útero (Jianbo *et al.*, 2001), glándulas adrenales, testículos, timo, páncreas y corazón ha quedado demostrada (Petersson, 2002). Recientemente se demostró la síntesis de oxitocina en grandes vasos, incluyendo la aorta y la vena cava (Gutkowska *et al.*, 2000).

Cabe mencionar que en mujeres con disfunción de la neurohipófisis, el parto ocurre normalmente, aunque la duración del parto es diferente. Las inconsistencias reportadas pueden ser explicadas por una contribución de la liberación paracrina de oxitocina (Chibbar *et al.*, 1993). No obstante que el mRNA se incrementa durante el parto en el amnios, corion y principalmente en la decidua (Blanks y Thornton, 2003), lo cual ha sido demostrado en mujeres y roedores. La acción de la oxitocina liberada desde esos sitios sobre las contracciones uterinas aún es incierta (Blanks *et al.*, 2000; Blanks y Thornton, 2003).

Con relación a la cerda, estudios recientes han demostrado que el mRNA de oxitocina es abundante en el endometrio de esta especie (Boulton *et al.*, 1996; Trout *et al.*, 1995), y que existe secreción de grandes cantidades de oxitocina dentro del lumen uterino, especialmente durante la gestación (Trout *et al.*, 1995; Vallet *et al.*, 1998). En contraste, al

final del proceso de parto en esta misma especie, los niveles de OT y de mRNA de OT son particularmente bajos (Boulton *et al.*, 1996).

2.5.2. Funciones de la oxitocina

Una de las principales funciones de la oxitocina en el proceso de parto de la cerda es la de actuar tanto en la coordinación de las contracciones uterinas (Taverne *et al.*, 1979) como en la fase de expulsión fetal (Gilbert *et al.*, 1994ab) donde es detectable un incremento significativo de la liberación pulsátil de esta hormona (Blanks y Thornton, 2003).

La oxitocina aumenta la síntesis de prostaglandinas en la decidua y el amnios, e impide el paso del Ca^{++} por la membrana celular hacia el exterior y la fijación del mismo en el retículo sarcoplásmico (Shyken y Petrie, 1995), lo cual es fundamental para la función de las uniones GAP, que en la fibra lisa son las responsables de la transmisión de impulsos de una manera homogénea por el útero, dando lugar a contracciones efectivas de expulsión (Shyken y Petrie, 1995). El aumento de estas uniones llamadas GAP facilita la transmisión de los estímulos eléctricos a través del incremento de la conexina 43, la cual es componente de estas uniones (Norwitz *et al.*, 1999).

El mecanismo de acción de las uniones GAP está relacionado en principio con cambios en los potenciales de membrana en los ciclos miométriales que resultan fundamentales para el control de la actividad uterina. Se trata de contracciones espontáneas precedidas por potenciales de acción con un determinado ritmo de duración y se producen por despolarización de los "marcapasos" celulares en el miometrio, actividad relacionada con el estado de gestación y momento del parto, entre otras. Esta despolarización del potencial de membrana determina una mayor permeabilidad a la penetración de calcio (fase de activación), mientras que la desactivación (reposo uterino) está relacionada con la inactivación de los canales de penetración del calcio y al mismo tiempo la salida del potasio (Shyken y Petrie, 1995).

No obstante que existe evidencia que la oxitocina estimula la liberación de prostaglandinas durante el parto a través de la interacción con la unión de receptores en el endometrio en borregos (Roberts *et al.*, 1976) y en la decidua en ratas (Chan,

1977), paradójicamente en humanos (Gillespie *et al.*, 1972) y cerdos (Forsling *et al.*, 1979), se ha sugerido que las prostaglandinas estimulan la liberación de oxitocina.

La estimulación del cuello del útero en el animal grávido desencadena señales nerviosas que llegan hasta el hipotálamo y producen un aumento de la secreción de oxitocina (Guyton y Hall, 1997). Estas señales nerviosas se originan principalmente en el cérvix y la vagina (Graves, 1996), denominado reflejo de Ferguson, el cual es el principal responsable para inducir más contracciones uterinas, así como de la expulsión de los fetos que se encuentran en el cérvix (Gilbert *et al.*, 1994ab).

Los mecanismos que dan inicio al parto no están totalmente claros (Schellenberg, 2002b), ya que en la cerda existe evidencia de que el inicio de éste se da por un aumento en los niveles de cortisol materno (Molokwu y Wagner, 1973; Meunier-Salaun *et al.*, 1991; Randall *et al.*, 1990; Lawrence *et al.*, 1995), mientras que en otras especies como el borrego, ocurre por un incremento de la secreción de cortisol fetal (Lopez, 2003).

Por otra parte, la oxitocina tiene muchos otros efectos además de las contracciones uterinas y la eyección de leche. La oxitocina tiene influencia sobre una variedad de conductas sociales, maternas, sexuales y de alimentación (Carter, 1998). También puede inducir vasodilatación y vasoconstricción dependiendo del tipo de musculatura. (Altura y Altura, 1984). En perros, la oxitocina causa una disminución de la presión sanguínea acompañada por un incremento en la frecuencia cardíaca, y este efecto puede ser debido a una acción vasodilatadora de la hormona (Nakano y Fisher, 1963).

2.5.3. La oxitocina y el parto

La cerda es extremadamente sensitiva a las cantidades extras de oxitocina. Al haber en la granja hembras primerizas y adultas, el uso de una dosis única podría resultar en sobredosisación de los animales (Gadd, 1991). La estimulación uterina prematura con el uso de oxitocina puede interrumpir los patrones electromiográficos normales y predisponer a espasmo miometral o cansancio y distocia. La administración prolongada de oxitocina puede ocasionar una disminución en la regulación de receptores de oxitocina en cerdas (Gilbert, 1999) y mujeres (Phaneuf *et al.*, 2000).

Los oxitócicos actúan contrayendo los músculos del fondo del útero, aplicando una fuerza de expulsión rítmica pero en forma intermitente sobre el conducto uterino (Drill, 1969), dando lugar a que cada contracción ejerza presión sobre los cordones umbilicales y reduzcan el flujo sanguíneo destinado a los lechones, disminuyendo de esta manera la cantidad de oxígeno que llega a cada lechón (English *et al.*, 1985), ya que es durante la relajación (entre las contracciones) que fluye la sangre arterial materna a la placenta (Drill, 1969).

La oxitocina ejerce una acción selectiva sobre la musculatura lisa del útero, debido a que existen receptores uterinos para esta hormona que se incrementan gradualmente durante el curso del embarazo y son más numerosos particularmente al final del mismo. El mecanismo de acción mediante el cual la oxitocina produce contracciones uterinas es incrementando las concentraciones del calcio intracelular imitando las contracciones normales y el trabajo de parto espontáneo. Estimula las contracciones rítmicas del útero, incrementando la frecuencia del mismo y eleva el tono de la musculatura uterina. Al estimular el músculo uterino, la oxitocina logra que se incremente la amplitud y duración de las contracciones uterinas.

Después de su administración parenteral, la respuesta uterina sucede a los 3-5 minutos. La duración de su acción depende de la vía de administración (Diccionario de especialidades farmacéuticas, 2003). Esta hormona circula libremente y es depurada de la circulación materna por el riñón y el hígado. La vida media plasmática de la oxitocina en mujeres es relativamente breve, de 5 a 17 minutos (Shyken y Petrie, 1995).

2.5.4. Contraindicaciones del uso de oxitocina

El uso de oxitocina disminuye la duración de expulsión de los fetos; sin embargo, puede ocasionar distocia uterina sobre todo en el caso de que no exista una sincronización entre la etapa del parto y la aplicación de oxitocina exógena (Lundin-Schiller *et al.*, 1996), o frente a la deficiente habilidad del útero de la cerda para responder al tratamiento (Dial *et al.*, 1987).

Cuando se utiliza oxitocina conviene conocer sus efectos, ya que en términos generales los oxitócicos reducen la duración del parto, pero también esta hormona ha sido asociada a distocia y a un aumento en la asistencia manual del parto (Welp *et al.*,

1984; Chataraprateep *et al.*, 1986; Alonso-Spilsbury *et al.*, 2004). Estudios realizados en mujeres también demostraron que el uso de oxitocina al parto puede provocar atonía uterina y distocia (Rezapour *et al.*, 1996).

Durante el parto los niveles de oxitocina son elevados (Forsling *et al.*, 1979) ya que el endometrio porcino sintetiza y libera grandes cantidades de la hormona (Trout *et al.*, 1995; Boulton *et al.*, 1996). La secreción de oxitocina endógena durante el parto es pulsátil, y dichos pulsos están relacionados con la expulsión fetal (Gilbert *et al.*, 1994ab).

El promedio de concentración de oxitocina en plasma puede ir de 8.61 ± 1.56 pg/ml en el periodo de 24 a 12 horas antes del parto, hasta un pico de 47.29 ± 8.7 pg/ml que se alcanza de 2 a 2.75 horas después del nacimiento del primer lechón (Lawrence *et al.*, 1992). De acuerdo con Castrèn *et al.* (1993), las cerdas que paren en menos de 4 horas tienen significativamente niveles basales más altos de oxitocina que las cerdas que paren más lentamente (más de 4 horas).

La dinámica uterina y el monitoreo fetal con la aplicación de la oxitocina en cerdas durante la fase de expulsión es aún desconocida.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una práctica común para acelerar el parto en cerdas es el uso y muchas veces abuso de la oxitocina exógena, de hecho la hormona se utiliza más para acelerar aquellos partos inducidos junto con las prostaglandinas (Welk y First, 1980; Welp *et al.*, 1984; Chantaraprateep *et al.*, 1986; Dial *et al.*, 1987). Estudios realizados por Straw *et al.* (2000) señalan que la oxitocina fue el fármaco más usado en cerdas de granjas en los Estados Unidos, utilizando todas las posibilidades de dosis, desde 0.25 ml hasta 12 ml por cerda, administradas en una o dos aplicaciones. Por lo que en dicho estudio se concluye que no existen protocolos establecidos de tratamiento en cerdas periparturientas y que las dosis de oxitocina durante el parto son inapropiadas. Recientemente, Mota *et al.* (2002a) demostraron que oxitocina administrada a dosis comerciales, al inicio del periodo de expulsión fetal en cerdas blancas enjauladas, ocasiona asfixia y muerte neonatal. Los autores coinciden con Straw *et al.*, (2000) y concluyen que se requieren estudios en los que se evalúen diferentes dosis administradas en distintos tiempos durante el parto, con la intención de encontrar la dosis óptima que acelere el parto sin comprometer la vida de los neonatos.

En virtud de que la oxitocina es la hormona de uso más frecuente con la finalidad de acelerar el parto en granjas porcinas de diferentes países, incluyendo México, y que además, es común su uso indiscriminado y la sobre-dosificación por la falta de protocolos estandarizados de dosis, vía de administración y tiempos de aplicación durante el parto, que incrementan el riesgo de mortalidad tal como ha sido señalado previamente, y tomando en cuenta, además, que la respuesta a la oxitocina puede ser diferente en las cerdas de acuerdo al tipo y condiciones del sistema de alojamiento empleado en las granjas, se considera que es necesario realizar estudios que determinen cuál es la dosis, vía y momento idóneo de aplicación de oxitocina al parto en cerdas.

IV. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

Evaluar la aplicación de oxitocina en cerdas en diferentes esquemas de tratamiento durante el parto: diferentes vías, dosis y tiempos de aplicación, en dos sistemas de alojamiento y su efecto sobre la dinámica uterina, grado de asfixia, mortalidad fetal y vitalidad neonatal porcina.

4.2. Objetivos específicos

1. Evaluar la vía de administración de oxitocina (intramuscular, intravulvar y endovenosa) respecto a su efecto en el grado de asfixia y mortalidad intraparto en cerdas alojadas en jaula y corral.
2. Determinar la dosis óptima de oxitocina sintética en cerdas al parto administrada al inicio del periodo de expulsión fetal que facilite el parto sin distocia y con menor mortalidad intraparto en cerdas alojadas en jaula y corral.
3. Determinar el momento más oportuno de aplicación de oxitocina en cerdas alojadas en jaula y corral y su efecto sobre la dinámica uterina, grado de asfixia en útero y post-natal.
4. Evaluar y caracterizar la actividad miométrial en todos los esquemas de tratamiento con el uso del tocógrafo.
5. Monitorear los periodos de sufrimiento fetal agudo a través de las desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal (DIP's II) con el uso del cardiotocógrafo.
6. Determinar la incidencia de lechones nacidos muertos teñidos con meconio en los diferentes esquemas de tratamiento.
7. Establecer el grado de asfixia del neonato a través de la calificación de su vitalidad.

V. HIPÓTESIS

La aplicación de oxitocina en diferentes esquemas de tratamiento, diferentes vías, dosis y tiempos está relacionada con el grado de asfixia y la vitalidad del neonato porcino.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

Localización

La investigación se llevó a cabo en dos granjas porcinas comerciales de producción intensiva ubicadas en la zona centro de la República Mexicana. Las cerdas de todos los esquemas de tratamiento fueron sincronizadas con 10 mg. de dinoprost trometamina por vía IM (Lutalyse[®], Pharmacia & Upjohn S.A. de C.V. México D.F.) 24 a 36 horas antes de la fecha probable de parto. Todas las hembras fueron bañadas y pesadas previo a su ingreso a la sala de maternidad.

6.1. Experimentos y número de animales

6.1.1. Experimento 1 (Estudio preliminar)

Se utilizaron 120 cerdas híbridas Yorkshire x Landrace próximas al parto. El monitoreo comenzó 48 a 72 horas previas a la fecha probable de parto.

Las cerdas fueron alojadas cinco días previos a la fecha probable de parto en jaulas individuales con piso trenzado no plastificado, y permanecieron ahí por un periodo de 28 días que incluyó desde el parto hasta el destete. Su alimentación diaria durante la lactancia consistió en 3.2 kg. de alimento concentrado comercial (12.2 MJ ME/Kg y 15% de PC).

Las hembras se asignaron en forma aleatoria en dos grupos para recibir el tratamiento correspondiente. El grupo I (G_1 : control) recibió solución salina (0.9% NaCl) mientras que al grupo II (G_2) se le administró oxitocina vía IM.

Cada grupo estuvo integrado por 60 hembras, 12 cerdas de cada uno de los partos del 1 al 5. El criterio de aplicación de oxitocina fue al nacimiento del primer lechón. La dosis de oxitocina utilizada fue de acuerdo al peso de las cerdas; se suministró 1 UI/6 kg. de peso vivo.

6.1.2. Experimento 2 (Efecto de la vía de administración en jaula)

Se utilizaron 300 cerdas híbridas Yorkshire x Landrace próximas al parto. Las cerdas fueron alojadas cinco días previos a la fecha probable de parto en jaulas individuales con piso enrejillado, y permanecieron en ellas por un periodo de 21 días, que incluyó desde el parto hasta el destete.

Las hembras se asignaron en forma aleatoria a 6 grupos de acuerdo a la vía de administración (**Cuadro 2**) al nacimiento del primer lechón. Cada grupo estuvo integrado por 50 hembras, 10 por cada uno de los partos del 1 al 5. La dosis de oxitocina utilizada fue de 40 U. l. para los grupos tratados por las vías intramuscular (*im*) e intravulvar (*ivu*). La dosis de oxitocina utilizada para la vía intravenosa (*iv*) fue de 20 U.I. Al grupo I (G_1) se le aplicó solución salina (0.9% NaCl) *im*; el grupo II (G_2), fue tratado con oxitocina *im*; el grupo III (G_3) con solución salina (0.9% NaCl) *ivu*; el grupo IV (G_4) recibió oxitocina *ivu*; al grupo V (G_5) se le aplicó solución salina *iv* y el grupo VI (G_6) recibió oxitocina *iv*.

Cuadro 2. Diseño experimental.
Número de cerdas en jaula por grupo de tratamiento.

Grupos	Tratamiento	No. de cerdas
1	Intramuscular sin oxitocina	50
2	Intramuscular con oxitocina	50
3	Intravulvar sin oxitocina	50
4	Intravulvar con oxitocina	50
5	Endovenoso sin oxitocina	50
6	Endovenoso con oxitocina	50

6.1.3. Experimento 3 (Efecto de la vía de administración en corral)

Se utilizaron 240 cerdas híbridas Yorkshire x Landrace próximas al parto. Las cerdas fueron alojadas 4 días previos a la fecha probable de parto en corrales individuales con rangos de superficie entre 4 y 6 m² con piso de cemento, allí permanecieron por un periodo de 28 días, que incluyó desde el parto hasta el destete permanente.

Las hembras se asignaron en forma aleatoria a 6 grupos de acuerdo a la vía de administración (**Cuadro 3**). Cada grupo estuvo integrado por 40 hembras, 10 por cada uno de los partos del 1 al 4. Al grupo I (G_1) se le aplicó solución salina (0.9% NaCl) por vía intramuscular; al grupo II (G_2), oxitocina por la misma vía; al grupo III (G_3), solución salina (0.9% NaCl) por vía intravulvar; el grupo IV (G_4) recibió oxitocina por la misma vía; al grupo V (G_5) se le aplicó solución salina (0.9% NaCl) por vía intravenosa y el grupo VI (G_6) recibió oxitocina por la misma vía. La dosis de oxitocina utilizada fue de 40 U. I. para los grupos tratados por las vías intramuscular e intravulvar. La dosis de oxitocina empleada para la vía intravenosa fue de 20 U.I.

Cuadro 3. Diseño experimental.
Número de cerdas por grupo de tratamiento alojadas en corral.

Grupos	Tratamiento	No. de cerdas
1	Intramuscular sin oxitocina	40
2	Intramuscular con oxitocina	40
3	Intravulvar sin oxitocina	40
4	Intravulvar con oxitocina	40
5	Endovenoso sin oxitocina	40
6	Endovenoso con oxitocina	40

6.1.4. Experimento 4 (Estudio de dosis-respuesta en jaula)

Se utilizaron 200 cerdas híbridas Yorkshire x Landrace próximas al parto. Las cerdas fueron alojadas cinco días previos a la fecha probable de parto en jaulas individuales, y permanecieron en ellas por un periodo de 21 días, que incluyó desde el parto hasta el destete.

Las cerdas fueron aleatoriamente asignadas a cuatro grupos de 50 cerdas para cada uno de los tratamientos (**Cuadro 4**). Se les administró oxitocina en 3 dosis y el criterio de aplicación fue al nacimiento del primer lechón. El grupo 1 recibió solución salina, al grupo 2 se le aplicó oxitocina a razón de 1 U.I/6 kg. P.V. (dosis alta), al grupo 3, 1 U.I/9 kg. P.V. (dosis media) y al grupo 4, 1 U.I/12 kg. P.V. (dosis baja). La vía de administración utilizada para todos los tratamientos fue la IM.

Cuadro 4. Diseño experimental.
Número de cerdas en jaula por grupo de tratamiento.

Grupos	Tratamiento	No. de cerdas
1	Solución salina	50
2	Oxitocina dosis alta	50
3	Oxitocina dosis media	50
4	Oxitocina dosis baja	50

6.1.5. Experimento 5 (Estudio de dosis respuesta en corral)

Se utilizaron 200 cerdas híbridas Yorkshire x Landrace próximas al parto. Las cerdas fueron alojadas 4 días previos a la fecha de parto en corrales individuales con rangos de superficie entre 4 y 6 m² con piso de cemento; allí permanecieron por un periodo de 28 días, que incluyó desde el parto hasta el destete permanente.

Las cerdas fueron aleatoriamente asignadas a cuatro grupos de 50 cerdas para cada una de los tratamientos (**Cuadro 5**). Se les administró oxitocina por la vía IM en 3 dosis y el criterio de aplicación fue al nacimiento del primer lechón. El grupo 1 recibió solución salina (0.9% NaCl), al grupo 2 se le aplicó oxitocina a razón de 1 U./6 kg. P.V. (dosis alta), al grupo 3, 1 UI/9 kg. P.V. (dosis media) y al grupo 4, 1 UI/12 kg. P.V. (dosis baja).

Cuadro 5. Diseño experimental.
Número de cerdas en corral por grupo de tratamiento.

Grupos	Tratamiento	No. de cerdas
1	Solución salina	50
2	Oxitocina dosis alta	50
3	Oxitocina dosis media	50
4	Oxitocina dosis baja	50

6.1.6. Experimento 6 (Estudio de la respuesta de acuerdo al progreso del parto e n jaula)

Se utilizaron 200 cerdas híbridas Yorkshire x Landrace próximas al parto. Las hembras fueron aleatoriamente asignadas a cuatro grupos de 50 cerdas para cada uno de los tratamientos (**Cuadro 6**). Se les administró oxitocina en 3 momentos durante el parto. El grupo 1 (control) recibió solución salina al 0.9% NaCl, al grupo 2 se le aplicó oxitocina al nacimiento del primer lechón, al grupo 3, al nacimiento del cuarto y al grupo 4, al nacimiento del octavo. La dosis única fue de 1 UI/12 kg. P.V. aplicada por vía IM.

Cuadro 6. Diseño experimental.
Número de cerdas en jaula por grupo de tratamiento.

Grupos	Momento de aplicación del tratamiento	No. de cerdas
1	Control (solución salina)	50
2	1er. lechón (oxitocina)	50
3	4to. lechón (oxitocina)	50
4	8vo. lechón (oxitocina)	50

6.1.7. Experimento 7 (Estudio de la respuesta de acuerdo al progreso del parto en corral)

Se utilizaron 200 cerdas híbridas Yorkshire x Landrace próximas al parto. Las hembras fueron aleatoriamente asignadas a cuatro grupos de 50 animales para cada uno de los tratamientos (**Cuadro 7**). Se les administró oxitocina en 3 momentos durante el parto. El grupo 1 recibió solución salina, al grupo 2 se le aplicó oxitocina al nacimiento del primer lechón, al grupo 3, al nacimiento del cuarto y al grupo 4, al nacimiento del octavo lechón. La dosis única fue de 1 UI/12 kg. P.V. aplicada por vía IM.

Cuadro 7. Diseño experimental.
Número de cerdas en corral por grupo de tratamiento.

Grupos	Momento de aplicación del tratamiento	No. de cerdas
1	Control (sol. salina)	50
2	1er. lechón (oxitocina)	50
3	4to. lechón (oxitocina)	50
4	8vo. lechón (oxitocina)	50

En el **esquema 3** que a continuación se presenta, se aprecia la distribución de los experimentos y grupos.

ESQUEMA 3. DISEÑO EXPERIMENTAL DE LA TESIS

SISTEMA

Experimento 1

PRIMER ESTUDIO

Experimento 2

EFFECTO DE LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Experimento 3

EFFECTO DE LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Experimento 4

ESTUDIO DE DOSIS RESPUESTA

Experimento 5

ESTUDIO DE DOSIS RESPUESTA

Experimento 6

ESTUDIO DE LA RESPUESTA DE ACUERDO AL GRADO DE PROGRESO DEL PARTO

Experimento 7

ESTUDIO DE LA RESPUESTA DE ACUERDO AL GRADO DE PROGRESO DEL PARTO

6.2. Monitoreo fetal y dinámica uterina

Durante el proceso del parto se midió la frecuencia cardíaca fetal (FCF) y la intensidad y frecuencia de las contracciones miométricas en mm Hg a través del cardiotocógrafo (CTG) electrónico digital (Fetal Monitor Medical Systems Inc. USA). El monitoreo abarcó de la expulsión del primero al último lechón. Previa colocación de los transductores, se aplicó gel obstétrico (Farmacéuticos Altamirano de México S.A. de C.V., México D.F.) en forma abundante en el abdomen de la cerda; el transductor uterino se colocó en la base de la región abdominal y el transductor fetal al encontrar el mejor foco por auscultación de la FCF (**Esquema 4**).

Es importante señalar que las cerdas de sexto parto en adelante o hembras de cualquier parto que rebasaron 28 mm de grasa dorsal al parto determinado por ultrasonido, fueron excluidas del estudio debido que se dificultó notablemente la identificación del foco auscultatorio para evaluar la FCF. En la evaluación de la FCF se utilizó el siguiente criterio. Se consideró bradicardia cuando la FCF fue menor a 110 latidos por min y taquicardia, cuando la FCF basal fue mayor a 160 latidos por min. Además, se identificaron las desaceleraciones tardías de la FCF denominadas "dips" II, para corroborar el grado de asfixia que experimentaron los fetos *in utero*. En humanos los dips umbilicales o desaceleraciones variables se atribuyen a la oclusión transitoria de los vasos umbilicales por el útero contraído. Cuando la oclusión es breve y menor a 40 seg, sólo se produce una estimulación refleja del vago, pero si la oclusión dura más de 40 seg. también se desarrolla hipoxia fetal. Por lo que en este caso los dips II (desaceleraciones tardías) fueron considerados signo de sufrimiento fetal agudo (SFA). Se consideraron dips desfavorables, aquellos que tuvieron una duración mayor a 60 seg. y disminución de la FCF por debajo de 80 latidos por min.

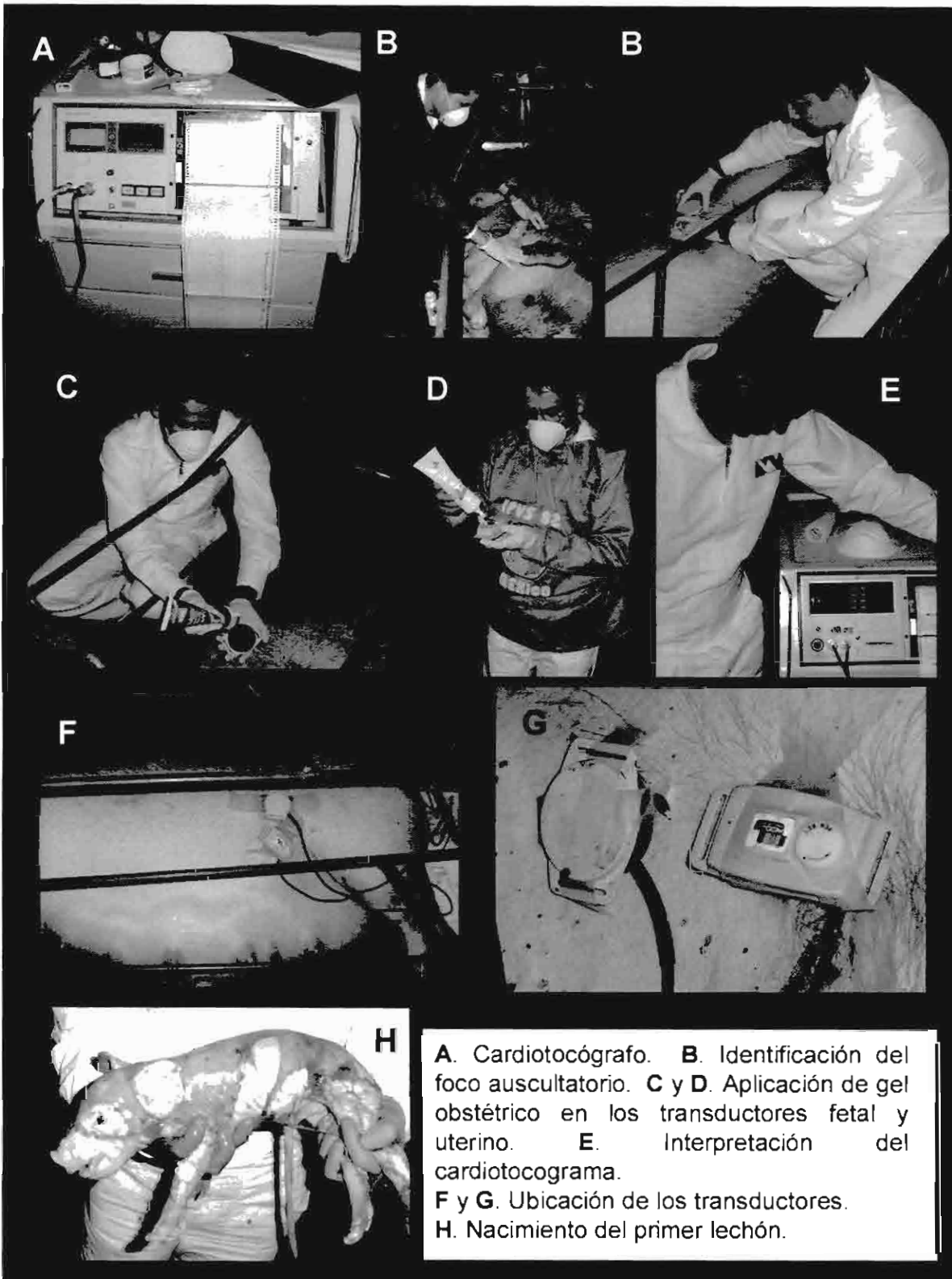
Para detectar clínicamente los dips II desfavorables, se auscultó la FCF antes, durante e inmediatamente después de la contracción miométrica, siendo cuidadosos en observar la coincidencia con el pico de la contracción.

El monitoreo de la actividad miométrica es fundamental durante la fase de expulsión fetal, ya que se sabe que el incremento de las contracciones uterinas disminuye el flujo sanguíneo del útero y a su vez el intercambio gaseoso a través de la

placenta (Vispo *et al.*, 2002). El monitoreo de la actividad miometrial incluyó la intensidad, frecuencia y duración de la contractibilidad miometrial.

El periodo de acción de la oxitocina se consideró a partir del cambio en el patrón de la contracción miometrial, al incrementar la intensidad y frecuencia de las contracciones, actividad que sólo se modifica durante el rango de acción del producto ya que inmediatamente después, la frecuencia y la intensidad de las contracciones regresan a su patrón normal.

ESQUEMA 4. Monitoreo fetal electrónico en cerdas al parto



6.3. Variables evaluados en los diferentes experimentos

La información recopilada de la cerda fue: número del arete, número de parto, peso de la cerda al parto, duración total de la expulsión de los lechones, intervalo de expulsión entre lechones y tamaño de la camada.

La grasa dorsal se registró en el punto P2 (décima vértebra torácica), a través del equipo de ultrasonido Renco Preg-Alert® (Minneapolis, MN. USA).

Al nacimiento de los lechones se determinó el número de lechones nacidos vivos y número de muertos intraparto (MIP's). Se evaluó el número de lechones nacidos teñidos con meconio en piel y el grado de tinción de meconio.

Los cordones umbilicales fueron clasificados como normales y rotos (**Esquema 5**).

Se utilizó también una escala de viabilidad neonatal modificada por Zaleski y Hacker (1993ab) (**Cuadro 8**).

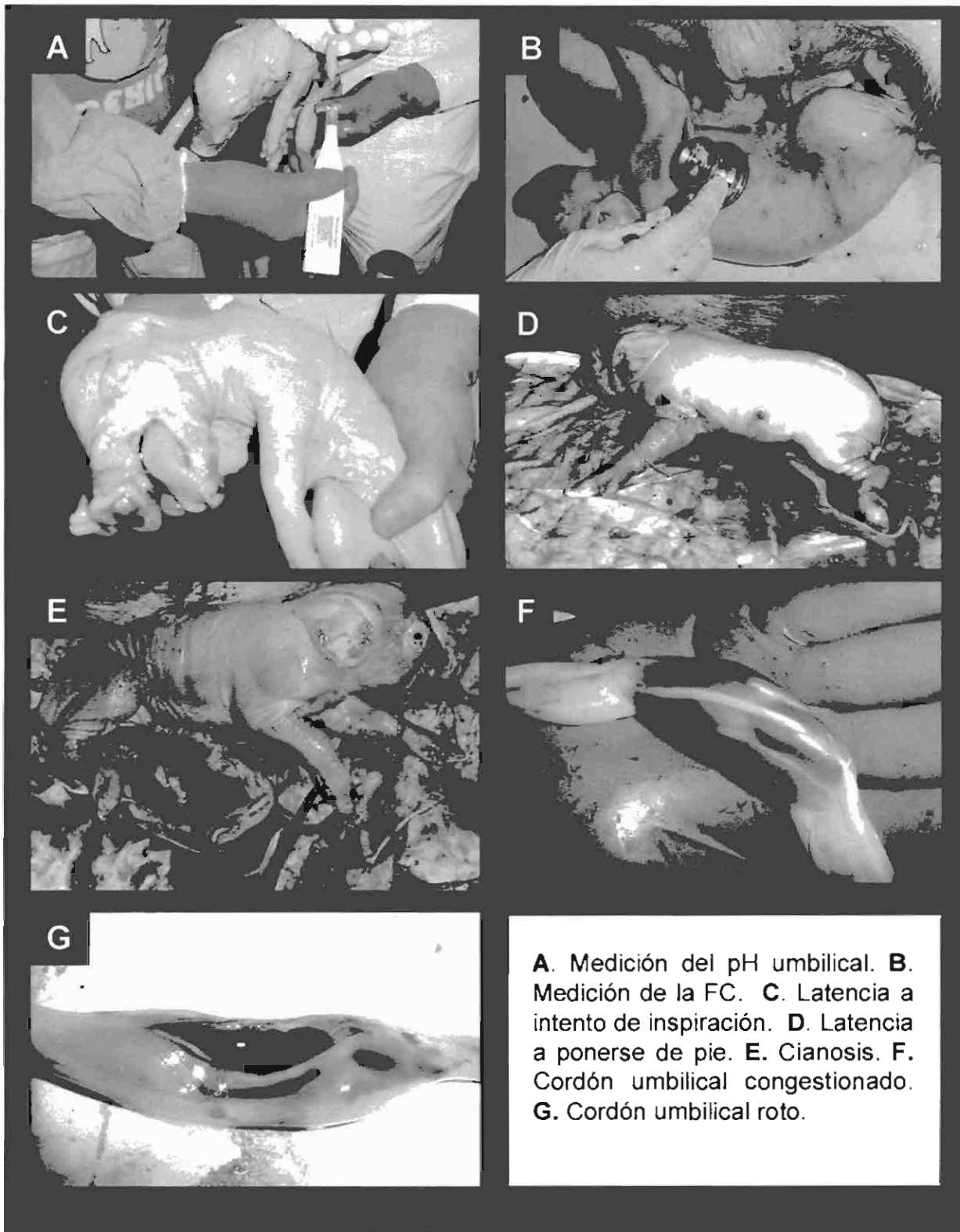
La frecuencia cardiaca del recién nacido se midió inmediatamente después de la expulsión con la ayuda de un estetoscopio. La latencia a intento de inspiración se consideró desde el nacimiento del lechón hasta el término del periodo de apnea (**Esquema 4**). La frecuencia respiratoria se evaluó por observación de los movimientos torácicos del recién nacido.

Cuadro 8. Escala de viabilidad neonatal

Indicadores	Calificación		
	0	1	2
Frecuencia cardiaca	<110/min	Entre 121 y 160	>161/min
Latencia a intento de inspiración	Más de 1 min	Entre 16 seg y 1 min	Antes de 15 seg
Color del hocico	Pálido	Cianótico	Rosado
Latencia a ponerse de pie	> 5 min	1 a 5 min	< 1 min

Modificado de la versión de Zaleski y Hacker (1993ab).

ESQUEMA 5. Indicadores neonatales.



6.4. Clasificación del tipo de mortinato

Para clasificar la mortalidad de neonatos ante-parto o Tipo I e intraparto o Tipo II, se utilizó el protocolo de necropsias de Mota y Ramírez (1996), basado en los trabajos previos de Randall y Penny (1967), Randall (1972b); Sprecher *et al.* (1974, 1975) y Svendsen *et al.* (1986).

Los neonatos fueron registrados incluyendo la siguiente información: número de lechón a la expulsión, sexo, peso, morfología del cordón umbilical y presentación a la expulsión.

6.5. Clasificación del grado de asfixia perinatal

Se consideraron neonatos con “sufrimiento fetal agudo” a aquellos recién nacidos que cursaron con un proceso de asfixia en útero y sobrevivieron, y que al nacimiento presentaran todos los indicadores que a continuación se mencionan: algún grado de tinción de meconio en piel, hiperglucemia (más de 1,100 mg/L) o hipoglucemia (menos de 350 mg/L), daño grave del cordón umbilical (edema, congestión o hemorragia) y acidosis metabólica reflejada a través de un valor de pH por debajo de 7.2.

El pH de la sangre umbilical se determinó en todos los recién nacidos por medio de un potenciómetro digital modelo KS-701 24003 con electrodo CH701 (Coprovet S.A. de C.V., Zapopan, Jalisco) (**Esquema 5**).

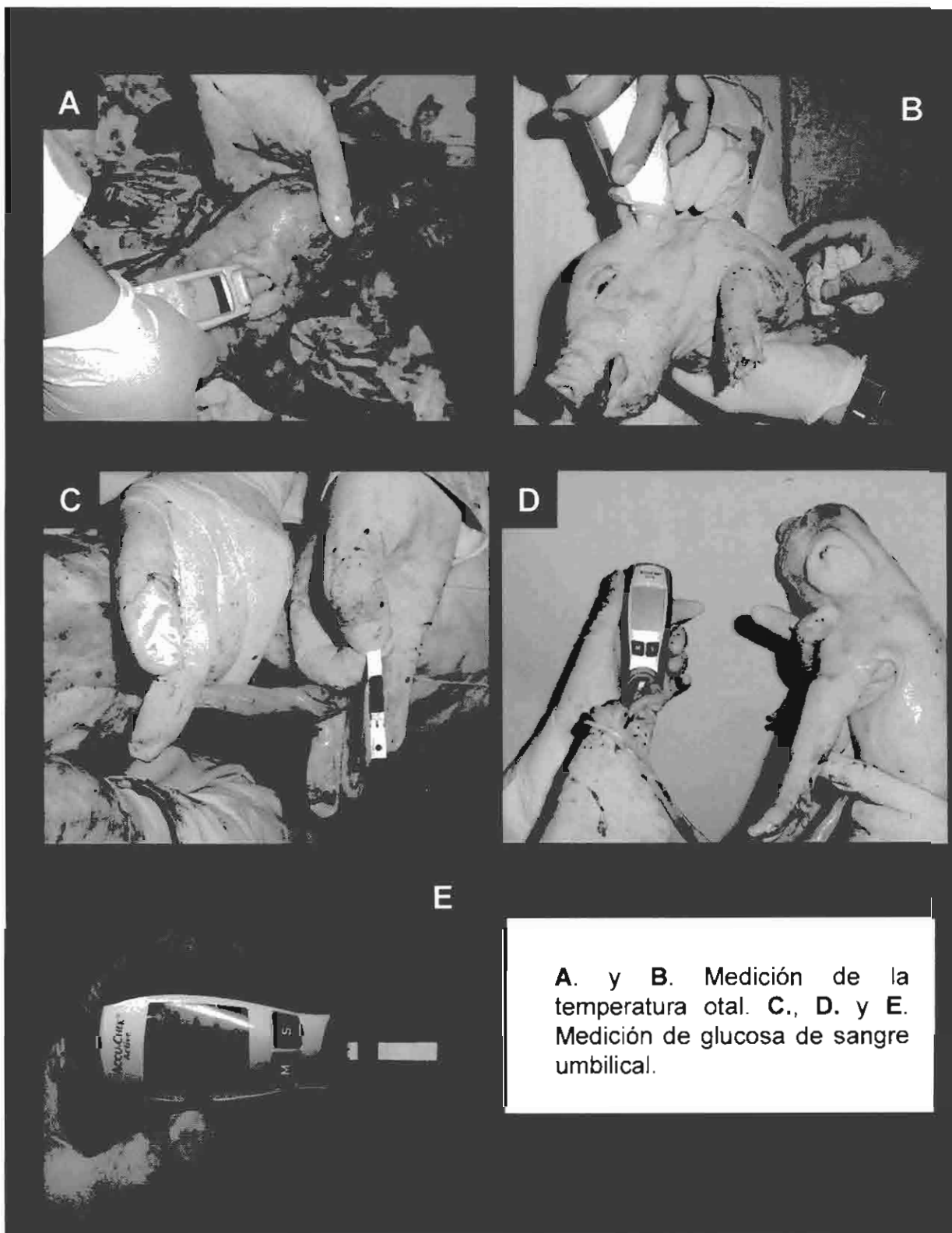
La temperatura corporal fue registrada en el primer minuto de vida del neonato. Ésta se tomó de forma instantánea (1 seg.) a través del termómetro otal ThermoScan Braun® (**Esquema 6**).

Para conocer los niveles de glucosa plasmática del recién nacido se tomó una gota de sangre umbilical de los neonatos en el primer minuto de vida y se realizó a través del glucómetro digital (Blood Glucose monitor) Acuu-CheK® Active Roche Diagnostics (GMBH, Mannheim, Germany)® (**Esquema 6**).

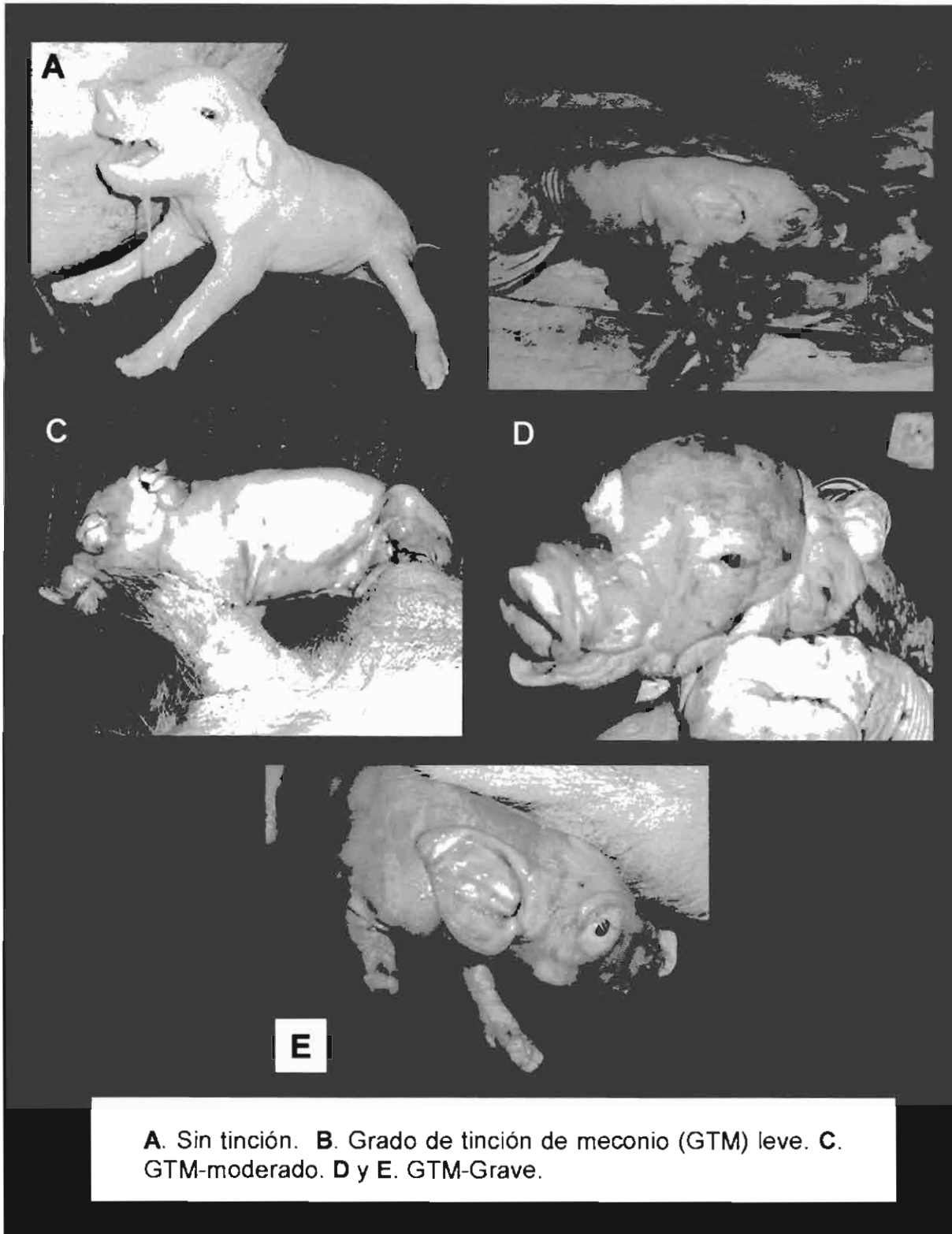
Estos dos últimos indicadores se midieron a partir del experimento 4 al 7.

Los lechones teñidos con meconio en piel se clasificaron de acuerdo a una escala basada en la concentración aparente de meconio. Los grados de tinción fueron: leve (cualquier indicio de meconio por mínimo que fuese y que no rebasara el 20% de la superficie corporal del neonato), moderado (tinción de meconio en piel que ocupa entre 21 y 60% de la superficie corporal) y grave (tinción de meconio en piel que ocupa más del 60% de la superficie corporal) (**Esquema 7**).

ESQUEMA 6. Registro de temperatura otal y medición de glucosa de sangre umbilical



ESQUEMA 7. Neonatos con diferentes grados de tinción de meconio (GTM) en piel.



6.6. Análisis estadísticos

Los resultados se presentan como medias, errores estándar y desviaciones estándar. Para evaluar el efecto de los tratamientos sobre los indicadores fetales *in utero* y post-natales se utilizó la prueba de análisis de varianza (ANDEVA) de una vía seguido por la prueba de Tukey a través del modelo lineal general (SAS, 1990) y de la prueba de Dunnett para comparar entre el control y cada grupo tratado. Para establecer las diferencias entre medias se utilizó la prueba de T de student. Para evaluar el efecto de los diferentes esquemas de tratamiento sobre las variables categóricas, se utilizó la prueba de χ^2 y Kruskal Wallis a través de un diseño completamente al azar. Para establecer el nivel de correlación entre variables se utilizó la Prueba de Pearson. El efecto del número de parto sobre los tratamientos se evaluó a través de ANDEVA de una vía.

VII. RESULTADOS

7.1. Experimento 1 (estudio preliminar)

La duración total del parto medida en minutos fue significativamente ($p < 0.01$) más larga para el grupo control, comparada con el grupo donde se utilizó oxitocina (G_1 , 209.9 min vs. G_2 , 150.5 min). Asimismo, el intervalo de expulsión entre lechones fue significativamente mayor ($p < 0.01$) en el grupo sin oxitocina (**Cuadro 9**).

La media del número de lechones nacidos muertos intraparto (MIP's) fue significativamente mayor ($p < 0.01$) en el G_2 tratado con oxitocina (**Cuadro 9**). Los resultados del monitoreo electrónico fetal intrauterino se muestran en el **Cuadro 10**. La frecuencia e intensidad de las contracciones uterinas fueron significativamente mayores en el G_2 respecto al G_1 . Mientras que la FCF fue menor en el G_2 al compararla con el control.

Los análisis señalan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$) entre los grupos 1 y 2 de acuerdo al grado de tinción de meconio en piel; se apreció claramente un número mayor de mortinatos intraparto teñidos con grado moderado y grave en el G_2 con respecto al G_1 (**Cuadro 11**).

En el **Cuadro 12** se observa que el número de MIP's con ausencia de FCF post-nacimiento, fue significativamente mayor en el G_2 , respecto del G_1 .

Del total de lechones nacidos vivos (982), 81 (8.2%) de ellos estuvo teñido con meconio, valor 2.4 veces mayor en el grupo tratado con oxitocina en comparación con el control (**Cuadro 13**).

Respecto a la frecuencia cardíaca fetal, se observó que los lechones tratados con oxitocina y que presentaron tinción de meconio en piel, tuvieron significativamente ($p < 0.01$) mayor bradicardia *in utero*, comparado con el grupo control (**Cuadro 14**).

En el **Cuadro 15** se observa que el periodo de latencia a ponerse de pie fue significativamente mayor ($p < 0.01$) en el grupo tratado con oxitocina comparado con el control. Asimismo, se encontró que el periodo de latencia a intento inspiratorio fue significativamente mayor en el grupo que recibió oxitocina ($p < 0.01$) (**Cuadro 16**).

Respecto a la vitalidad de los lechones, del total de lechones nacidos vivos (LNV) (81), el 29.16% (7) y 71.92% (41), de los G_1 y G_2 , respectivamente, presentaron bradicardia al nacimiento. Del mismo total de LNV, el 37.49% (9) y 80.69% (46) de los G_1 y G_2 , respectivamente, demoraron en inspirar más de 15 seg. al nacimiento, y el

29.57% (8) y 82.45% (47) de los G₁ y G₂, respectivamente, demoraron más de 1 min en ponerse de pie.

En el G₂, de los LNV-Teñidos (LNV-T) que presentaron bradicardia (41), 8 (19.51%), 11 (26.82) y 22 (53.65%), tuvieron grado de tinción ligero, moderado y severo, respectivamente. Mientras que en el G₁, de 7 neonatos con bradicardia, 2 (28.51%), 2 (28.51%) y 3 (42.85%) tuvieron grados de tinción ligero, moderado y severo, respectivamente.

En el tratamiento con oxitocina, 46 LNV-T demoraron más de 15 seg en intentar inspirar, correspondiendo 8 (17.39%), 13 (28.26%) y 25 (54.34%), para los grados de tinción ligero, moderado y severo, respectivamente. En tanto que en el grupo control, 9 lechones intentaron inspirar después de 15 seg., correspondiendo a 3 (33.3%), 2 (22.2%) y 4 (44.4%), respectivamente, para cada uno de los grados de tinción ya señalados.

En el G₂, el número de LNV-T que tardaron más de un minuto en ponerse de pie fueron 47, 6 (24%), 13 (27.6%) y 25 (53.19%), para los grados de tinción ligero, moderado y severo, respectivamente. Mientras que en el G₁, en total fueron 8, 2 (25%), 2 (25%) y 4 (50%), respectivamente para cada uno de los grados de tinción señalados.

Respecto al indicador de color de piel del lechón al nacimiento en nacidos teñidos con meconio, se observó que la frecuencia de palidez y cianosis de piel fue significativamente mayor ($p < 0.01$) en los lechones de cerdas que recibieron oxitocina comparados con el control (**Cuadro 17**).

En las Figuras 2 y 3 se muestran 2 ejemplos impresos de 6 min de monitoreo fetal y uterino con el CTG. Cada centímetro representa un minuto. En la escala superior se muestran la FCF y en la inferior la contracción miométrial en mm/Hg.

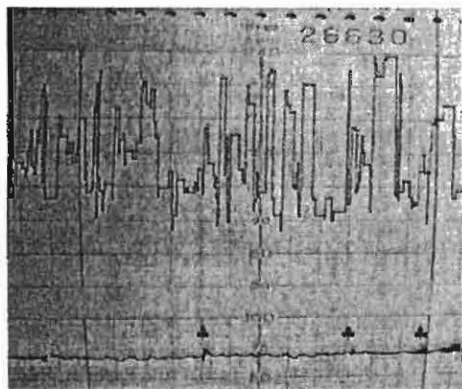


Fig. 2. Ejemplo del patrón cardiotocográfico en una cerda del grupo control. Se observan 3 contracciones marcadas con + con intensidad de 1 a 5 mm/Hg. y con una duración entre 6 y 12 seg. La FCF se mantiene estable descendiendo esporádicamente por debajo de 120 latidos por periodos menores a 3 seg.

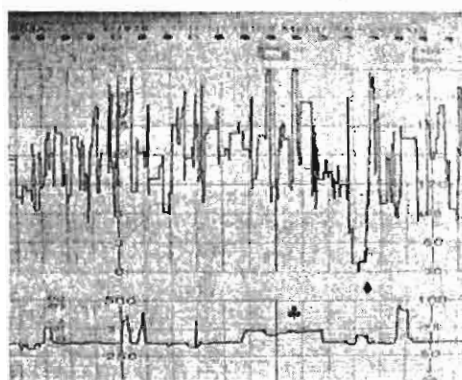


Fig. 3. Ejemplo del patrón cardiotocográfico en una cerda del grupo tratado con oxitocina. Se aprecian 7 contracciones con intensidades que varían de 5 a 25 mm/Hg., y con duraciones que van desde 1 a 6 seg. hasta más de un minuto. + Muestra la contracción número 5. La FCF durante esta contracción es estable. Sin embargo, en la contracción siguiente, se aprecia bradicardia y un descenso de la FCF hasta 30 latidos con una duración mayor a 40 seg. por lo que se aprecia un dips II (♦), indicativo de sufrimiento fetal agudo.

Respecto al monitoreo fetal, el promedio del número de contracciones en el G₂ fue significativamente ($p < 0.01$) superior en 13 contracciones con respecto al G₁. Asimismo, la contracción miométrial fue 2.4 veces más intensa ($p < 0.01$) en el G₂ comparada con el G₁.

El efecto de la variable número de parto no influyó significativamente ($p > 0.05$) sobre los indicadores neonatales.

Cuadro 9. Número de lechones nacidos vivos, nacidos muertos ante-parto (MAP's) e intraparto (MIP's), duración de la expulsión e intervalo entre lechones.

Indicadores	Grupo 1 n=60	Grupo 2 n=60
Lechones nacidos vivos	8.93±0.17 ^a	8.8±0.13 ^a
Nacidos Muertos Ante-parto (MAP's)	0.11±0.04 ^a	0.13±0.04 ^a
Nacidos Muertos Intra-parto (MIP's)	0.38±0.08 ^a	0.80±0.10 ^b
Duración de la expulsión (min)	209.91±3.45 ^a	150.58±9.46 ^b
Intervalo entre lechones (min.)	22.78±0.51 ^a	15.68±0.98 ^b

^{a,b} Diferentes literales expresan diferencias significativas ($p < 0.01$) entre grupos a la prueba de t de Student.
Media± Error estándar.

Cuadro 10. Monitoreo fetal intra-uterino, evaluado a través de los transductores fetal y uterino.

Indicadores	Grupo 1 n=60	Grupo 2 n=60
Número de contracciones	44.45±1.2 ^a	57.98±2.14 ^b
Intensidad de la contracción (mm/Hg)	5.5±0.26 ^a	13.21±0.37 ^b
Duración de la contracción (seg)	11.38±0.36 ^a	12.48±0.32 ^b
FCF-I durante la contracción	166.0±1.19 ^a	108.83±1.5 ^b
FCF-I durante la relajación	148.63±1.27 ^a	124.96±1.30 ^b
Desaceleraciones variables tardías de la FCF-I (dips II)	0.16±0.05 ^a	0.96±0.17 ^b

^{a,b} Diferentes literales expresan diferencias significativas ($p < 0.01$) entre grupos a la prueba de t de Student. FCF-I = Frecuencia cardiaca fetal intra-uterina.
Media± Error estándar.

Cuadro 11. Número y porcentaje de mortinatos intra-parto (MIP's) de acuerdo al grado de tinción en piel: leve, moderado y severo.

Indicadores Mortinatos Intra-parto	Grupo 1 n=60	Grupo 2 n=60
Total	23	48 *
Con grado de tinción Ligero	10 (43.4%)	7 (14.5%)*
Con grado de tinción Moderado	12 (52.1%)	18 (37.5%)*
Con grado de tinción severo	1 (4.3%)	23 (47.9%)*

* Diferencias estadísticas significativas ($p < 0.01$) a la prueba de X^2 .

Cuadro 12. Mortinatos intraparto, en el indicador frecuencia cardiaca fetal al nacimiento.

Calificación de la frecuencia cardiaca fetal al nacimiento	Grupo 1 n=60	Grupo 2 n=60
Ausente = 0	8 (34.7%)	41 (85.4%)*
< 120/min = 1	7 (30.4%)	7 (14.5%)
> 120/min = 2	8 (34.7%)	0 (0%)*

* Diferencias estadísticas significativas ($p < 0.01$) a la prueba de X^2 .

Cuadro 13. Lechones nacidos vivos no teñidos y teñidos con meconio en piel, de acuerdo al grado tinción: leve (GTL), moderado (GTM) y severo (GTS).

Indicadores	Grupo 1 n=60	Grupo 2 n=60
No teñidos	512	470
Teñidos	24	57
GTL	13 (54.1%)	15 (26.3%)*
GTM	6 (25.0%)	16 (28.0%)*
GTS	5 (20.8%)	26 (45.6%)*

* Diferencias estadísticas significativas ($p < 0.05$) a la prueba de X^2 .

Cuadro 14. Lechones nacidos vivos teñidos con meconio en piel, de acuerdo a la escala de calificación de la frecuencia cardiaca fetal.

Calificación de la frecuencia cardiaca fetal	Grupo 1 n=60	Grupo 2 n=60
Ausente = 0	0 (0%)	0 (0%)
< 120/min = 1	7 (29.1%)	41 (71.9%)*
> 120/min = 2	17 (70.8%)	16 (28.0%)*

* Diferencias estadísticas significativas ($p < 0.01$) a la prueba de X^2 .

Cuadro 15. Número y porcentaje de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador latencia a ponerse de pie.

Calificación de la latencia a ponerse de pie	Grupo 1 n=60	Grupo 2 n=60
Más de 5 min = 0	1 (0.4%)	24 (42.1%)*
1 a 5 min = 1	7 (29.1%)	23 (40.3%)*
< a 1 min = 2	16 (66.6%)	10 (17.5%)*

* Diferencias estadísticas significativas ($p < 0.01$) a la prueba de X^2 .

Cuadro 16. Lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador latencia a intento de inspiración.

Calificación de la latencia a intento de inspiración	Grupo 1 n=60	Grupo 2 n=60
Más de 1 min = 0	2 (8.3%)	22 (38.5%)*
Entre 15 seg y 1 min = 1	7 (29.1%)	24 (42.1%)*
Antes de 15 seg = 2	15 (62.5%)	11 (19.3%)*

* Diferencias estadísticas significativas ($p < 0.01$) a la prueba de X^2 .

Cuadro 17. Lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador color en piel.

Calificación del color en piel	Grupo 1 n=60	Grupo 2 n=60
Pálido = 0	1 (4.1%)	14 (24.5%)*
Cianótico = 1	5 (20.8%)	35 (61.4%)*
Rosado = 2	18 (75.0%)	8 (14.0%)*

* Diferencias estadísticas significativas ($p < 0.01$) a la prueba de X^2 .

RESULTADOS

7.2. Experimento 2 (Efecto de la vía de administración en jaula)

Los indicadores neonatales evaluados se observan en el **Cuadro 18**. El análisis muestra un mayor número de muertos intraparto en forma significativa ($p < 0.05$) para los grupos G_2 , G_4 y G_6 , tratados con oxitocina, respecto a los grupos control (G_1 , G_3 y G_5). Entre los grupos tratados con oxitocina el mayor número de MIP's se presentó en forma significativa ($p < 0.05$) en las vías intravulvar y endovenosa (EV). En la vía intramuscular el porcentaje de MIP's se redujo en un 28.8% con respecto de las otras 2 vías de administración. Cabe señalar que también hubo diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los grupos control; es decir, la vía de administración (VA) *per se* influyó sobre el número de muertos intraparto.

Respecto a la duración de la expulsión de los productos, en el **Cuadro 18** se observa que dentro de los grupos tratados con oxitocina (G_2 , G_4 y G_6), interesantemente en el grupo al que se le administró oxitocina por la vía EV, se incrementó el periodo de expulsión 52 min ($p < 0.05$), con respecto a las otras dos vías. Esta misma tendencia se observó en los grupos controles (G_1 , G_3 y G_5), en donde las cerdas a las que se les administró solución salina por la vía EV fueron las que más demoraron en parir.

El intervalo de expulsión entre lechones fue significativamente menor en los grupos tratados con oxitocina, respecto a los grupos control (**Cuadro 18**). Los intervalos entre lechones no fueron significativamente diferentes para las hembras de los grupos tratados con oxitocina por las vías intramuscular e intravulvar. Sin embargo, el intervalo de expulsión fue significativamente mayor en las hembras tratadas con oxitocina por vía endovenosa.

La VA que presentó mayor número de neonatos con distrés intrauterino ($p < 0.05$) comparada con su respectivo control e interpretada a través de los dips II, fue la endovenosa, como se muestra en la **Fig. 4**; sin embargo, no se observaron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre los grupos tratados con oxitocina.

Los indicadores uterinos evaluados se observan en el **Cuadro 19**. Los resultados muestran un incremento estadístico significativo ($p < 0.05$) en el número de contracciones uterinas durante el parto en los grupos tratados con oxitocina, comparados con los grupos control. Así mismo, la intensidad de la contracción fue

significativamente mayor ($p < 0.05$) en los grupos tratados con la hormona, respecto a los grupos control.

Cuadro 18. Tamaño de la camada, nacidos muertos intraparto (MIP's), duración del parto e intervalo entre lechones.

Indicadores	Intramuscular		Intravulvar		Intravenosa	
	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	G ₅	G ₆
	Control N=50	Oxitocina n=50	Control N=50	Oxitocina n=50	Control n=50	Oxitocina n=50
Tamaño de la camada	9.3 ± 0.1a	9.9 ± 0.2b	9.7 ± 0.1c	9.7 ± 0.1d	9.4 ± 0.1e	9.6 ± 0.1f
MIP's	0.5 ± 0.1a	0.6 ± 0.1b	0.4 ± 0.0c	0.9 ± 0.1d	0.4 ± 0.0ec	0.8 ± 0.1f
Duración de la expulsión (min)	212.1 ± 2.0a	137.2.9b	211.0 ± 1.9c	135.4 ± 3.9db	225.8 ± 3.7e	187.3 ± 8.4f
Intervalo entre lechones (min)	23.1 ± 0.4a	13.8 ± 0.3b	21.8 ± 0.3c	13.9 ± 0.3db	24.6 ± 0.7ea	19.3 ± 0.7f

a,b,c,d,e,f Diferentes literales expresan diferencias significativas ($p < 0.01$) entre grupos a la prueba de ANDEVA.
Media ± Error estándar

Cuadro 19. Media y error estándar del monitoreo fetal intra-uterino, evaluado a través de los transductores fetal y uterino.

Indicadores	Intramuscular		Intravulvar		Intravenosa	
	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	G ₅	G ₆
	Control N=50	Oxitocina n=50	Control N=50	Oxitocina n=50	Control n=50	Oxitocina n=50
Número de contracciones	39.5 ± 0.7a	56.7 ± 1.0b	41.4 ± 0.5c	57.1 ± 0.8db	41.6 ± 0.4ec	52.5 ± 3fbd
Intensidad de la contracción (mm/Hg)	7.2 ± 0.2a	15.0 ± 0.4b	7.3 ± 0.2ca	15.1 ± 0.2d	6.8 ± 0.2ea	14.2 ± 0.3f

a,b,c,d,e,f Diferentes literales entre columnas expresan diferencias significativas ($p < 0.01$) entre grupos a la prueba de ANDEVA.
Media ± Error estándar

Respecto al número de contracciones en los grupos tratados con oxitocina (G₂, G₄ y G₆), no se observaron diferencias significativas entre ellos, siendo las medias aritméticas muy similares. Sin embargo, para interpretar adecuadamente este indicador es necesario señalar cómo se distribuyeron las contracciones uterinas durante el parto, ya que la media del número de contracciones puede confundirnos. El promedio de tiempo-respuesta de la oxitocina para las vías intramuscular, intravulvar y endovenosa fue 31.36, 19.58 y 9.34 min, respectivamente. Esto significa que el número de contracciones para las VA endovenosa e intravulvar ocurren en un lapso de tiempo más corto, respecto a la vía intramuscular.

Respecto a la media de la intensidad de la contracción uterina para los grupos tratados con oxitocina (G_2 , G_4 y G_6) es significativamente mayor ($P < 0.05$) que para las cerdas de los grupos control (G_1 , G_3 y G_5). A pesar de que existen diferencias significativas entre los grupos tratados con oxitocina, la media es muy parecida (**Fig. 5**). En cuanto a la duración de la contracción, en la **Figura 5** se aprecia que casi se duplica el tiempo ($p < 0.01$) entre los grupos tratados con oxitocina respecto de los grupos control, independientemente de la vía de administración.

En el **Cuadro 20** se observa el número y porcentaje de MIP's de acuerdo a su grado de tinción con meconio en piel. El número de MIP's teñidos de meconio fue significativamente menor ($p < 0.01$) en la VA intramuscular (G_2), respecto a la intravulvar (G_4) y endovenosa (G_6). En este cuadro destaca el número elevado de MIP's ($p < 0.05$) con grado de tinción severo en los grupos de cerdas tratadas con oxitocina, respecto de sus controles.

Las vías de administración en donde se aprecia una mayor tendencia a presentar mortinatos teñidos de meconio en piel, fueron la intravulvar y endovenosa.

La única vía de administración en la que se presentó atonía uterina y distocia fue en la endovenosa en 8 cerdas, representando el 16% de las cerdas.

Cuadro 20. Número de mortinatos intraparto (MIP's) de acuerdo al grado de tinción en piel: leve (GTL), moderado (GTM) y severo (GTS).

Vías de admón. Indicadores	Intramuscular		Intravulvar		Intravenosa	
	G ₁ Control N=50	G ₂ Oxitocina n=50	G ₃ Control n=50	G ₄ Oxitocina n=50	G ₅ Control n=50	G ₆ Oxitocina n=50
Total de MIP's	18	32*	24	46*	21	47*
MIP's GTL	14	1*	15	2*	10	3*
MIP's GTM	4	8	7	12	8	8
MIP's GTS	0	23*	2	32*	3	36*

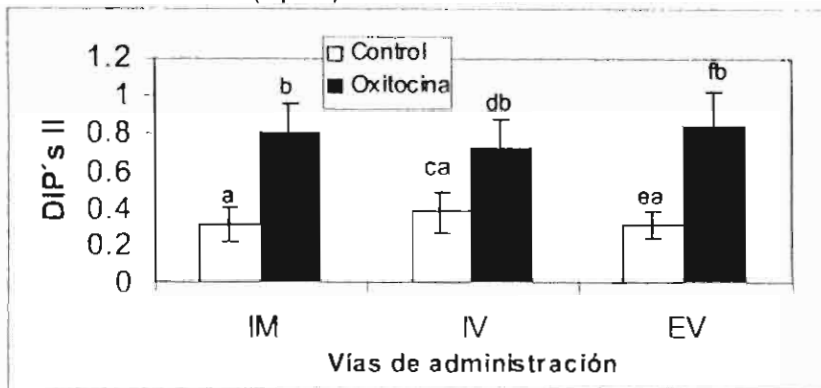
* Diferencias estadísticas significativas ($p < 0.01$) a la prueba de χ^2 .

En la **Figura 6** se aprecia que el número de MIP's con cordones umbilicales (CU) rotos es significativamente mayor ($p < 0.01$) en los grupos tratados con oxitocina (G₂, G₄ y G₆), respecto a los grupos control. En los grupos tratados con la hormona, el menor número de MIP's con cordón umbilical roto se presentó en el grupo de hembras a las que se les aplicó oxitocina por vía IM.

El total de lechones nacidos vivos fue de 2,671, de los cuales el 7.6% (203 neonatos) se presentaron teñidos y el 92.4% (2,468 neonatos) fueron no teñidos, independientemente del tratamiento.

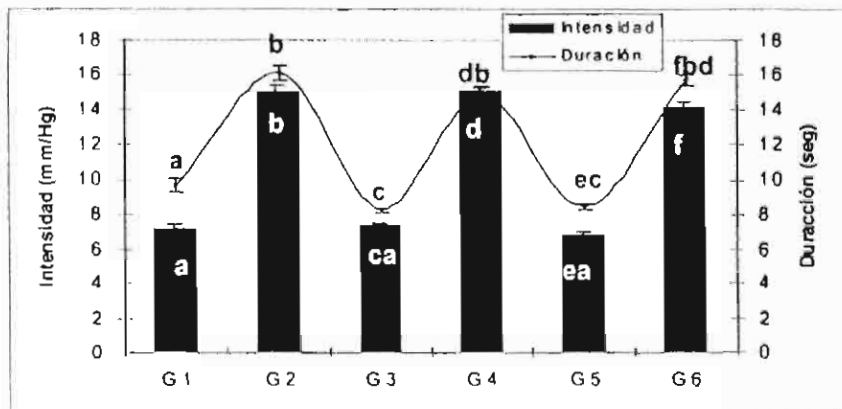
En el **Cuadro 21** se observa que el número de lechones nacidos vivos teñidos es significativamente ($p < 0.01$) mayor en los grupos tratados con oxitocina (G₂, G₄ y G₆), respecto de los grupos control (G₁, G₃ y G₅). Se observa también que no existieron diferencias significativas entre las diferentes vías de administración de oxitocina comparadas entre sí, respecto al número de LNV teñidos. Otro aspecto a destacar en este cuadro es el mayor número de LNV con grado de tinción severo ($p < 0.01$) en los grupos tratados con oxitocina, comparado con los grupos control.

Fig. 4. Media y error estándar de las desaceleraciones tardías de la FCF (dips II).



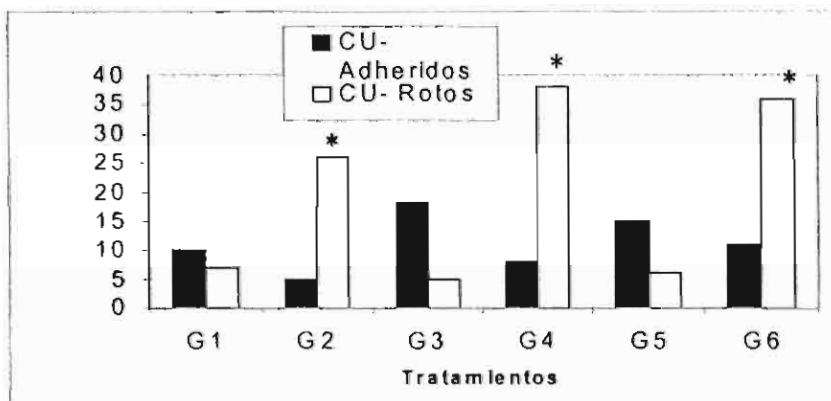
^{a,b,c} Diferentes literales entre barras señalan diferencias estadísticas significativas ($p < 0.01$) a la prueba ANDEVA.

Figura 5. Media y error estándar de la intensidad de la contracción por diferente vía de administración y su relación con la duración (seg).



^{a,b,c} Diferentes literales entre barras señalan diferencias estadísticas significativas ($p < 0.01$) a la prueba ANDEVA.

Figura 6. Número de mortinatos intra-parto, que nacieron con el cordón umbilical (CU) adherido o roto.



* Diferencias estadísticas significativas ($p < 0.01$) a la prueba de X^2 , respecto a su grupo control.

Cuadro 21. Número de lechones nacidos vivos no teñidos y teñidos con meconio en piel, de acuerdo al grado tinción: leve (GTL), moderado (GTM) y severo (GTS).

Vías de admón. Indicadores	Intramuscular		Intravulvar		Intravenosa	
	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	G ₅	G ₆
	Control n=50	Oxitocina n=50	Control n=50	Oxitocina n=50	Control n=50	Oxitocina n=50
No teñidos	420	416	431	393	425	383
Teñidos :	21	46*	24	45*	19	48*
GTL	17	7	19	1	15	4
GTM	3	6	3	6	3	7
GTS	1	33*	2	38*	1	37*

* Diferencias estadísticas significativas ($p < 0.05$) a la prueba de X^2 .

En el **Cuadro 22** se observa el número de LNV teñidos de meconio en piel de acuerdo a la escala de calificación de la FC. Resulta interesante observar cómo se incrementa drásticamente ($p < 0.01$) el número de LNV-Teñidos con bradicardia (calificación =0) en los grupos tratados con oxitocina (G₂, G₄ y G₆), respecto a los grupos control (G₁, G₃ y G₅). También se aprecia que no existieron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre los grupos de administración de oxitocina, respecto al número de LNV teñidos que presentaron bradicardia.

Cuadro 22. Número de lechones nacidos vivos teñidos con meconio en piel, de acuerdo a la escala de calificación de la frecuencia cardiaca.

Vía de admón. Calificación de la frecuencia cardiaca fetal	Intramuscular		Intravulvar		Intravenosa	
	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	G ₅	G ₆
	Control N=50	Oxitocina n=50	Control N=50	Oxitocina n=50	Control n=50	Oxitocina n=50
< 120/min = 0	1	31*	2	28*	3	33*
> 160/min = 1	2	11	4	12*	6	11
Entre 120 y 160 = 2	18	4*	18	5*	10	4*

* Diferencias estadísticas significativas ($p < 0.01$) a la prueba de X^2 .

En el **Cuadro 23** se observa el número de LNV teñidos de meconio en piel, de acuerdo a la escala de calificación del indicador latencia a ponerse de pie. Se aprecia que el número de LNV-T en la calificación= 0 (tardaron más de 5 min en ponerse de pie), es significativamente mayor ($p < 0.01$) en los grupos tratados con oxitocina, respecto de los grupos control. Sin embargo, se observa que no existieron diferencias

significativas ($p > 0.05$) entre las diferentes vías de administración en las que se aplicó oxitocina en ninguna de las tres escalas de calificación.

Cuadro 23. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador latencia a ponerse de pie.

Vía de admón.	Intramuscular		Intravulvar		Intravenosa	
	G ₁ Control n=50	G ₂ Oxitocina n=50	G ₃ Control n=50	G ₄ Oxitocina N=50	G ₅ Control n=50	G ₆ Oxitocina n=50
Más de 5 min = 0	2	29*	2	31*	2	33*
1 a 5 min = 1	7	11	7	10	5	10
< a 1 min = 2	12	6	15	4	12	5

* Diferencias estadísticas significativas ($p < 0.01$) a la prueba de χ^2 .

En el **Cuadro 24** se observa el número de LNV teñidos de meconio en piel, de acuerdo a la escala de calificación del indicador latencia a intento de inspiración. En este cuadro es importante destacar que existe un incremento significativo ($p < 0.01$) en el número de LNV-Teñidos que demoraron más de 1 min en intentar inspirar a partir de su expulsión (calificación = 0) en los grupos tratados con oxitocina, respecto de los grupos control.

Cuadro 24. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador latencia a intento de inspiración.

Vía de admón.	Intramuscular		Intravulvar		Intravenosa	
	G ₁ Control n=50	G ₂ Oxitocina n=50	G ₃ Control n=50	G ₄ Oxitocina n=50	G ₅ Control n=50	G ₆ Oxitocina n=50
Más de 1 min = 0	1	25*	2	27*	2	32*
Entre 15 seg y 1 min = 1	6	12*	9	11	4	13*
Antes de 15 seg = 2	14	9	13	7	13	3*

* Diferencias estadísticas significativas ($p < 0.01$) a la prueba de χ^2 .

Respecto al indicador de color en el hocico de los LNV teñidos con meconio (**Cuadro 25**), se observó que la frecuencia de palidez y cianosis fue significativamente mayor ($p < 0.01$) en los grupos tratados con oxitocina (G₂, G₄ y G₆), comparados con los grupos control (G₁, G₃ y G₅). Se observó también que existen diferencias significativas ($p < 0.01$) entre las diferentes vías de administración en las que se aplicó la oxitocina,

Respecto al color cianótico en el hocico de los LNV-T, con el menor número de éstos en la vía intramuscular y el mayor en la vía endovenosa.

Cuadro 25. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador color en piel.

Vía de admón. Calificación del color en piel	Intramuscular		Intravulvar		Intravenosa	
	G ₁ Control n=50	G ₂ Oxitocina n=50	G ₃ Control n=50	G ₄ Oxitocina n=50	G ₅ Control n=50	G ₆ Oxitocina n=50
Álido = 0	2	27*	4	21*	2	12*
Cianótico = 1	5	17*	11	23*	6	32*
Osado = 2	14	2*	9	1*	11	4*

Diferencias estadísticas significativas ($p < 0.01$) a la prueba de χ^2 .

En el **Cuadro 26** se observa una disminución del pH en forma significativa ($p < 0.05$) en los LNV no teñidos de las hembras de los grupos tratados con oxitocina por vía intravulvar y endovenosa. Otro aspecto importante a destacar en este cuadro es el mayor número de LNV no teñidos con CU-roto en las hembras de los grupos tratados con la hormona.

Cuadro 26. Promedio del pH, cordones umbilicales (CU) adheridos y rotos de los lechones nacidos vivos no teñidos.

Indicador	Intramuscular		Intravulvar		Intravenosa	
	G ₁ Control n=420	G ₂ Oxitocina n=416	G ₃ Control n=431	G ₄ Oxitocina n=393	G ₅ Control n=425	G ₆ Oxitocina n=383
pH	7.46a	7.43a	7.44a	7.39b	7.42a	7.36c
CU-adherido	0.90a	0.86a	0.90a	0.78b	0.91a	0.77b
CU-roto	0.097a	0.14b	0.093a	0.22b	0.091a	0.23b

^a Diferentes literales entre columnas expresan diferencias significativas ($p < 0.01$) entre grupos a la prueba de ANDEVA.

Respecto a los lechones nacidos vivos teñidos con meconio, en el **Cuadro 27** se observa que el pH fue significativamente menor sólo en el grupo tratado con oxitocina, respecto a su control por vía IM; sin embargo, no se encontraron diferencias entre grupos tratados con oxitocina. Así mismo, es significativamente mayor ($p < 0.05$) el número de cordones umbilicales rotos en los grupos tratados con oxitocina. Respecto a

la media de cordones umbilicales adheridos y rotos, no se observaron diferencias significativas entre las diferentes vías de administración de oxitocina.

Cuadro 27. Media del pH, cordones umbilicales (CU) adheridos y rotos de los lechones nacidos vivos teñidos.

Vía de admón.	Intramuscular		Intravulvar		Intravenosa	
Indicador	G ₁ Control n=21	G ₂ Oxitocina n=46	G ₃ Control n=24	G ₄ Oxitocina n=45	G ₅ Control n=19	G ₆ Oxitocina n=48
pH	7.50a	7.30b	7.21b	7.23b	7.22b	7.23b
CU-adherido	0.86a	0.37b	0.79a	0.11b	0.68a	0.10b
CU-roto	0.14a	0.63b	0.21a	0.89b	0.32a	0.90b

^{a,b} Diferentes literales entre columnas expresan diferencias significativas ($p < 0.01$) entre grupos a la prueba de ANDEVA.

RESULTADOS

7.3. Experimento 3 (Efecto de la vía de administración en corral)

Los indicadores productivos analizados se observan en el **Cuadro 28**. El análisis muestra un mayor número de muertos intraparto para los grupos G₂, G₄ y G₆, tratados con oxitocina, respecto a los grupos control (G₁, G₃ y G₅). Entre los grupos tratados con oxitocina, el mayor número de MIP's se presentó en forma significativa ($p < 0.01$) en las vías intravulvar e intravenosa (IV), mientras que en la vía intramuscular el porcentaje de MIP's se redujo en un 35% con respecto a la vía intravulvar.

Respecto a la duración de la expulsión de los productos, en el **Cuadro 28** se observa que dentro de los grupos tratados con oxitocina, interesadamente en el grupo al que se le administró por la vía IV, se incrementó significativamente ($p < 0.01$) la duración del parto 35 min, respecto a la vía intravulvar y 42 min respecto a la vía intramuscular.

El intervalo de expulsión entre lechones fue significativamente menor ($p < 0.01$) en los grupos tratados con oxitocina, respecto a los grupos control. El intervalo de expulsión fue significativamente mayor ($p < 0.01$) para las hembras tratadas con oxitocina por vía endovenosa, comparado con las otras dos vías.

En el número de lechones nacidos vivos y en el tamaño de la camada no se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) respecto a las diferentes vías de administración de oxitocina.

En el **Cuadro 29** se muestran los indicadores del monitoreo uterino y fetal electrónico. Las vías de administración que presentaron mayor número de neonatos con distrés intrauterino ($p < 0.05$), comparadas con su respectivo control e interpretada a través de los dips II, fueron la endovenosa y la intramuscular. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre los grupos tratados con oxitocina.

Los resultados del **Cuadro 29** muestran un incremento significativo ($p < 0.05$) en el número de contracciones uterinas durante el parto en los grupos tratados con oxitocina comparados con los grupos control. Así mismo, la intensidad de la contracción fue significativamente mayor ($p < 0.01$) en los grupos tratados con oxitocina respecto a los grupos control.

Cuadro 28. Media y error estándar de indicadores productivos de acuerdo a la vía de administración de la oxitocina.

Vía de admón	Intramuscular		Intravulvar		Intravenosa	
	G ₁ Control n=40	G ₂ Oxitocina n=40	G ₃ Control n=40	G ₄ Oxitocina n=40	G ₅ Control n=40	G ₆ Oxitocina n=40
Tamaño de la camada	9.63±0.20	10.0±0.25	9.85±0.15	9.80±0.21	9.23±0.19	9.48±0.08
LNV	8.95±0.17	9.28±0.20	9.23±0.14	8.78±0.16	8.73±0.16	8.63±0.06
MIP's	0.40±0.08a	0.59±0.14ab	0.48±0.10ab	0.93±0.02b	0.35±0.07a	0.65±0.00ab
Duración de la expulsión (min)	213.53±2.35 ac	132.45±3.31 1b	209.88±1.28a	138.18±4.84b	228.08±3.38a	174.7±1.17c
Intervalo entre lechones (min)	22.58±0.58a	13.41±0.33b	18.5±0.31a	14.06±0.45b	22.24±0.80c	18.57±0.94d

^{a,b,c} Diferentes literales expresan diferencias significativas ($p < 0.01$) entre grupos a la prueba de ANDEVA. LNV: Lechones nacidos vivos. MIP's: Muertos intraparto.

Cuadro 29. Media y error estándar del monitoreo fetal intra-uterino y de la actividad miométrial evaluada a través de los transductores fetal y uterino.

Vía de admón.	Intramuscular		Intravulvar		Intravenosa	
	G ₁ Control n=50	G ₂ Oxitocina n=50	G ₃ Control n=50	G ₄ Oxitocina n=50	G ₅ Control n=50	G ₆ Oxitocina n=50
Número de contracciones	34.35±0.94a	51.23±1.95bc	39.9±1.04 ^a	56.53±1.43c	46.85±0.61 a	46.85±0.45b
Intensidad de la contracción (mm/Hg)	7.98±0.94a	14.08±0.49bc	7.85±0.26 ^a	14.78±0.39c	7.50±0.33a	12.93±0.45b
Duración de la contracción (seg.)	9.82±0.39a	14.36±0.65b	8.50±0.23ac	12.85±0.57b	8.30±0.22a	14.68±0.11c
Dips II	0.28±0.08	0.70±0.15	0.43±0.12	0.65±0.15	0.38±0.08	0.70±0.05
Tiempo de acción (min)	0.0	27.68±0.92a	0.0	20.53±0.43b	0.0	10.45±0.07c

^{a,b,c} Diferentes literales entre columnas expresan diferencias significativas ($p < 0.01$) entre grupos a la prueba de ANDEVA

Respecto al número de contracciones en los grupos tratados con oxitocina (G_2 , G_4 y G_6), no se observaron diferencias significativas entre ellos y las medias aritméticas son muy similares. Sin embargo, para interpretar adecuadamente este indicador es necesario señalar cómo se distribuyeron las contracciones uterinas durante el parto, ya que la media del número de contracciones puede confundirnos. El promedio de acción de la oxitocina fue significativamente diferente ($p < 0.01$) para las vías intramuscular, intravulvar y endovenosa: 27.68, 20.53 y 10.45 min, respectivamente. Esto significa que el número de contracciones para las VA endovenosa e intravulvar ocurren en un lapso de tiempo más corto, respecto a la vía intramuscular.

La intensidad de la contracción uterina en los grupos tratados con oxitocina (G_2 , G_4 y G_6) resultó significativamente diferente ($p < 0.05$), en comparación con las cerdas de los grupos control (G_1 , G_3 y G_5). A pesar de que existen diferencias significativas entre las diferentes vías de aplicación de oxitocina, los valores fueron muy parecidos.

En el **Cuadro 30** se muestra el número de MIP's de acuerdo a su grado de tinción con meconio en piel. El número de MIP's teñidos de meconio fue significativamente menor ($p < 0.01$) en la VA intramuscular (G_2), respecto a la vía intravulvar (G_4). En este cuadro destaca el número elevado de MIP's ($p < 0.05$) con grado de tinción severo en los grupos de cerdas tratadas con oxitocina, respecto de sus grupos control. La vía de administración en donde se apreció una mayor tendencia a presentar mortinatos teñidos de meconio en piel fue la intravulvar.

El total de nacidos vivos fue 2,143, de los cuales el 7.23% (155 neonatos) presentaron tinción de meconio y el 92.76% (1,988 neonatos) fueron no teñidos, independientemente del tratamiento.

En el **Cuadro 31** se observa que el número de lechones nacidos vivos teñidos es significativamente ($p < 0.05$) diferente en los grupos tratados con oxitocina, respecto de los grupos control. Se observa también que no existieron diferencias significativas entre las diferentes vías de administración de oxitocina comparadas entre sí, respecto al número de LNV teñidos. Otro aspecto a destacar es el mayor número de LNV con grado de tinción severo ($p < 0.05$) en los grupos tratados con oxitocina, en comparación con los grupos control.

En el **Cuadro 32** se observa el número de LNV teñidos de meconio en piel de acuerdo a la escala de calificación de la FC. Es interesante observar cómo se

incrementa drásticamente ($p < 0.01$) el número de LNV-T con bradicardia (calificación = 0) en los grupos tratados con oxitocina (G_2 , G_4 y G_6), respecto de los grupos control (G_1 , G_3 y G_5). También se aprecia un incremento significativo ($p < 0.05$) en el número de LNV-T que presentaron bradicardia en la vía endovenosa.

En el **Cuadro 33** se observa el número de LNV teñidos de meconio en piel, de acuerdo a la escala de calificación del indicador latencia a ponerse de pie. Se aprecia que el número de LNV-T en la calificación = 0 (tardaron más de 5 min en ponerse de pie) es significativamente mayor ($p < 0.01$) en los grupos tratados con oxitocina, respecto de los grupos control. Sin embargo, no existieron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre las diferentes vías de administración en las que se aplicó oxitocina en ninguna de las tres escalas empleadas en el estudio.

En el **Cuadro 34** se observa el número de LNV teñidos de meconio en piel, de acuerdo a la escala de calificación del indicador latencia a intento de inspiración. En este cuadro es importante destacar que existe un incremento significativo ($p < 0.01$) en el número de LNV-T que demoraron más de 1 min en intentar inspirar a partir de su expulsión (calificación = 0) en los grupos tratados con oxitocina, respecto de los grupos control. Sin embargo, no existe diferencia significativa en el número LNV-T de acuerdo a la VA utilizada.

Respecto al indicador de color en el hocico de los LNV teñidos con meconio (**Cuadro 35**), se observó que la frecuencia de palidez y cianosis fue significativamente mayor ($p < 0.01$) en los grupos tratados con oxitocina, comparados con los grupos control.

La aplicación de oxitocina por vía intravenosa duplicó el número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio con coloración cianótica en piel respecto de las otras vías tratadas con la hormona.

Cuadro 30. Número de mortinatos intraparto (MIP's) teñidos de acuerdo al grado de tinción en piel: leve (GTL), moderado (GTM) y severo (GTS).

Vía de admón. Indicadores	Intramuscular		Intravulvar		Intravenosa	
	G ₁ Control n=40	G ₂ Oxitocina n=40	G ₃ Control n=40	G ₄ Oxitocina n=40	G ₅ Control n=40	G ₆ Oxitocina n=40
Total de MIP's	16	24*	19	37*	14	26*
MIP's GTL	12	1*	12	2*	8	2*
MIP's GTM	4	7	5	9	5	3
MIP's GTS	0	16*	2	26*	1	21*

* Diferencias estadísticas significativas respecto de su control ($p < 0.05$) a la prueba de X^2 .

Cuadro 31. Número de lechones nacidos vivos no teñidos y teñidos con meconio en piel, de acuerdo al grado tinción: leve (GTL), moderado (GTM) y severo (GTS).

Vía de admón. Indicadores	Intramuscular		Intravulvar		Intravenosa	
	G ₁ Control n=40	G ₂ Oxitocina n=40	G ₃ Control n=40	G ₄ Oxitocina n=40	G ₅ Control n=40	G ₆ Oxitocina n=40
No teñidos	339	331	350	324	336	308
Teñidos :	21	32*NS	20	30*NS	14	38*NS
GTL	13	10	16	1*	13	3*
GTM	4	2	3	6	2	6
GTS	1	28* NS	1	24* NS	0	29* NS

* Diferencias estadísticas significativas respecto de su control ($p < 0.05$) a la prueba de X^2 .

NS= No significativo ($p > 0.05$), entre grupos tratados con oxitocina. Prueba de Kruskal-Wallis.

Cuadro 32. Número de lechones nacidos vivos teñidos con meconio en piel, de acuerdo a la escala de calificación de la frecuencia cardíaca.

Vía de admón. Calificación de la frecuencia cardíaca fetal	Intramuscular		Intravulvar		Intravenosa	
	G ₁ Control N=50	G ₂ Oxitocina n=50	G ₃ Control n=50	G ₄ Oxitocina n=50	G ₅ Control n=50	G ₆ Oxitocina N=50
< 120/min = 0	1	22*	1	19*	2	27*
> 160/min = 1	3	7	3	9	5	8
Entre 120 y 160 = 2	17	3*	16	2*	7	3*

* Diferencias estadísticas significativas respecto de su control ($p < 0.05$) a la prueba de X^2 .

Cuadro 33. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador latencia a ponerse de pie.

Vía de admón.	Intramuscular		Intravulvar		Intravenosa	
	G ₁ Control n=50	G ₂ Oxitocina n=50	G ₃ Control n=50	G ₄ Oxitocina N=50	G ₅ Control n=50	G ₆ Oxitocina n=50
Más de 5 min = 0	2	27*	1	24*	1	25*
1 a 5 min = 1	6	3	7	6	4	9
< a 1 min = 2	12	2*	12	0*	9	4*

* Diferencias estadísticas significativas respecto de su control ($p < 0.05$) a la prueba de X^2 .

Cuadro 34. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador latencia a intento de inspiración.

Vía de admón.	Intramuscular		Intravulvar		Intravenosa	
	G ₁ Control n=50	G ₂ Oxitocina n=50	G ₃ Control n=50	G ₄ Oxitocina n=50	G ₅ Control n=50	G ₆ Oxitocina n=50
Más de 1 min = 0	1	19*	1	21*	1	26*
Entre 15 seg y 1 min = 1	6	9	9	8	3	10
Antes de 15 seg. = 2	14	4*	10	1*	10	2*

* Diferencias estadísticas significativas respecto de su control ($p < 0.01$) a la prueba de X^2 .

Cuadro 35. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador color en hocico.

Vía de admón.	Intramuscular		Intravulvar		Intravenosa	
	G ₁ Control n=50	G ₂ Oxitocina n=50	G ₃ Control n=50	G ₄ Oxitocina n=50	G ₅ Control n=50	G ₆ Oxitocina n=50
Pálido = 0	3	20*	2	18*	2	11*
Cianótico = 1	6	12	10	12	4	24
Rosado = 2	12	0*	8	0*	8	3*

* Diferencias estadísticas significativas respecto de su control ($p < 0.01$) a la prueba de X^2 .

RESULTADOS

7.4. Experimento 4 (Estudio dosis-respuesta en jaula)

En el **Cuadro 36** se observan los indicadores del monitoreo uterino y fetal electrónico evaluados en este experimento. Los resultados muestran un incremento significativo ($p < 0.01$) en el número de contracciones uterinas durante el parto en los grupos tratados con oxitocina a dosis alta y media, comparados con el grupo oxitocina dosis baja y el control. Así mismo, la intensidad de la contracción fue significativamente mayor ($p < 0.01$) en los grupos tratados con oxitocina comparados con el grupo control. Cabe señalar que la intensidad de la contracción se incrementó significativamente ($p < 0.01$) conforme se incrementó la dosis de oxitocina empleada.

Las dosis administradas que presentaron significativamente ($p < 0.01$) mayor número de neonatos con distrés fetal intrauterino interpretado a través de los dips II, fueron la dosis alta y la media. El promedio de acción de la oxitocina se mantuvo uniforme y no fue diferente de acuerdo a la dosis aplicada.

Los indicadores productivos se muestran en el **Cuadro 37**. En el número de lechones nacidos vivos y en el tamaño de la camada no se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) respecto a las diferentes dosis de oxitocina administradas. En contraste, el análisis muestra un mayor número de muertos intraparto para el grupo oxitocina dosis alta ($p < 0.01$), respecto a los grupos dosis baja y control. En el grupo oxitocina a dosis baja el número de MIP's se redujo 66% en comparación con el grupo de oxitocina dosis alta.

Respecto a la duración de la expulsión de los productos, en el **Cuadro 37** se observa que a medida que la dosis de oxitocina se redujo, la duración de la expulsión se incrementó en forma significativa ($p < 0.01$). Interesantemente en el grupo al que se le administró oxitocina a dosis baja, se incrementó significativamente la duración del parto 37.9 min respecto al grupo oxitocina dosis alta.

El intervalo de expulsión entre lechones fue significativamente menor ($p < 0.01$) en los grupos tratados con oxitocina a dosis alta y media, respecto al grupo control.

La media aritmética de los MIP's con cordón umbilical roto fue significativamente mayor ($p < 0.01$) en los grupos tratados con oxitocina dosis alta y media, comparado con los de dosis baja y el control.

En el **Cuadro 38** se aprecia el número de MIP's de acuerdo a su grado de tinción con meconio en piel. El número de MIP's teñidos de meconio fue significativamente menor ($p < 0.01$) en el grupo tratado con oxitocina a dosis baja. Es interesante observar que en el grupo de cerdas tratado con oxitocina a dosis baja, la mortalidad se redujo dos terceras partes, comparado con el grupo oxitocina dosis alta y un 50% menos de MIP's con respecto al grupo control. En este cuadro destaca también el número elevado de MIP's ($p < 0.01$) con grado de tinción severo en los grupos de cerdas tratadas con oxitocina a dosis alta y media, respecto al grupo oxitocina dosis baja y grupo control.

El total de nacidos vivos fue 1,851, de los cuales el 6.96% (129 neonatos) fueron teñidos con meconio y el 93.03% (1,722 neonatos) fueron no teñidos, independientemente de la dosis aplicada.

En el **Cuadro 39** se observa que el número de lechones nacidos vivos teñidos es significativamente ($p < 0.01$) menor en los grupos tratados con oxitocina a dosis baja y el grupo control, respecto de los grupos oxitocina dosis alta y media. Otro aspecto a destacar es el mayor número de LNV con grado de tinción severo ($p < 0.01$) en los grupos tratados con oxitocina a dosis alta y media, respecto de los grupos oxitocina dosis baja y grupo control.

En el **Cuadro 40** se observa el número de LNV teñidos de meconio en piel, de acuerdo a la escala de calificación de la FC. Es interesante observar cómo se incrementa drásticamente ($p < 0.01$) el número de LNV-Teñidos con bradicardia (calificación =0) en los grupos tratados con oxitocina a dosis alta y media (G_2 y G_3), respecto de los grupos oxitocina dosis baja y grupo control (G_4 y G_1).

Cuadro 36. Monitoreo fetal intra-uterino, evaluado a través de los transductores fetal y uterino.

Variables	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄
	Control N=50	Oxitocina ALTA N=50	Oxitocina MEDIA n=50	Oxitocina BAJA n=50
Número de contracciones	42.82±1.1a	52.50±2.65b	58.10±1.06c	42.74±1.0a
Intensidad de la contracción (mm/Hg)	10.48±0.29a	18.36±0.82b	15.02±0.43c	12.54±0.43d
Duración de la contracción (seg.)	11.02±0.46a	15.16±0.59b	16.82±0.47c	11.24±0.48a
Desaceleraciones variables tardías de la FCF-I (dip's II)	0.22±0.06a	1.16±0.20b	0.84±0.17b	0.20±0.06a
Tiempo de acción	0.0±0a	28.08±0.64b	28.40±0.64b	29.76±0.73b

^{a,b,c,d} Diferentes literales expresan diferencias significativas (p<0.01) entre grupos a la prueba de ANDEVA. FCF-I =Frecuencia cardiaca fetal intra-uterina.

Media ± error estándar

Cuadro 37. Tamaño de la camada, nacidos muertos intraparto (MIP's), duración de la expulsión e intervalo entre lechones.

Indicadores	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄
	Control n=50	Oxitocina ALTA n=50	Oxitocina MEDIA n=50	Oxitocina BAJA n=50
Tamaño de la camada	10.10±0.22a	10.12±0.24a	9.76±0.19a	9.98±0.19a
Lechones nacidos vivos	9.38±0.19a	9.08±0.17a	8.98±0.12a	9.58±0.19a
Duración de la expulsión (min)	194.24±2.97a	138.98±4.38b	153.24±11.1b	176.9±6.48a
Intervalo entre lechones (min)	19.6±0.45a	14.0±0.52b	15.84±1.1bc	18.17±0.8ac
MIP's	0.60±0.09ab	0.90±0.12a	0.68±0.14ab	0.30±0.07b
MIP's con CU roto	0.20±0.05a	0.72±0.11b	0.58±0.13b	0.06±0.03a
MIP's con CU adherido	0.40±0.08a	0.18±0.05ab	0.10±0.10b	0.24±0.06ab

^{a,b,c} Diferentes literales expresan diferencias significativas (p<0.01) entre grupos a la prueba de ANDEVA. CU: Cordón umbilical.

Media ± error estándar

Cuadro 38. Número y porcentaje de mortinatos intraparto (MIP's) de acuerdo al grado de tinción en piel: leve (GTL), moderado (GTM) y severo (GTS).

Indicadores	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄
	Control n=50	Oxitocina ALTA n=50	Oxitocina MEDIA n=50	Oxitocina BAJA n=50
Total de MIP's	30 (100%)	45* (100%)	34 (100%)	15* (100%)
MIP's GTL	17 (56.6)	5 (11.1)*	1 (2.9)*	6 (40)*
MIP's GTM	12 (40.0)	15 (33.3)	9 (26.4)	8 (53.3)
MIP's GTS	1 (3.3)	25 (55.5)*	24 (70.5)*	1 (6.6)

* Diferencias estadísticas significativas ($p < 0.01$) a la prueba de X^2 , respecto del grupo control.

Cuadro 39. Número y porcentaje de lechones nacidos vivos no teñidos y teñidos con meconio en piel, de acuerdo al grado de tinción en piel: leve (GTL), moderado (GTM) y severo (GTS).

Indicadores	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄
	Control n=50	Oxitocina ALTA n=50	Oxitocina MEDIA n=50	Oxitocina BAJA n=50
No teñidos	449	404	403	466
Teñidos	20 (100%)	50* (100%)	46* (100%)	13 (100%)
GTL	12 (60.0)	14 (28.0)	6 (13.0)	11 (84.6)
GTM	3 (15.0)	13 (26.0)*	3 (6.5)	1 (7.6)
GTG	5 (25.0)	23 (46.0)*	37 (80.4)*	1 (7.6)

* Diferencias estadísticas significativas ($p < 0.01$) a la prueba de X^2 , respecto del grupo control.

Cuadro 40. Número y porcentaje de lechones nacidos vivos teñidos con meconio en piel, de acuerdo a la escala de calificación de frecuencia cardíaca fetal.

Calificación de la frecuencia cardíaca	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄
	Control n=50	Oxitocina ALTA n=50	Oxitocina MEDIA n=50	Oxitocina BAJA n=50
< 120/min = 0	1 (5.0%)	35 (70.0%)*	31 (67.3%)*	2 (15.3%)
> 160/min = 1	6 (30.0%)	1 (2.0%)*	11 (23.9%)	5 (38.4%)
Entre 120 y 160 = 2	13 (65.0%)	14 (28.0%)	4 (8.6%)*	6 (46.1%)*

* Diferencias estadísticas significativas ($p < 0.01$) a la prueba de X^2 , respecto del grupo control.

Cuadro 41. Número y porcentaje de lechones nacidos vivos teñidos (LNV-T) de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador latencia a ponerse de pie.

Calificación de la latencia a ponerse de pie	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄
	Control n=50	Oxitocina ALTA n=50	Oxitocina MEDIA n=50	Oxitocina BAJA n=50
Más de 5 min = 0	3 (15.0%)	21 (42.0%)*	31 (67.3%)*	1 (7.7%)
1 a 5 min = 1	5 (25.0%)	20 (40.0%)*	12 (26.9%)	3 (23.0%)
< a 1 min = 2	12 (60.0%)	9 (18.0%)	3 (6.5%)*	9 (69.2%)

* Diferencias estadísticas significativas ($p < 0.01$) a la prueba de X^2 , respecto del grupo control.

En el **Cuadro 41** se observa el número de LNV teñidos de meconio en piel, de acuerdo a la escala de calificación del indicador latencia a ponerse de pie. El número de LNV-T en la calificación = 0 (tardaron más de 5 min en ponerse de pie), es significativamente mayor ($p < 0.01$) en los grupos tratados con oxitocina dosis alta y media, respecto de los grupos oxitocina dosis baja y control.

En el **Cuadro 42** se presenta el número de LNV teñidos de meconio en piel, de acuerdo a la escala de calificación del indicador latencia a intento de inspiración. En este cuadro es importante destacar que existe un incremento significativo ($p < 0.01$) en el número de LNV-Teñidos que demoraron más de 1 min en intentar inspirar a partir de su expulsión (calificación = 0) en los grupos tratados con oxitocina a dosis alta y media, respecto de los grupos control y oxitocina dosis baja.

Respecto al indicador de color en el hocico de LNV teñidos con meconio (**Cuadro 43**) se observó que la frecuencia de palidez y cianosis fue significativamente mayor ($p < 0.01$) en los grupos tratados con oxitocina a dosis alta y media, comparados con los grupos control y oxitocina dosis baja.

Por lo que corresponde a la temperatura corporal de los lechones, en la **Figura 7** se observa un descenso significativo ($p < 0.05$) en los neonatos que sobrevivieron a la asfixia y que se encontraban teñidos de meconio en el grupo dosis alta. En tanto que en la **Figura 8** se muestra un descenso significativo ($p < 0.05$) del valor de pH de sangre de los vasos umbilicales de los lechones nacidos en los grupos de dosis alta y media de oxitocina.

En la **Figura 9** se muestra el incremento significativo ($p < 0.01$) de cordones umbilicales rotos en neonatos que sobrevivieron a la asfixia y que estaban teñidos con meconio en el grupo dosis alta.

Cuadro 42. Número y porcentaje de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador latencia a intento de inspiración.

Calificación de la latencia a intento de inspiración		G ₁	G ₂	G ₃	G ₄
		Control n=50	Oxitocina ALTA n=50	Oxitocina MEDIA n=50	Oxitocina BAJA n=50
Más de 1 min = 0		3 (15.0%)	19 (38.0%)*	29 (63.0%)*	1 (7.7%)
Entre 15 seg. y 1 min = 1		6 (30.0%)	21 (42.0%)*	14 (30.4%)	4 (30.7%)
Antes de 15 seg. = 2		11 (55.0%)	10 (20.0%)	3 (6.5%)*	8 (61.5%)

Diferencias estadísticas significativas ($p < 0.01$) a la prueba de X^2 , respecto del grupo Control.

Cuadro 43. Número y porcentaje de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador color en hocico.

Calificación del color en hocico		G ₁	G ₂	G ₃	G ₄
		Control n=50	Oxitocina ALTA n=50	Oxitocina MEDIA n=50	Oxitocina BAJA n=50
Pálido = 0		2 (10.0%)	12 (24.0%)*	27 (58.7%)*	1 (7.7%)
Cianótico = 1		4 (20.0%)	31 (62.0%)*	16 (34.8%)*	5 (38.4%)
Rosado = 2		14 (70.0%)	7 (14.0%)*	3 (6.5%)*	7 (53.8%)

* Diferencias estadísticas significativas ($p < 0.01$) a la prueba de X^2 , respecto del grupo control.

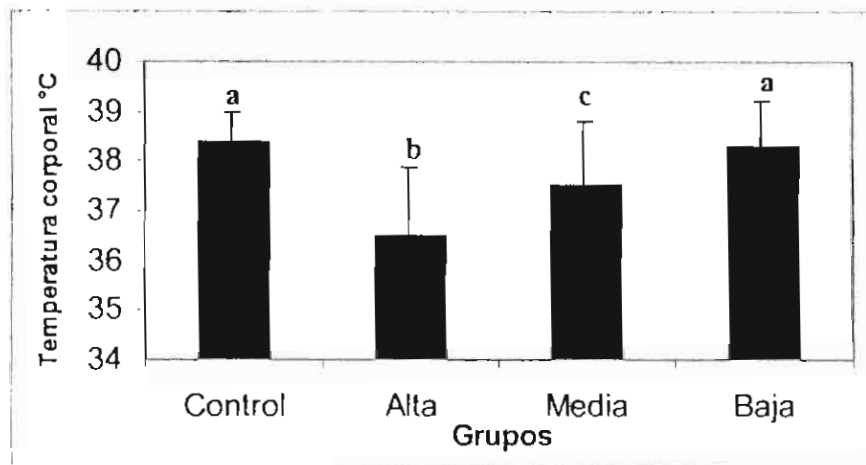


Figura 7. Media y error estándar de la temperatura corporal de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel por grupo, 1 minuto después del nacimiento. a,b Diferencias significativas ($p < 0.05$) entre grupos a la prueba de ANDEVA.

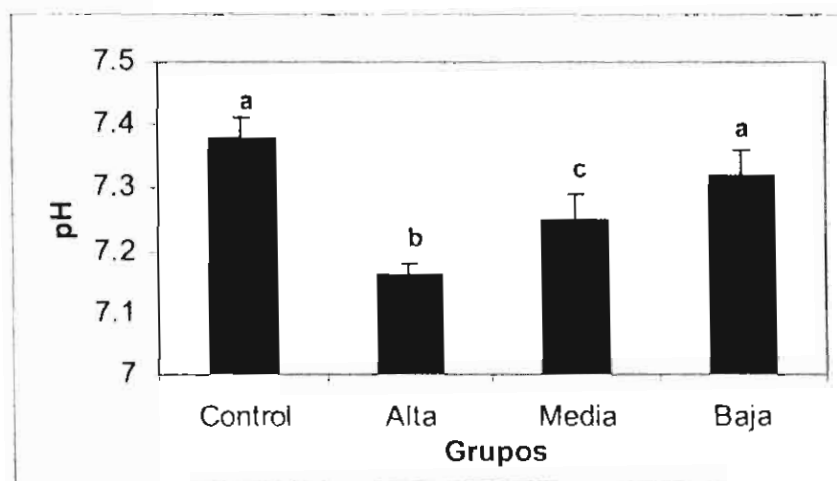


Figura 8. Media y error estándar del valor de pH de sangre umbilical de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel por grupo, 1 minuto después del nacimiento. a,b Diferencias significativas ($P < 0.05$) entre grupos a la prueba de ANDEVA.

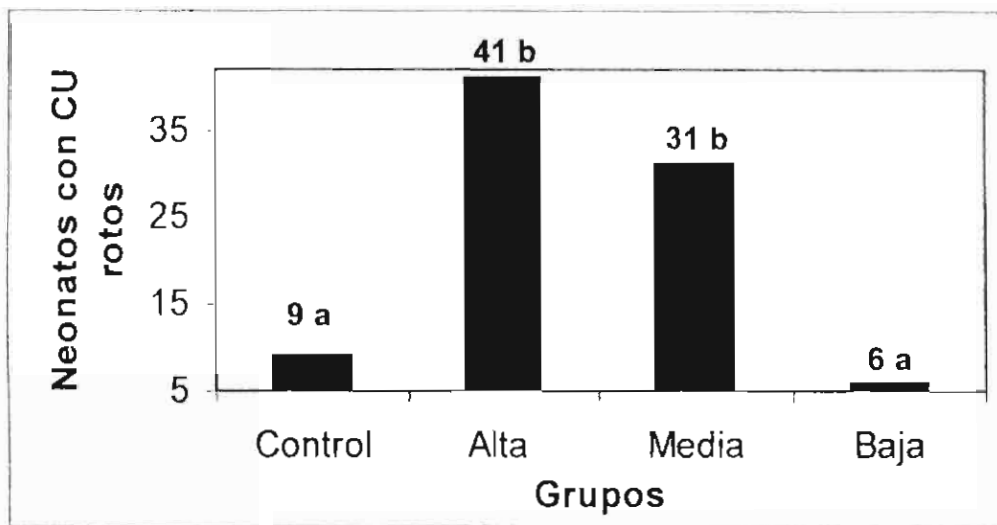


Figura. 9. Número de cordones umbilicales (CU) rotos en neonatos que sobrevivieron a la asfixia.

a,b Diferencias significativas ($P < 0.01$) entre grupos a la prueba de X^2 .

RESULTADOS

7.5. Experimento 5 (Estudio de dosis respuesta en corral)

En el **Cuadro 44** se observan los indicadores del monitoreo uterino y fetal electrónico de este experimento. Las dosis administradas que presentaron significativamente ($p < 0.01$) mayor número de neonatos con sufrimiento fetal intrauterino interpretado a través de los dips II, fueron la dosis alta y la media.

Los resultados del **Cuadro 44** muestran un incremento significativo ($p < 0.01$) en el número de contracciones uterinas durante el parto en los grupos tratados con oxitocina dosis alta y media, comparados con el grupo oxitocina dosis baja y el control. La intensidad de la contracción fue significativamente mayor ($p < 0.01$) en los grupos tratados con oxitocina, comparados con el grupo control (**Fig. 10**). La intensidad de la contracción se incrementó conforme aumentó la dosis de oxitocina y existió diferencia significativa ($p < 0.01$) entre los grupos tratados.

El promedio de acción de la oxitocina se mantuvo uniforme y no fue diferente de acuerdo a la dosis aplicada.

Los indicadores productivos se observan en el **Cuadro 45**. El análisis muestra un mayor número de muertos intraparto para los grupos G_2 y G_3 tratados con oxitocina dosis alta y media, respecto a los grupos dosis baja y control (G_4 y G_1). Entre los grupos tratados con oxitocina el mayor número de MIP's se presentó en el grupo con dosis alta.

Cuadro 44. Variables del monitoreo fetal intra-uterino, evaluado a través de los transductores fetal y uterino (Media \pm EE).

Variables	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄
	Control n=50	Oxitocina ALTA n=50	Oxitocina MEDIA n=50	Oxitocina BAJA n=50
Número de contracciones	39.16 \pm 0.88a	54.28 \pm 2.44b	58.46 \pm 1.06b	42.76 \pm 1.37a
Duración de la contracción (seg.)	9.70 \pm 0.39a	14.56 \pm 0.6b	15.82 \pm 0.58b	12.0 \pm 0.58c
Desaceleraciones variables tardías de la *FCF-I (dips II)	0.23 \pm 0.06a	0.92 \pm 0.17b	0.72 \pm 0.46b	0.46 \pm 0.25ca
Tiempo de acción (min)	0.0 \pm 0a	27.34 \pm 0.55b	26.82 \pm 0.65b	27.76 \pm 0.72b

^{a,b,c} Diferentes literales expresan diferencias significativas (p<0.01) entre grupos a la prueba de ANDEVA. *FCF-I =Frecuencia cardiaca fetal-intrauterina

Cuadro 45. Indicadores productivos: tamaño de la camada, nacidos muertos intraparto (MIP's), duración de la expulsión e intervalo entre lechones (Media \pm EE).

Indicadores	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄
	Control n=50	Oxitocina ALTA n=50	Oxitocina MEDIA n=50	Oxitocina BAJA n=50
Tamaño de la camada	10.11 \pm 0.19a	10.46 \pm 0.23a	10.34 \pm 0.21a	10.5 \pm 0.18a
Lechones nacidos vivos	9.38 \pm 0.16a	9.64 \pm 0.17a	9.32 \pm 0.13a	9.76 \pm 0.17a
Duración de la expulsión (min)	195.68 \pm 3.06a	131.36 \pm 3.33b	159.8 \pm 11.2b	164.36 \pm 6.22c
Intervalo entre lechones (min)	19.68 \pm 0.44a	12.82 \pm 0.38b	15.66 \pm 1.10b	16.1 \pm 0.74c
MIP's	0.48 \pm 0.08a	0.68 \pm 0.11a	0.78 \pm 0.15a	0.48 \pm 0.1a
MIP's con CU roto	0.34 \pm 0.04a	0.54 \pm 0.35bc	0.64 \pm 0.37c	0.24 \pm 0.07a

^{a,b,c} Diferentes literales expresan diferencias significativas (p<0.01) entre grupos a la prueba de ANDEVA. CU: cordón umbilical.

Cuadro 46. Número y porcentaje de neonatos que presentaron signos de sufrimiento fetal agudo, en la escala de calificación del color en hocico.

Calificación del color en hocico	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄
	Control n=50	Oxitocina ALTA n=50	Oxitocina MEDIA n=50	Oxitocina BAJA n=50
Pálido = 0	2 (10.5%)	12(27.9%)*	24(52.1%)*	5(25%)
Cianótico = 1	4 (21%)	25(58.1%)*	16(34.7%)*	9(45%)
Rosado = 2	13(68.4%)	6(13.9%)	6(13%)	6(30%)

Diferencias estadísticas significativas (p<0.05) a la prueba de X², respecto del grupo control.

Respecto a la duración de la expulsión de los productos, en el **Cuadro 45** se observa que a medida que la dosis de oxitocina se incrementó, la duración del parto se redujo hasta 60 min respecto del control ($p < 0.01$).

El intervalo de expulsión entre lechones fue significativamente menor ($p < 0.01$) en los grupos tratados con oxitocina dosis alta y media, respecto al grupo control.

En el número de lechones nacidos vivos y en el tamaño de la camada no se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$), respecto a las diferentes dosis de oxitocina administradas.

En la **Figura 11** se aprecia que el menor número de MIP's ($p < 0.05$) con grado severo de tinción de meconio en piel de los grupos tratados, fue el grupo de oxitocina con dosis baja.

El total de nacidos vivos fue 1,905, de los cuales el 6.56% (125 neonatos) nacieron teñidos de meconio en piel y el 93.43% (1,780 neonatos) no estuvieron teñidos, independientemente de la dosis aplicada.

En la **Figura 12** se muestra que el número de neonatos con sufrimiento fetal agudo fue significativamente menor ($p < 0.05$) en los grupos tratados con oxitocina a dosis baja y el grupo control, respecto de los grupos con oxitocina a dosis alta y media.

Se incrementó severamente ($p < 0.05$) el número de neonatos con SFA que presentaron bradicardia (calificación = 0) en los grupos tratados con oxitocina dosis alta y media ($G_2=31$ y $G_3=28$), en comparación con los grupos oxitocina dosis baja y grupo control ($G_4=9$ y $G_1=1$).

El número de neonatos con SFA que demoraron más de 5 min en ponerse de pie fue de 2, 26, 30 y 9 para los grupos 1, 2, 3 y 4, respectivamente. El número de neonatos con SFA en esta categoría de análisis fue significativamente mayor ($p < 0.01$) en los grupos tratados con oxitocina dosis alta y media, respecto al grupo de oxitocina a dosis baja y grupo control. No hubo diferencia significativa ($p > 0.05$) en este indicador en el grupo de oxitocina a dosis baja, respecto al grupo control.

Por otro lado, hubo un incremento significativo ($p < 0.05$) en el número de neonatos con SFA que demoraron más de 1 min en intentar inspirar a partir de su expulsión (calificación = 0) en los grupos tratados con oxitocina a dosis alta y media, comparados con el grupo control. El número de neonatos con SFA por grupo fue de 2, 16, 26 y 8,

respectivamente para los grupos 1 a 4. No hubo diferencia significativa en este indicador en el grupo oxitocina dosis baja, respecto del grupo control.

Respecto al indicador de color en el hocico de neonatos con SFA, se observó que la frecuencia de palidez y cianosis fue significativamente mayor ($p < 0.05$) en los grupos tratados con oxitocina a dosis alta y media, comparados con los grupos control y de oxitocina a dosis baja (**Cuadro 46**).

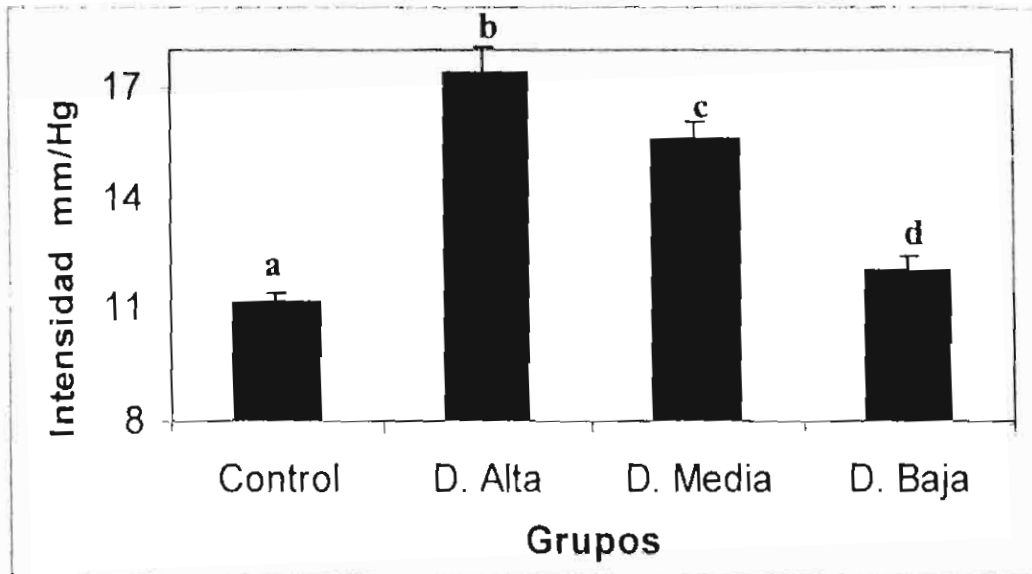


Figura. 10. Intensidad de la contracción uterina medida en mm/Hg. (media y EE).

a,b Diferentes letras entre barras establecen diferencias significativas ($P < 0.01$) entre grupos a la prueba de ANDEVA.

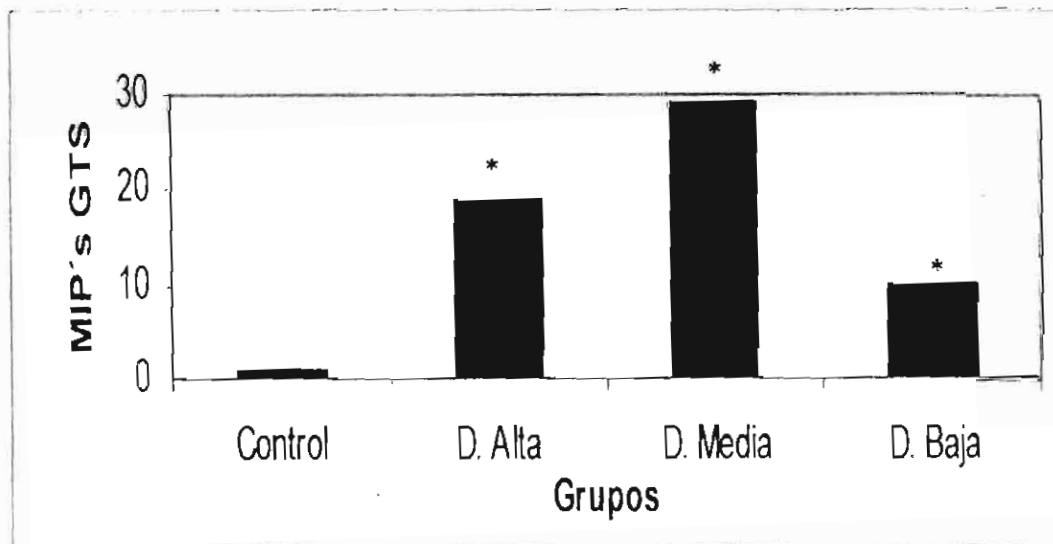


Figura. 11. Número de muertos intraparto con grado de tinción de meconio en piel severo (MIP's GTS).

*Muestra diferencias significativas ($P < 0.05$) respecto del grupo control a la prueba de Ji cuadrada.

La **Figura 13** muestra que no existieron diferencias significativas entre grupos en la concentración plasmática de glucosa entre neonatos no teñidos y teñidos en sus diferentes grados. Se aprecia un incremento numérico en la concentración de glucosa para los grupos dosis alta y media de oxitocina en los grados de tinción leve y moderado. Asimismo, se observa un descenso numérico en los grupos oxitocina dosis baja y media en el grado de tinción severo; sin embargo, ambas diferencias no fueron significativas ($p>0.05$).

Al comparar las concentraciones plasmáticas de glucosa de los neonatos con SFA de acuerdo al grado de tinción de meconio en piel, se aprecia que los grupos teñidos con grado leve y moderado experimentan incrementos significativos ($p<0.01$) respecto a los no teñidos y teñidos en forma grave. Por otro lado se aprecia que los niveles plasmáticos de glucosa descienden significativamente ($p<0.01$) en los teñidos con grado severo, respecto de los no teñidos y teñidos en forma leve y moderada (**Fig. 13**).

Del 100% de los neonatos que nacieron teñidos de meconio en piel, sólo el 9% no presentaron acidosis, hipotermia y ruptura de cordón umbilical, por lo que en estos casos los neonatos no se consideraron con SFA.

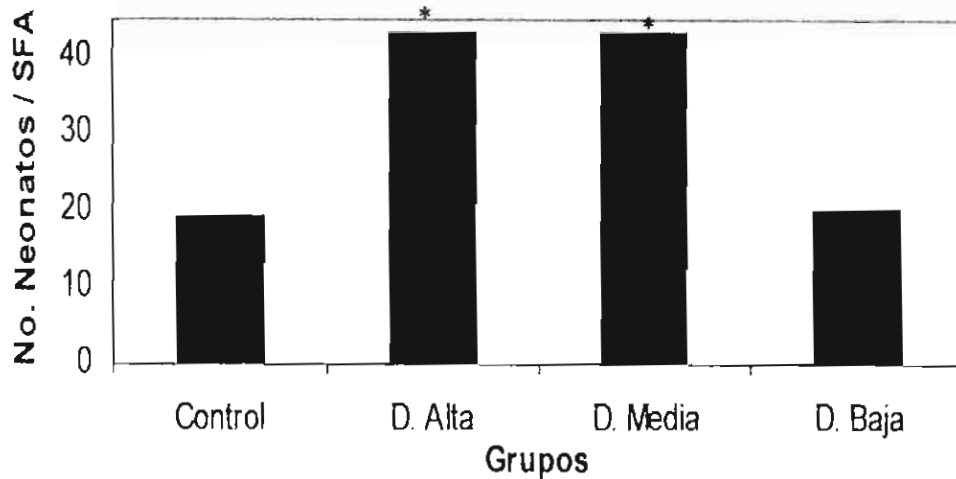


Figura. 12. Número de neonatos con sufrimiento fetal agudo (SFA).

* Muestra diferencias significativas ($P < 0.05$) respecto del grupo control a la prueba de Ji cuadrada.

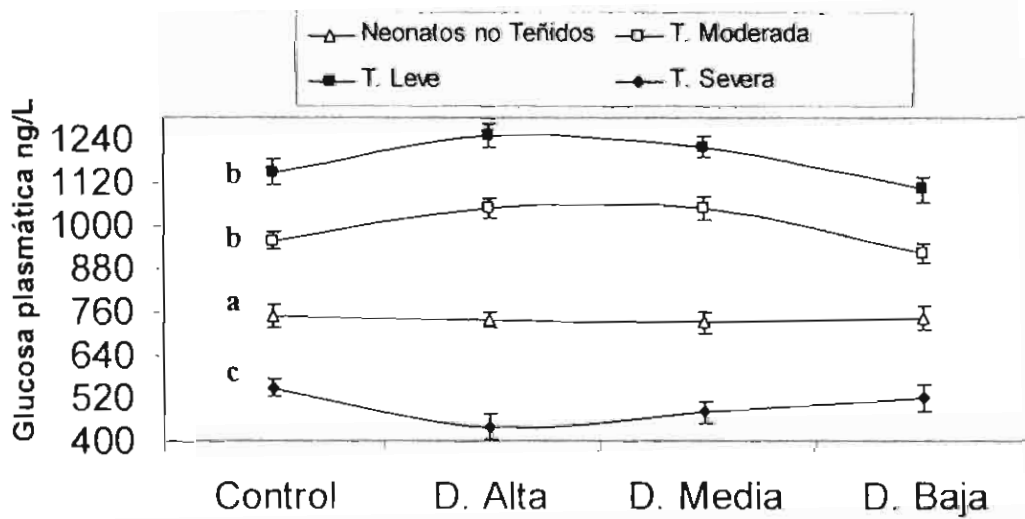


Figura. 13. Nivel de glucosa plasmática promedio en neonatos no teñidos y neonatos teñidos de meconio que presentaron sufrimiento fetal agudo en útero y que sobrevivieron a este proceso, (exhibieron acidosis ($pH < 7.2$), y ruptura de cordón umbilical). El valor de glucosa fue tomado 1 minuto después del nacimiento (Media y EE).

a,b Diferencias significativas ($P < 0.01$) entre líneas a la prueba de ANDEVA. No existieron diferencias significativas entre grupos.

En la **Figura 14** se observa un descenso significativo ($p < 0.01$) de la temperatura corporal de los neonatos con SFA en los grupos oxitocina dosis alta y media. También se aprecia que no existieron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los grupos control y oxitocina con dosis baja en el indicador temperatura corporal.

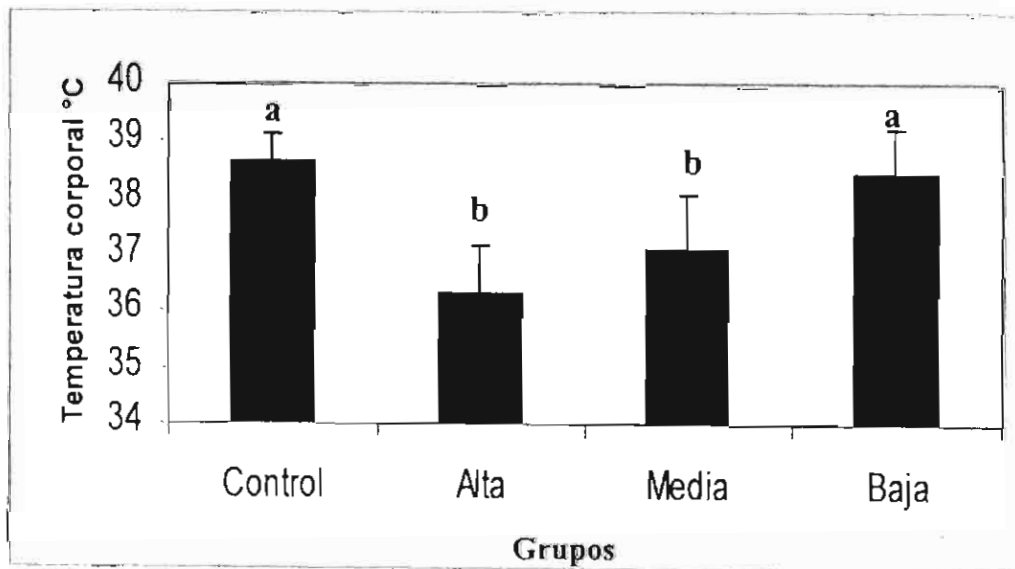


Figura. 14. Temperatura corporal de neonatos con sufrimiento fetal agudo. La temperatura fue registrada un minuto después del nacimiento.
a,b Diferencias significativas ($P < 0.01$) entre grupos a la prueba de ANDEVA.

RESULTADOS

7.6. Experimento 6 (Estudio de la respuesta de acuerdo al progreso del parto en jaula)

En el **Cuadro 47** se muestran las variables de la dinámica uterina y del monitoreo fetal electrónico evaluadas en este experimento. Los resultados indican una disminución significativa ($p < 0.01$) en el número de contracciones uterinas durante el parto en los grupos tratados con oxitocina al cuarto y octavo lechón, respecto del grupo tratado al nacimiento del primer lechón.

En la **Figura 15** se observa la distribución del promedio de la intensidad de la contracción para cada una de las 50 cerdas de cada grupo. La intensidad de la contracción fue significativamente mayor ($p < 0.01$) en los grupos tratados con oxitocina al primer y cuarto lechón, comparados con el grupo control y oxitocina aplicada al nacimiento del octavo lechón (**Fig. 16**).

En la medida en que la oxitocina se aplicó en el último tercio del periodo de expulsión, la intensidad de la contracción se disminuyó significativamente ($p < 0.01$).

La aplicación de oxitocina al nacimiento del octavo lechón presentó un número significativamente menor ($p < 0.01$) de neonatos con distrés fetal intrauterina interpretado a través de las desaceleraciones tardías (dips II) (**Fig. 17**).

Por otro lado, la correlación entre el número de dips II y la tinción de meconio grado severo fue $r = 0.39$, en la aplicación de oxitocina al primer lechón. El resto de las correlaciones entre estas dos variables para los otros grupos fueron menores a $r = 0.17$.

El promedio de acción de la oxitocina se mantuvo uniforme y no fue diferente de acuerdo al momento de aplicación (**Cuadro 47**).

Cuadro 47. Indicadores del monitoreo uterino y fetal (media y error estándar), de acuerdo al momento de administración de la oxitocina al parto.

Variables	Control n = 50	1er lechón n = 50	4to. lechón n = 50	8avo. lechón n = 50
Número de contracciones uterinas	41.66 ± 0.76 ^a	43.92 ± 0.66 ^b	40.10 ± 0.72 ^{ca}	39.94 ± 0.53 ^{ca}
Duración de las contracciones (seg.)	10.76 ± 0.45 ^a	16.98 ± 0.42 ^b	15.82 ± 0.33 ^b	11.24 ± 0.39 ^a
Tiempo de acción (min)	--	26.90 ± 0.43 ^a	24.72 ± 0.53 ^a	25.54 ± 0.33 ^a

^{a,b,c} Diferentes literales expresan diferencias significativas (p<0.01) entre grupos a la prueba de ANDEVA.

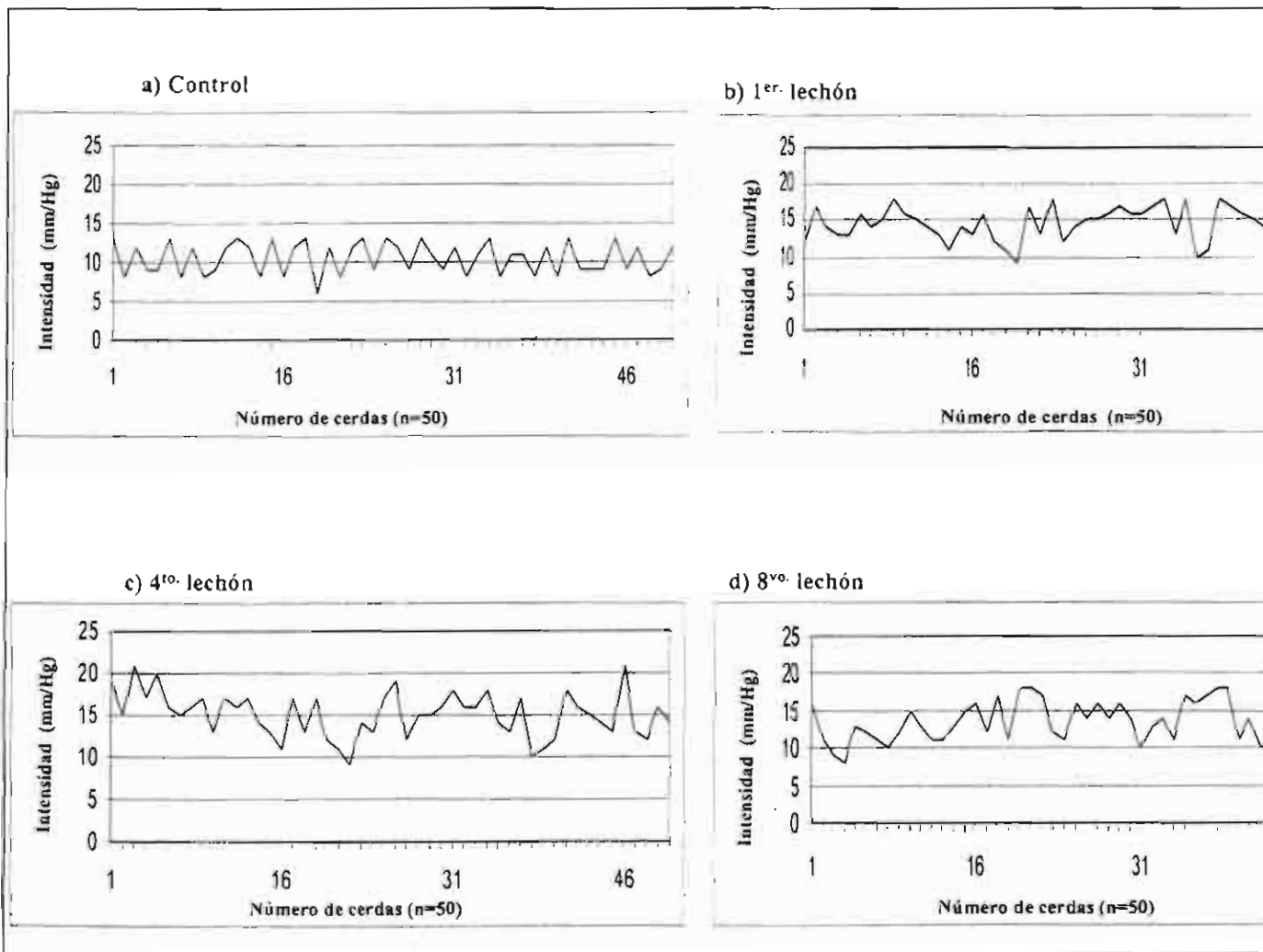


Figura 15. Tocogramas de la intensidad de la contracción uterina (mm/Hg) promedio de los diferentes grupos de cerdas alojados en jaula. Se aprecia la distribución del promedio de la intensidad de la contracción por grupo de 50 cerdas. Las cerdas recibieron 1 UI de oxitocina por cada 12 kg de peso vivo inmediatamente después de la expulsión del 1^{er}, 4^{to} y 8^{vo} lechón, respectivamente.

Los indicadores productivos evaluados se observan en el **Cuadro 48**. En el número de lechones nacidos vivos y en el tamaño de la camada no se encontraron diferencias significativas ($p>0.05$) respecto a los diferentes momentos de aplicación de la oxitocina. En contraste, el análisis muestra un menor número de muertos intraparto asfixiados ($p<0.01$) para el grupo tratado con oxitocina al nacimiento del octavo lechón, en comparación con el resto de los grupos.

De los diferentes esquemas de tratamiento con oxitocina, el grupo que presentó el menor número de MIP's con cordones umbilicales rotos de forma significativa ($p<0.01$), fue el tratado al octavo lechón.

Al relacionar el número de MIP's con cordón umbilical roto, con la intensidad en la contracción uterina en el grupo oxitocina aplicada al octavo lechón, la correlación fue $r=0.49$. Así mismo, hubo una correlación positiva ($r=0.53$) entre el incremento de la intensidad de la contracción uterina y el número de MIP's con cordón roto en el grupo tratado con oxitocina al nacimiento del primer lechón. El resto de las correlaciones entre los indicadores neonatales fueron menores a $r=0.15$.

El total de nacidos vivos fue 1,941, de los cuales el 5.77% (112 neonatos) presentaron tinción con meconio y el 94.22% (1,829 neonatos) fueron no teñidos, independientemente del momento de aplicación de la oxitocina.

Respecto a la duración de la expulsión de los productos, en el **Cuadro 48** se observa que cuando la dosis de oxitocina se aplicó más tardíamente al octavo lechón, la duración de la expulsión se incrementó en forma significativa ($p<0.01$). En el grupo tratado con oxitocina al octavo lechón, se incrementó significativamente la duración del parto 17 min, respecto al grupo de oxitocina aplicada al nacimiento del primer lechón.

El intervalo de expulsión entre lechones fue significativamente menor ($p<0.01$) en los grupos tratados, respecto al grupo control. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los grupos tratados con oxitocina.

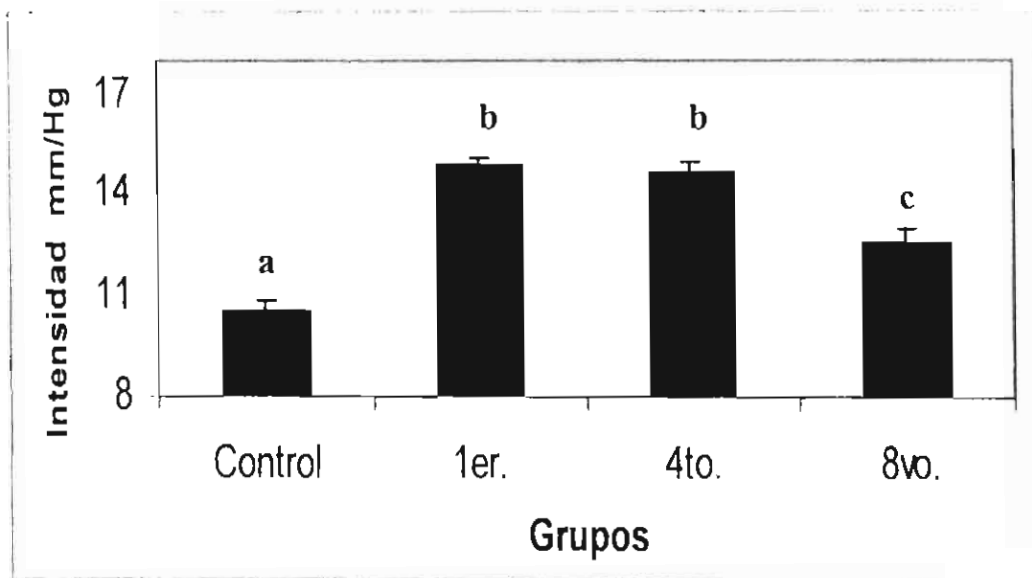


Figura. 16. Intensidad de la contracción uterina medida en mm/Hg. (media y EE).

a,b Diferentes letras entre barras establecen diferencias significativas ($P < 0.01$) entre grupos a la prueba de ANDEVA.

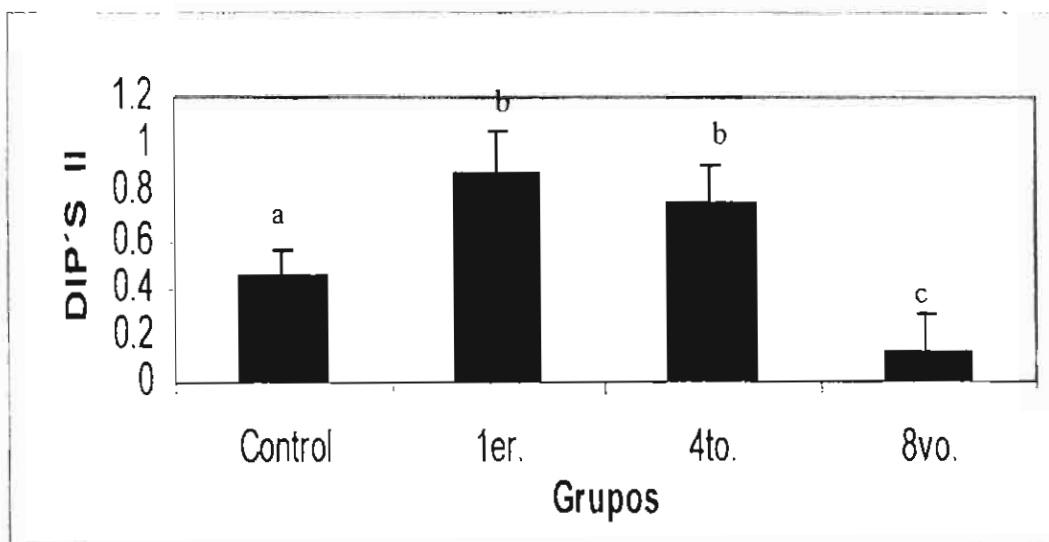


Figura. 17. Promedio de fetos que presentaron desaceleraciones de la frecuencia cardiaca fetal (DIP'S II) por grupo.

a,b Diferentes letras entre barras establecen diferencias significativas ($P < 0.01$) entre grupos a la prueba de ANDEVA.

Cuadro 48. Indicadores productivos (media y error estándar), de acuerdo con el momento de aplicación de la oxitocina al parto.

Variables	Control n = 50	1er. lechón n = 50	4to. lechón n = 50	8avo. lechón n = 50
Lechones nacidos vivos	9.70 ± 0.14 ^a	9.60 ± 0.11 ^a	9.68 ± 0.17 ^a	9.84 ± 0.10 ^a
Tamaño de la camada	10.50 ± 0.19 ^a	10.30 ± 0.13 ^a	10.42 ± 0.16 ^a	10.28 ± 0.15 ^a
Duración total de la expulsión (min)	188.66 ± 4.70 ^a	144.50 ± 3.80 ^b	143.68 ± 4.20 ^b	161.74 ± 4.21 ^c
Intervalo entre lechones (min)	18.26 ± 0.52 ^a	14.26 ± 0.50 ^b	14.06 ± 0.43 ^b	15.89 ± 0.48 ^b
Muertos intraparto (MIP's)	0.64 ± 0.10 ^a	0.54 ± 0.09 ^{ab}	0.44 ± 0.11 ^b	0.20 ± 0.08 ^c
MIP's cordón adherido	0.34 ± 0.05 ^a	0.10 ± 0.03 ^b	0.08 ± 0.04 ^b	0.16 ± 0.03 ^{ab}
MIP's cordón roto	0.28 ± 0.08 ^{ab}	0.44 ± 0.06 ^a	0.36 ± 0.06 ^a	0.04 ± 0.05 ^b

^{a,b,c} Diferentes literales expresan diferencias significativas ($p < 0.01$) entre grupos a la prueba de ANDEVA.

En el **Cuadro 49** se aprecia el promedio y error estándar de los lechones no teñidos y teñidos; a su vez, los teñidos se clasificaron en teñidos de meconio en piel en forma ligera, moderada y severa. La aplicación de oxitocina al momento de expulsión del primer lechón incrementó significativamente ($p < 0.05$) el número de LNV teñidos de meconio en piel, en comparación con el grupo control. En contraste, la aplicación de oxitocina al octavo lechón presentó el menor número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio así como los teñidos en forma severa significativamente ($p < 0.05$).

Cuadro 49. Promedio y error estándar de los lechones nacidos vivos (LNV) no teñidos y teñidos, así como el grado de tinción de meconio en piel de los teñidos en forma ligera (GTL), moderada (GTM) y grave (GTG), en los diferentes tiempos de aplicación de oxitocina.

Variables	Control n = 50	1er. lechón n = 50	4to. lechón n = 50	8avo. lechón n = 50
LNV No teñidos	9.24 ± 0.16 ^{ab}	8.52 ± 0.14 ^b	8.99 ± 0.17 ^{ab}	9.58 ± 0.15 ^a
LNV Teñidos	0.46 ± 0.10 ^a	1.08 ± 0.12 ^a	0.69 ± 0.09 ^{ab}	0.26 ± 0.08 ^c
LNV GTL	0.30 ± 0.06 ^a	0.28 ± 0.07 ^a	0.12 ± 0.05 ^a	0.20 ± 0.07 ^a
LNV GTM	0.07 ± 0.03 ^a	0.06 ± 0.02 ^a	0.05 ± 0.03 ^a	0.06 ± 0.01 ^a
LNV GTG	0.10 ± 0.08 ^a	0.74 ± 0.09 ^b	0.52 ± 0.09 ^b	0.02 ± 0.06 ^a

^{a,b} Diferentes literales expresan diferencias significativas ($p < 0.01$) entre grupos a la prueba de ANDEVA.

Cuadro 50. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador frecuencia cardiaca (FC), en diferentes tiempos de aplicación de oxitocina.

Tratamientos	FC =0 Número	FC =1 Número	FC =2 Número
T1 (control)	1	6	17
T2 (1er. lechón)	19	8	8
T3 (4to. lechón)	15	6	3
T4 (8avo. lechón)	2	3	4
Contrastes	Probabilidad (α)		
T1 vs. T2	0.05	NS	NS
T1 vs. T3	0.05	NS	0.05
T1 vs. T4	NS	NS	0.05
T2 vs. T3	NS	NS	NS
T2 vs. T4	0.05	NS	NS
T3 vs. T4	0.05	NS	NS

Prueba de Kruskal-Wallis. Las diferencias significativas se determinaron utilizando contrastes ortogonales. NS: No significativo.

En el **Cuadro 50** se presenta el número de LNV teñidos de meconio en piel de acuerdo a la escala de calificación de la frecuencia cardíaca. Es interesante observar cómo se incrementa severamente ($p < 0.05$) el número de LNV-Teñidos con bradicardia (calificación = 0) en los grupos tratados con oxitocina aplicada al primer y cuarto lechón, en comparación con los grupos control y oxitocina aplicada al octavo lechón. Las correlaciones entre estas dos variables (LNV-T y bradicardia), para los grupos de oxitocina aplicada al primer y octavo lechón fueron $r = 0.61$ y $r = 0.57$, respectivamente.

En el **Cuadro 51** se presenta el número de LNV teñidos de meconio en piel, de acuerdo a la escala de calificación del indicador latencia a intento de inspiración. En este cuadro es importante destacar que existe una disminución significativa ($p < 0.001$) en el número de LNV-Teñidos que demoraron más de 1 min en intentar inspirar a partir de su expulsión (calificación = 0) en el grupo tratado con oxitocina al octavo lechón, en comparación con los grupos oxitocina al primero y cuarto lechón.

Cuadro 51. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador latencia a intento de inspiración (LII), en los diferentes tiempos de aplicación de oxitocina.

Tratamientos	LII = 0	LII = 1	LII = 2
	Número	Número	Número
T1 (control)	3	6	14
T2 (1er. lechón)	19	12	5
T3 (4to. lechón)	15	10	14
T4 (8avo. lechón)	1	3	5
Contrastes	Probabilidad (α)		
T1 vs. T2	0.05	NS	NS
T1 vs. T3	0.05	NS	0.05
T1 vs. T4	NS	NS	NS
T2 vs. T3	NS	NS	NS
T2 vs. T4	0.001	NS	NS
T3 vs. T4	0.001	NS	NS

Prueba de Kruskal-Wallis. Las diferencias significativas se determinaron utilizando contrastes ortogonales. NS: No significativo.

El **Cuadro 52** muestra el número de LNV teñidos de meconio en piel, de acuerdo a la escala de calificación del indicador latencia a ponerse de pie. El número de LNV teñidos en la calificación = 0 (tardaron más de 5 min en ponerse de pie), fue significativamente

mayor ($p < 0.05$) en los grupos tratados con oxitocina al primero y cuarto lechón, en comparación con los grupos control y oxitocina al octavo lechón.

Respecto al indicador de color en hocico de LNV teñidos con meconio (**Cuadro 53**) se observó que la frecuencia de palidez ($Col=0$) fue significativamente menor ($p < 0.001$) en el grupo tratado con oxitocina al nacimiento del octavo lechón, respecto de los tratados al primero y cuarto lechón.

Cuadro 52. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador latencia a ponerse de pie (LPP), en los diferentes grupos de tratamiento.

Tratamiento	LPP =0	LPP =1	LPP =2
	Número	Número	Número
T1 (control)	2	5	15
T2 (1er. lechón)	17	8	7
T3 (4to. lechón)	15	4	2
T4 (8avo. lechón)	1	1	5
Contrastes	Probabilidad (α)		
T1 vs. T2	0.05	NS	NS
T1 vs. T3	0.05	NS	0.05
T1 vs. T4	NS	NS	NS
T2 vs. T3	NS	NS	NS
T2 vs. T4	0.05	NS	NS
T3 vs. T4	0.05	NS	NS

Prueba de Kruskal-Wallis. Las diferencias significativas se determinaron utilizando contrastes ortogonales. NS: No significativo.

Cuadro 53. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador color en hocico (COL).

Tratamiento	COL =0	COL =1	COL =2
	Número	Número	Número
T1 (control)	2	4	17
T2 (1er. lechón)	16	12	5
T3 (4to. lechón)	13	11	0
T4 (8avo. lechón)	0	4	5
Contrastes	Probabilidad (α)		
T1 vs. T2	0.05	NS	0.05
T1 vs. T3	NS	NS	0.05
T1 vs. T4	NS	NS	0.05
T2 vs. T3	NS	NS	NS
T2 vs. T4	0.001	NS	NS
T3 vs. T4	0.001	NS	NS

Prueba de Kruskal-Wallis. Las diferencias significativas se determinaron utilizando contrastes ortogonales.

Al comparar las concentraciones plasmáticas de glucosa de los neonatos que tuvieron sufrimiento fetal agudo de acuerdo al grado de tinción de meconio en piel, se aprecia que los grupos teñidos en grado leve y moderado experimentaron incrementos significativos ($p < 0.01$) respecto a los no teñidos y a los teñidos en forma grave. Por otro lado, se aprecia que los niveles plasmáticos de glucosa descendieron significativamente ($p < 0.01$) en los teñidos grado severo, respecto de los no teñidos y teñidos en forma leve y moderada (Fig. 18).

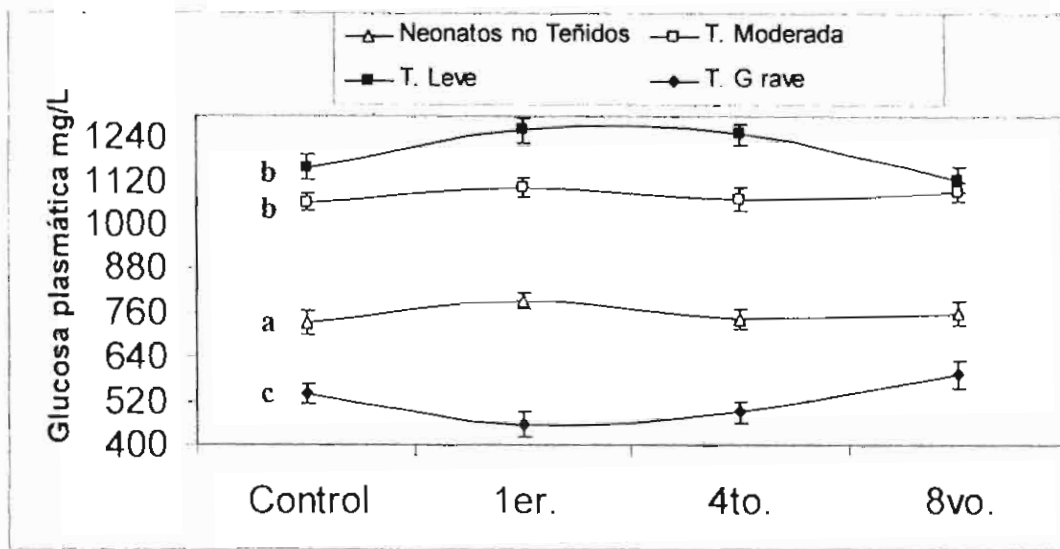


Figura. 18. Nivel de glucosa plasmática en neonatos no teñidos y neonatos teñidos de meconio que presentaron sufrimiento fetal agudo en útero y que sobrevivieron a este proceso, (exhibieron acidosis ($pH < 7.2$), y ruptura de cordón umbilical). El valor de glucosa fue tomado 1 minuto después del nacimiento (Media y EE).

a,b Diferencias significativas ($p < 0.01$) entre líneas a la prueba de ANDEVA. No existieron diferencias significativas entre grupos.

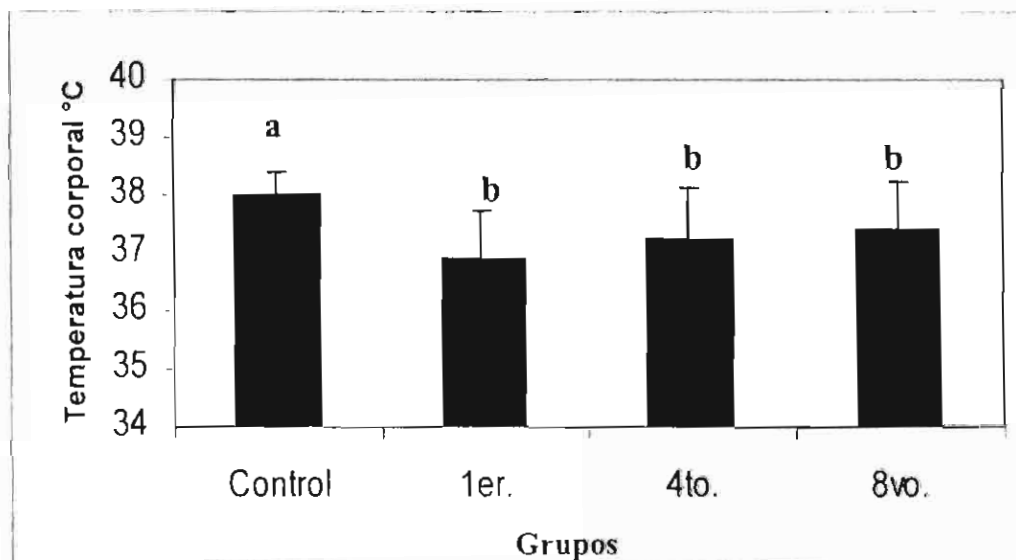


Figura. 19. Temperatura corporal de neonatos con sufrimiento fetal agudo en los diferentes tiempos de aplicación de oxitocina. La temperatura fue registrada un minuto después del nacimiento.

a,b Diferencias significativas ($p < 0.05$) entre grupos a la prueba de ANDEVA.

Las correlaciones entre los niveles de glucosa de los neonatos y grado de tinción de meconio de los neonatos para los grupos control, y aplicación de oxitocina al primer, cuarto y octavo lechón fueron de $r=0.42$, 0.59 , 0.67 y 0.54 , respectivamente.

Respecto a la temperatura corporal de los lechones, en la **Figura 19** se observa un descenso significativo ($p<0.05$) en los neonatos que sobrevivieron a la asfixia y que se encontraban teñidos de meconio en los grupos tratados con oxitocina, en comparación con el grupo control. Sin embargo, no existieron diferencias significativas ($p>0.05$) entre las temperaturas corporales de los neonatos teñidos en los grupos tratados.

En la **Figura 20** se muestra un descenso significativo ($p<0.05$) del valor de pH en sangre umbilicales de los lechones de los grupos tratados con oxitocina. No existieron diferencias significativas ($p>0.05$) de los valores del pH entre los grupos tratados con la hormona.

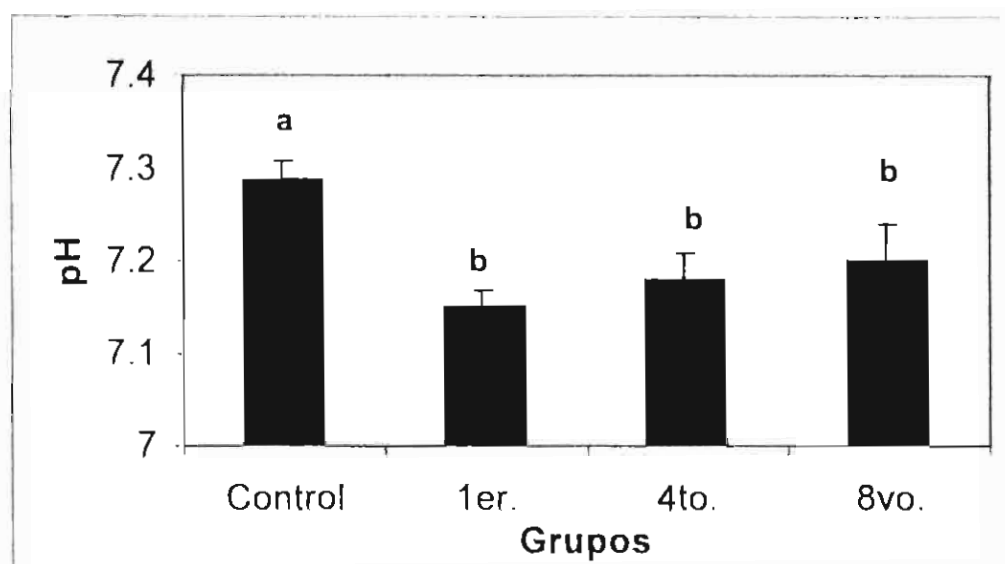


Figura 20. Media y error estándar del valor de pH de sangre umbilical de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel por grupo de tiempo de aplicación de oxitocina, 1 minuto después del nacimiento.

^{a,b} Diferencias significativas ($P<0.05$) entre grupos a la prueba de ANDEVA.

RESULTADOS

7.7. Experimento 7 (Estudio de la respuesta de acuerdo al progreso del parto en corral)

Las variables de la dinámica uterina, monitoreo fetal electrónico y la duración total de la expulsión de los lechones se muestran en el **Cuadro 54**. Los resultados indican una disminución significativa ($p < 0.0001$) en el número de contracciones uterinas durante el parto en el grupo tratado con oxitocina al nacimiento del octavo lechón, en comparación con el grupo control. Así mismo, la intensidad de las contracciones fue significativamente mayor ($p < 0.0001$) en los grupos tratados con oxitocina, comparados con el grupo control.

La intensidad de la contracción se disminuyó significativamente entre los grupos tratados ($p < 0.0001$), en la medida que la oxitocina se aplicó más tardíamente. En la **Figura 21** se observa la distribución del promedio de la intensidad uterina por cerda y por grupo. En la **Figura 22** se muestra el tocograma típico de cuatro cerdas primerizas por grupo, con la finalidad de observar la diferencia en intensidad de la contracción en el grupo 4 respecto al 2 y 3.

La duración total de la expulsión mostró valores significativamente más bajos ($p < 0.001$), en los tres grupos tratados con oxitocina, comparados con el grupo control. Esta variable fue 26 min menor en el grupo tratado con la hormona aplicada al nacimiento del octavo lechón, comparada con el grupo control.

El rango del tiempo de acción de la oxitocina fluctuó entre 21 y 29 min aproximadamente, existiendo diferencias significativas entre el grupo aplicado al primer lechón respecto al cuarto lechón. Por otro lado, el momento de aplicación de oxitocina que presentó significativamente ($p < 0.01$) menor número de neonatos con distrés fetal intrauterino, interpretado a través de los dips II, fue al nacimiento del octavo lechón (**Fig. 23**).

La correlación entre el número de dips II y la tinción de meconio grado grave fue de $r = 0.42$.

Los indicadores neonatales se muestran en el **Cuadro 55**. En el número de lechones nacidos vivos no se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) respecto a los diferentes momentos de aplicación de oxitocina. En contraste, los cambios uterinos ocasionaron más lechones teñidos de meconio en piel y muertes intraparto. Los cambios más evidentes se muestran en el grupo tratado con oxitocina al octavo lechón, con una

reducción significativa del 70% en el número de nacidos vivos teñidos de meconio y nacidos muertos en comparación con el grupo control (**Fig. 24**).

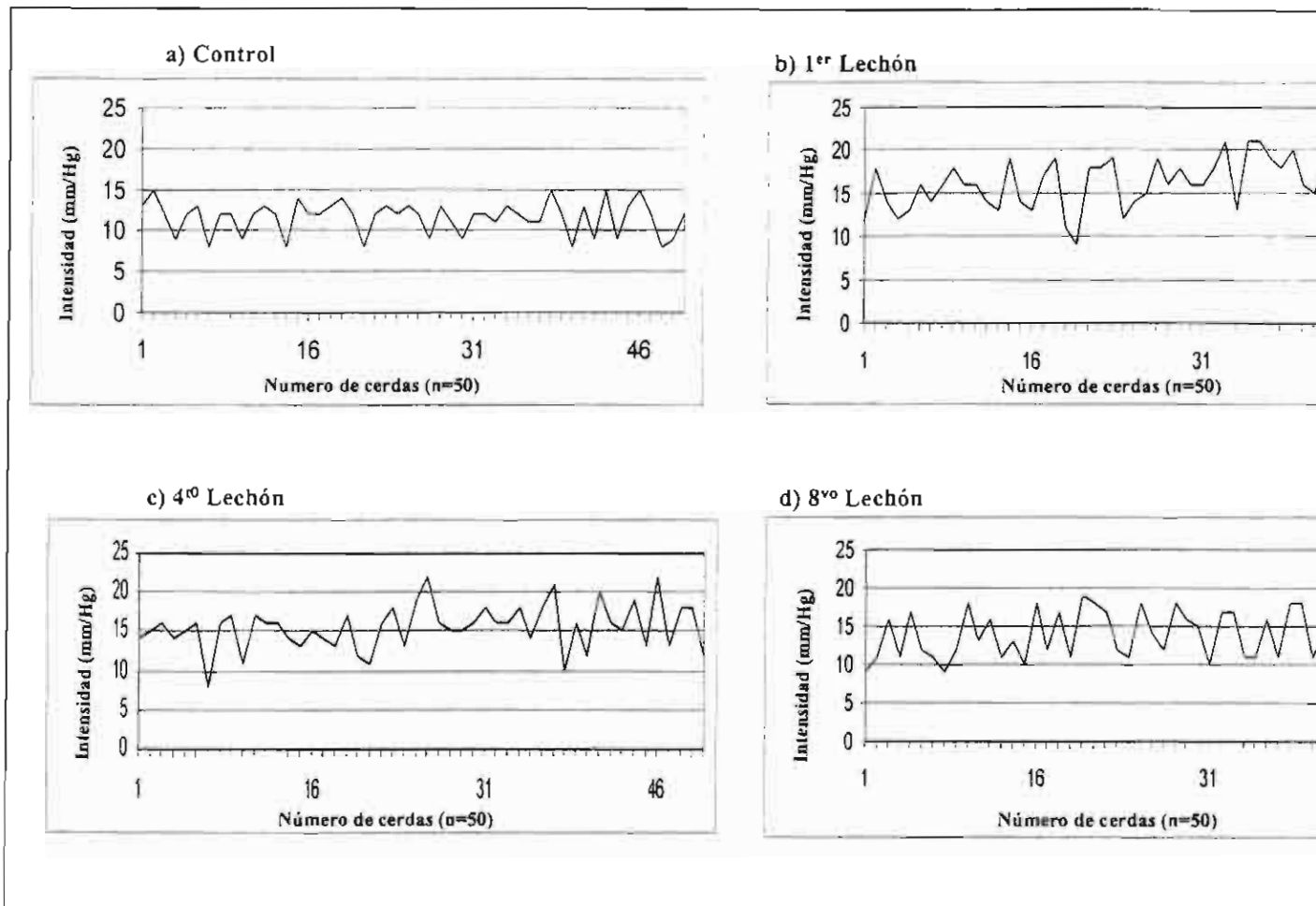


Figura 21. Tocogramas de la intensidad de la contracción uterina (mm/Hg) promedio de los diferentes alojados en corral. Se aprecia la distribución del promedio de la intensidad de la contracción para cada una de las cerdas de cada grupo. Las cerdas recibieron 1 UI de oxitocina por cada 12 kg de peso vivo inmediatamente después de la expulsión del 1^{er}, 4^{to} y 8^{vo} lechón.

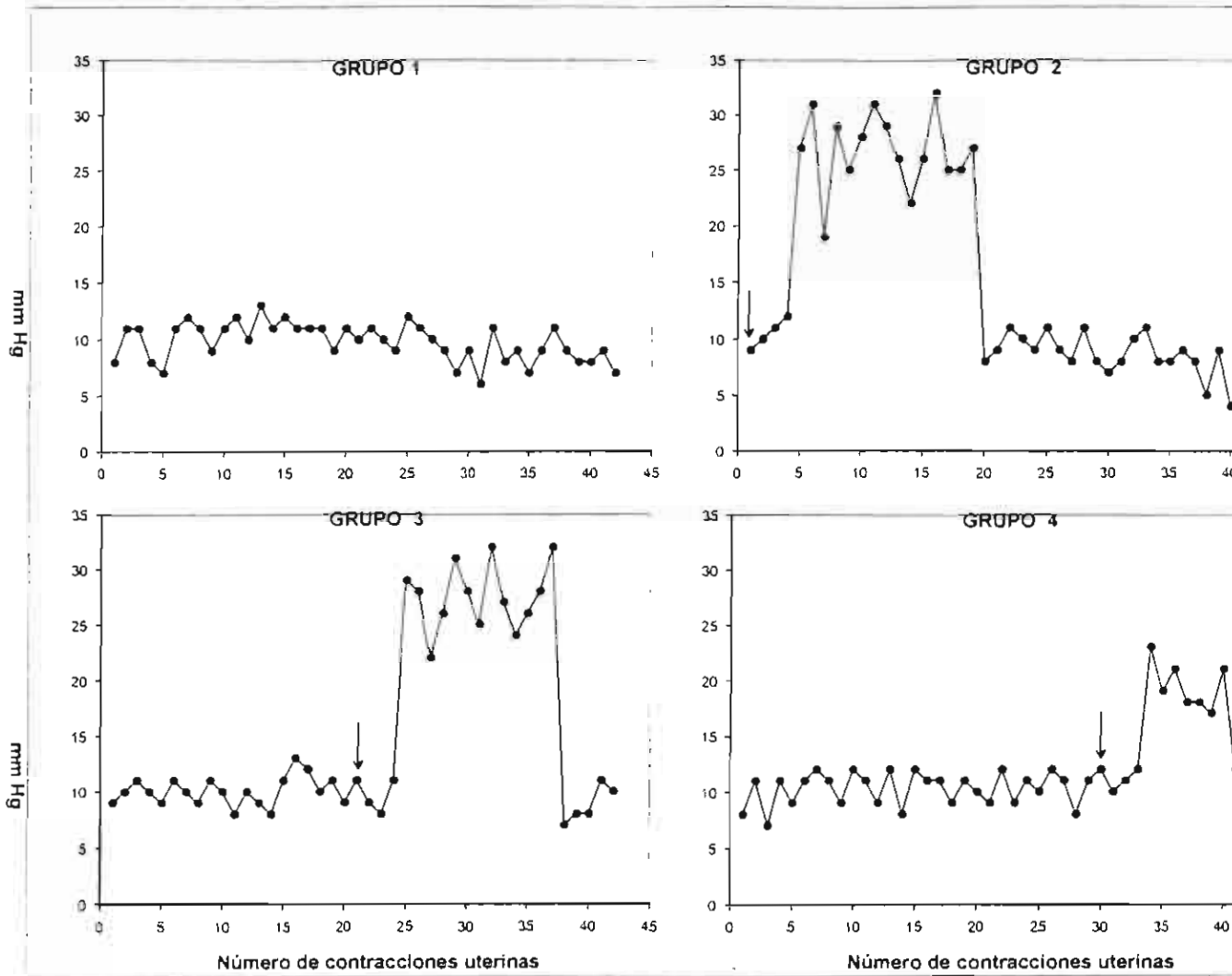


Figura 22. Tocograma típico de una cerda primeriza por grupo. Se aprecia la intensidad (mm/Hg) y número de contracciones en la fase de expulsión de los productos. La flecha indica el momento de aplicación de la oxitocina. **Grupo 1** Control, **Grupo 2** Primer lechón, **Grupo 3** Cuarto lechón, **Grupo 4** Octavo lechón.

Cuadro 54. Respuesta uterina a la administración de oxitocina en diferentes momentos durante el parto en cerdos

(media±DE).

	Administración de oxitocina después d			
	Control	1 ^{er} lechón	4to. lechón	8vo. lechón
Cerdas preñadas (número)	50	50	50	50
Duración total de la expulsión (min) ^a	188.7 ± 17.4	144.5 ± 48.9	143.7 ± 29.3	161.7 ±
Tiempo de acción de la oxitocina (min) ^b	-	25.6 ± 4.6	23.4 ± 3.2	24.3 ±
Intervalo entre lechones (min) ^c	18.0 ± 2.4	13.9 ± 5.0	13.8 ± 3.3	15.7 ±
Contracciones uterinas (n × 10 nacidos) ^d	41.6 ± 8.5	40.7 ± 6.4	39.6 ± 6.4	35.6 ±
Duración de la contracción (seg.) ^e	11.6 ± 4.5	18.0 ± 4.5	16.5 ± 4.1	12.8 ±
Intensidad de la contracción (mm Hg) ^f	11.6 ± 2.0	16.3 ± 3.0	15.3 ± 2.8	14.2 ±

Excepto donde se especifica, las comparaciones entre los cuatro grupos se realizaron a través de la prueba de ANDEY

^a $P < 0.0001$; esta variable tuvo valores significativamente más bajos en los tres grupos tratados ($P < 0.001$) con respecto al grupo control (Prueba de Dunnett).

^b $P = 0.03$; se aprecian diferencias significativas ($P = 0.02$) entre el segundo y el tercer grupo (Prueba de Tukey).

^c $P < 0.0001$; el grupo oxitocina aplicada al octavo lechón fue significativamente menor ($P < 0.005$) que el grupo control (Prueba de Dunnett).

^d $P < 0.0001$; el grupo oxitocina aplicada al octavo lechón fue significativamente diferente ($P < 0.0001$) que el grupo control (Prueba de Dunnett).

^e $P < 0.0001$; se encontraron diferencias significativas ($P < 0.0001$) entre el grupo control y los grupos oxitocina primer y octavo lechón (Prueba de Dunnett).

^f $P < 0.0001$; el grupo oxitocina aplicada al octavo lechón fue significativamente diferente ($P < 0.0001$) que el grupo control (Prueba de Dunnett).

Cuadro 55. Indicadores neonatales a la administración de oxitocina en diferentes momentos durante el parto en el corral.

Indicadores neonatales	Administración de oxitocina		
	Control	1er lechón	4to. lechón
Lechones nacidos vivos por cerda [media (rangos)] ^a	10 (9–14)	10 (8–13)	10 (8–14)
Lechones nacidos vivos teñidos de meconio (n × 100 lechones) ^b	4.0	10.1	5.1
Muertos intraparto (n × 100 lechones) ^c	6.4	6.1 ^g	4.4
Lechones nacidos vivos teñidos de meconio (n):	21	53	27
pH [media (rangos)] ^d	7.31 (7.20–7.81)	7.23 (6.90–7.80)	7.23 (7.00–7.80)
Temperatura corporal (°C) [media (rangos)] ^e	38.1 (36.9–38.4)	36.8 (35.8–37.9)	37.6 (36.9–38.2)

^aPrueba de Kruskal-Wallis; $P = 0.9$.

^bTotal $\chi^2 = 43.1$; $P < 0.0001$.

^cTotal $\chi^2 = 16.2$; $P = 0.001$.

^dPrueba de Kruskal-Wallis; $P = 0.008$; esta variable tuvo valores significativamente más bajos en los tres grupos tratados respecto al grupo control (Prueba Mann-Whitney U).

^ePrueba de Kruskal-Wallis; $P < 0.0001$; esta variable tuvo valores significativamente más bajos ($P < 0.01$) en los grupos tratados respecto al grupo control (Prueba Mann-Whitney U), y el grupo 4 fue significativamente más alto ($P < 0.01$); (Prueba de Mann-Whitney U).

^fRazón de momios = 0.26 (95% CI 0.12 to 0.54).

^gRazón de momios = 2.7 (95% CI 1.6 to 4.6).

^hRazón de momios = 0.33 (95% CI 0.14 to 0.78).

De los diferentes esquemas de tratamiento con oxitocina, el grupo que presentó el menor número de MIP's con cordones umbilicales rotos, de forma significativa ($p < 0.05$) fue el tratado al octavo lechón (**Fig. 25**).

Al relacionar el número de MIP's con cordón umbilical roto con la intensidad en la contracción uterina en el grupo oxitocina aplicada al octavo lechón, la correlación fue de $r = 0.41$.

Respecto a la duración de la expulsión de los productos, en el **Cuadro 54** se observa que a medida que la dosis de oxitocina se aplicó más tardíamente, la duración de la expulsión se incrementó en forma significativa ($p < 0.0001$). El grupo al que se le administró oxitocina al octavo lechón, incrementó significativamente el periodo de expulsión 17 min, respecto al grupo de oxitocina aplicada al nacimiento del primer lechón.

El intervalo de expulsión entre lechones fue significativamente menor ($p < 0.0001$) en los grupos tratados, comparados con el grupo control.

El valor de pH fue significativamente menor ($p < 0.01$) en los grupos tratados con oxitocina, respecto del grupo control (**Cuadro 55**), y fue significativamente más bajo en aproximadamente 0.8 unidades en el grupo tratado con oxitocina al nacimiento del octavo lechón.

Respecto a la temperatura corporal, los grupos tratados al nacimiento del primer y cuarto lechón presentaron significativamente las temperaturas más bajas ($p < 0.001$), en comparación con el grupo control (**Cuadro 55**).

En el **Cuadro 56** se aprecia el promedio y error estándar de los lechones no teñidos y teñidos; a su vez los teñidos se clasificaron en teñidos de meconio en piel en forma ligera, moderada y severa. La aplicación de oxitocina al octavo lechón produjo de forma significativa ($p < 0.05$), el menor número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio además de teñidos en forma severa. En contraste, la aplicación de oxitocina al primer lechón duplicó significativamente ($p < 0.05$) el número de LNV teñidos de meconio en piel respecto del grupo control.

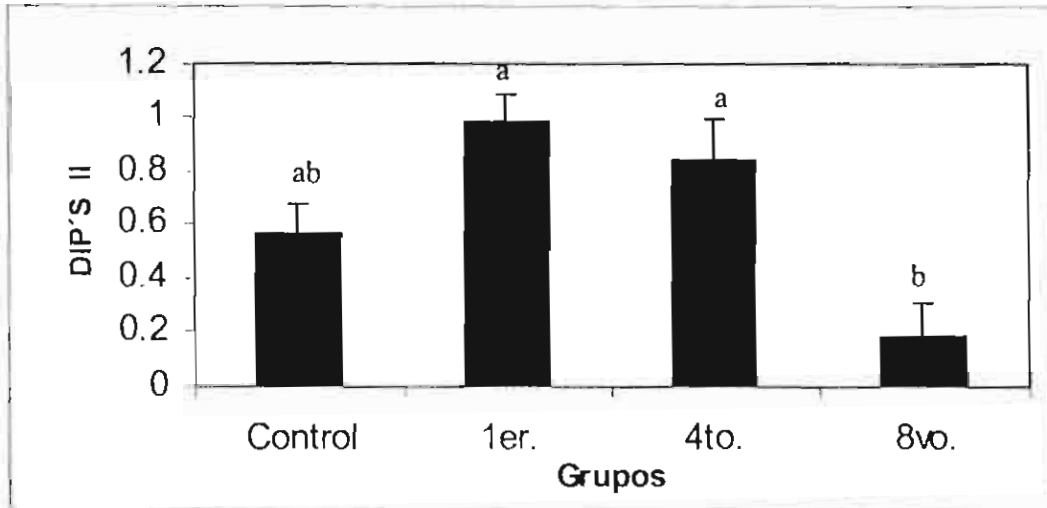


Figura. 23. Promedio de fetos que presentaron desaceleraciones de la frecuencia cardiaca fetal (dips II) por grupo.
 a,b Diferentes letras entre barras establecen diferencias significativas ($p < 0.01$) entre grupos a la prueba de ANDEVA.

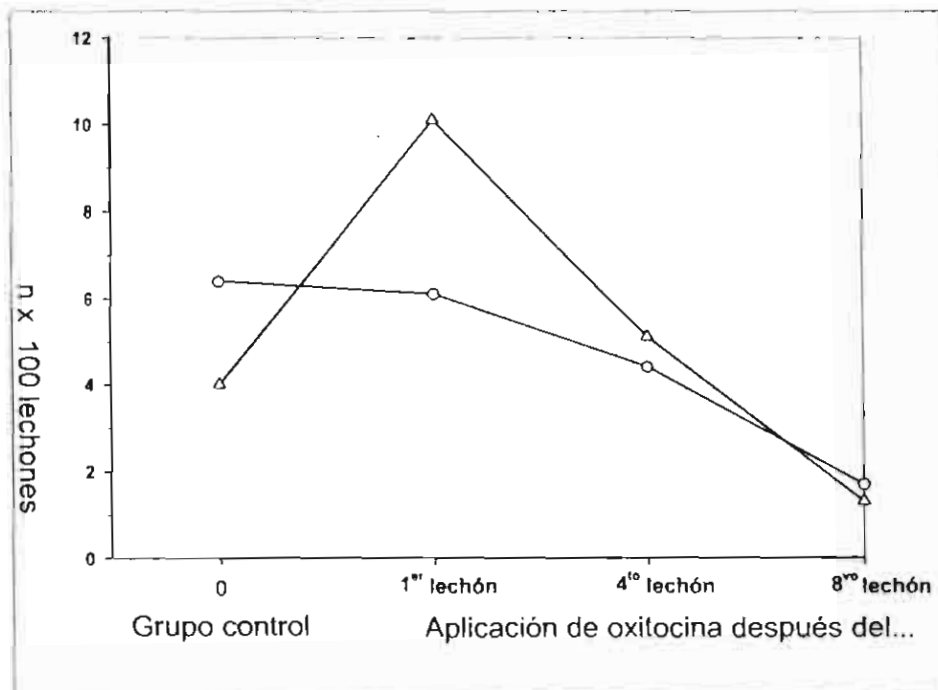


Figura. 24. Neonatos teñidos de meconio (círculos) y nacidos muertos intraparto (triángulos). Se aprecia una mayor frecuencia de ellos en los grupos tratados con oxitocina al nacimiento del primer y cuarto lechón que en el grupo control y tratado con oxitocina al octavo lechón. Las variaciones para ambos indicadores fueron estadísticamente significativos ($p < 0.0001$ y $p = 0.001$, respectivamente).

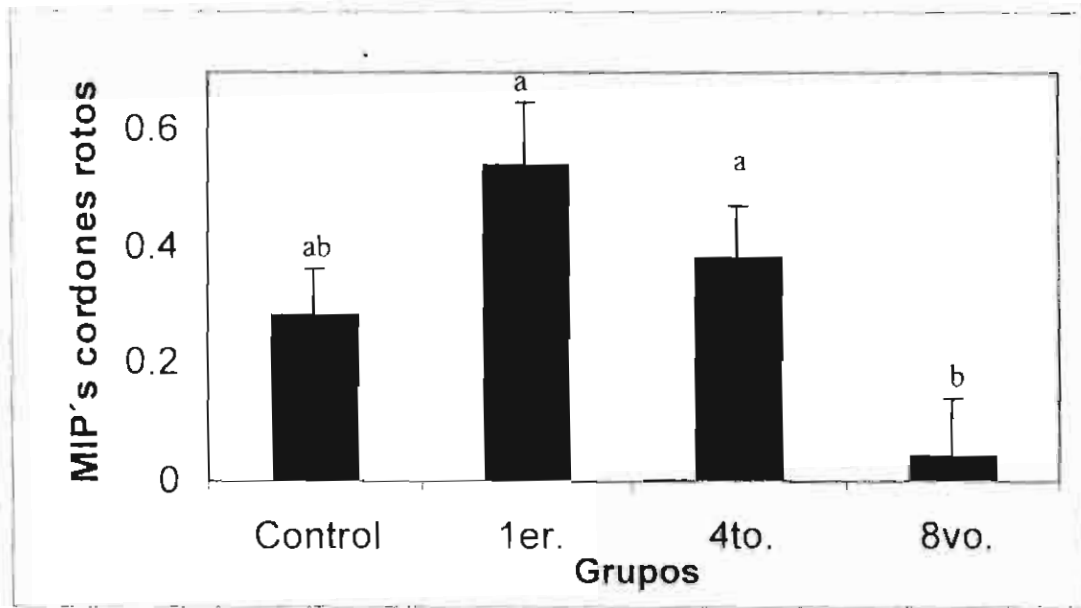


Figura. 25. Promedio de muertos intraparto (MIP'S) que presentaron cordones umbilicales rotos.

a,b Diferentes letras entre barras establecen diferencias significativas ($p < 0.01$) entre grupos a la prueba de ANDEVA.

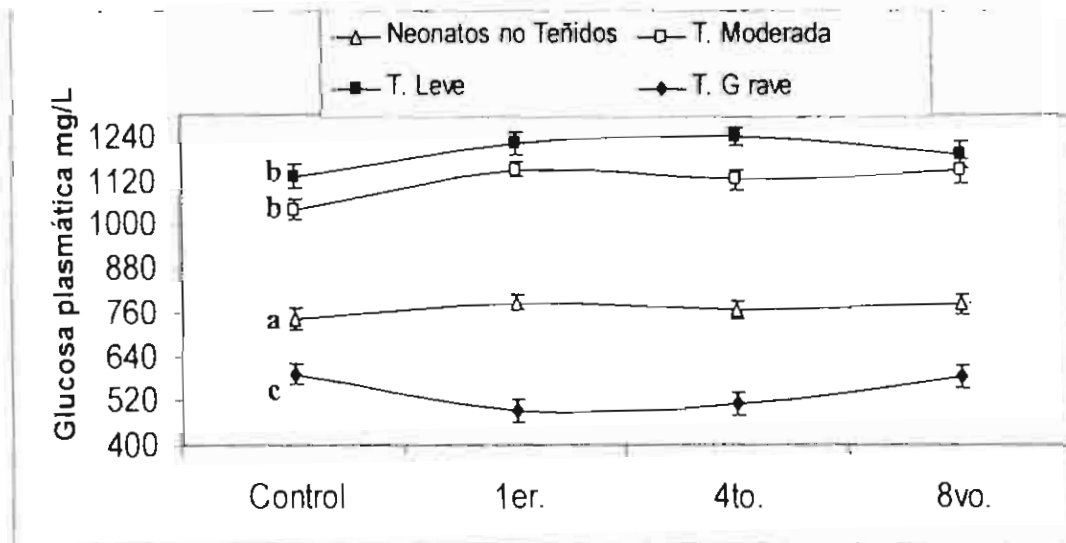


Figura. 26. Nivel de glucosa plasmática en neonatos no teñidos y neonatos teñidos de meconio que presentaron sufrimiento fetal agudo en útero y que sobrevivieron a este proceso (exhibieron acidosis $pH < 7.2$, y ruptura de cordón umbilical). El valor de glucosa fue tomado 1 minuto después del nacimiento (Media y EE).

a,b Diferencias significativas ($p < 0.01$) entre líneas a la prueba de ANDEVA. No existieron diferencias significativas entre grupos.

Cuadro 56. Lechones nacidos vivos (LNV) no teñidos y teñidos, así como su grado de tinción de meconio en piel de los teñidos en grado ligero (GTL), moderado (GTM) y grave (GTG) en cerdas en corral.

Variables	Control n = 50	1er. lechón n = 50	4to. lechón n = 50	8avo. lechón n = 50
LNV No teñidos	9.30 ± 0.17 ^a	8.64 ± 0.15 ^b	9.22 ± 0.16 ^{ab}	9.78 ± 0.12 ^a
LNV Teñidos	0.42 ± 0.11 ^a	1.14 ± 0.09 ^b	0.64 ± 0.10 ^{ca}	0.22 ± 0.06 ^{dc}
LNV GTL	0.26 ± 0.06 ^a	0.28 ± 0.05 ^a	0.12 ± 0.08 ^a	0.18 ± 0.03 ^a
LNV GTM	0.06 ± 0.03 ^a	0.05 ± 0.02 ^a	0.06 ± 0.03 ^a	0.02 ± 0.01 ^a
LNV GTG	0.10 ± 0.05 ^a	0.80 ± 0.04 ^b	0.46 ± 0.07 ^b	0.02 ± 0.06 ^a

^{a,b} Diferentes letras expresan diferencias significativas ($p < 0.05$) entre grupos a la prueba de ANDEVA. Media ± Error estándar.

En el **Cuadro 57** se observa el número de LNV teñidos de meconio en piel, de acuerdo a la escala de calificación de la frecuencia cardiaca. Es interesante observar cómo se incrementa drásticamente ($p < 0.05$) el número de LNV-Teñidos con bradicardia (calificación =0) en los grupos tratados con oxitocina aplicada al primer y cuarto lechón, respecto de los grupos control y oxitocina aplicada al octavo lechón. Las correlaciones entre estas dos variables, para los grupos de oxitocina aplicada al primero y octavo lechón fueron de $r = 0.46$ y $r = 0.37$, respectivamente.

Cuadro 57. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel en la escala de calificación del indicador frecuencia cardiaca (FC)

Tratamientos	FC =0 Número	FC =1 Número	FC =2 Número
T1 (control)	2	5	16
T2 (1er. lechón)	18	9	7
T3 (4to. lechón)	12	5	4
T4 (8avo. lechón)	3	2	3
Contrastes	Probabilidad (α)		
T1 vs. T2	0.05	NS	NS
T1 vs. T3	NS	NS	0.05
T1 vs. T4	NS	NS	0.05
T2 vs. T3	NS	NS	NS
T2 vs. T4	0.05	NS	NS
T3 vs. T4	0.05	NS	NS

Prueba de Kruskal-Wallis. Las diferencias significativas se determinaron utilizando contrastes ortogonales. NS: no significativo.

En el **Cuadro 58** se presenta el número de LNV teñidos de meconio en piel, de acuerdo a la escala de calificación del indicador latencia a intento de inspiración. Hubo un decremento significativo ($p < 0.05$) en el número de LNV-Teñidos que demoraron más de 1 min en intentar inspirar a partir de su expulsión (calificación = 0), en el grupo tratado con oxitocina al octavo lechón, respecto de los grupos oxitocina al primero y cuarto lechón.

Cuadro 58. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador latencia a intento de inspiración (LII).

Tratamientos	LII =0	LII =1	LII =2
	Número	Número	Número
T1 (control)	2	5	14
T2 (1er. lechón)	17	13	5
T3 (4to. lechón)	15	9	0
T4 (8vo. lechón)	2	2	4
Contrastes	Probabilidad (α)		
T1 vs. T2	0.05	NS	NS
T1 vs. T3	0.05	NS	0.05
T1 vs. T4	NS	NS	NS
T2 vs. T3	NS	NS	NS
T2 vs. T4	0.05	NS	NS
T3 vs. T4	0.05	NS	NS

Prueba de Kruskal-Wallis. Las diferencias significativas se determinaron utilizando contrastes ortogonales.
NS: No significativo.

El **Cuadro 59** muestra el número de LNV teñidos de meconio en piel, de acuerdo a la escala de calificación del indicador latencia a ponerse de pie. El número de LNV teñidos en la calificación = 0 (tardaron más de 5 min en ponerse de pie), es significativamente mayor ($p < 0.05$) en los grupos tratados con oxitocina al primero y cuarto lechón, en comparación con los grupos control y del octavo lechón.

Respecto al indicador de color en hocico de LNV teñidos con meconio (**Cuadro 60**) se observó que la frecuencia de palidez (Col=0) fue significativamente menor ($p < 0.05$) en el grupo tratado con oxitocina al nacimiento del octavo lechón, respecto de los tratados al primero y cuarto lechón.

Cuadro 59. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador latencia a ponerse de pie (LPP).

Tratamientos	LPP =0	LPP =1	LPP =2
	Número	Número	Número
T1 (control)	2	3	16
T2 (1er. lechón)	16	13	5
T3 (4to. lechón)	12	10	0
T4 (8avo. lechón)	0	3	4
Contrastes	Probabilidad (α)		
T1 vs. T2	0.05	NS	0.05
T1 vs. T3	NS	NS	0.05
T1 vs. T4	NS	NS	0.05
T2 vs. T3	NS	NS	NS
T2 vs. T4	0.05	NS	NS
T3 vs. T4	0.05	NS	NS

Prueba de Kruskal-Wallis. Las diferencias significativas se determinaron utilizando contrastes ortogonales.

NS: No significativo.

Cuadro 60. Número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio en piel, en la escala de calificación del indicador color en hocico.

Tratamientos	Pálido	Cianótico	Rosado
	Número	Número	Número
T1 (control)	2	4	14
T2 (1er. lechón)	17	9	7
T3 (4to. lechón)	14	3	2
T4 (8vo. lechón)	1	2	4
Contrastes	Probabilidad (α)		
T1 vs. T2	0.05	NS	NS
T1 vs. T3	0.05	NS	0.05
T1 vs. T4	NS	NS	NS
T2 vs. T3	NS	NS	NS
T2 vs. T4	0.05	NS	NS
T3 vs. T4	0.05	NS	NS

Prueba de Kruskal-Wallis. Las diferencias significativas se determinaron utilizando contrastes ortogonales.

NS: No significativo.

Al comparar las concentraciones plasmáticas de glucosa de los neonatos que tuvieron sufrimiento fetal agudo, de acuerdo al grado de tinción de meconio en piel, se observa que los grupos teñidos con grado leve y moderado experimentan incrementos significativos ($p < 0.01$), respecto a los grupos no teñidos y teñidos en forma grave. Por otro lado se aprecia que los niveles plasmáticos de glucosa descienden significativamente

($p < 0.01$) en el grupo teñidos grado severo, respecto al resto de los grupos (no teñidos y teñidos en forma leve y moderada) (**Fig. 26**).

Las correlaciones entre mayor grado de tinción, menor nivel de glucosa para los grupos control, y oxitocina al primero, cuarto y octavo lechón fueron $r=0.51$, 0.41 , 0.61 y 0.64 , respectivamente.

VIII. DISCUSIÓN

8.1. Experimento 1

Duración del parto

Como era de esperar, la duración total promedio de la expulsión de los lechones fue significativamente ($p < 0.01$) superior para el grupo control (209.9 min), comparada con el tratamiento con oxitocina (150.5 min.), confirmando la función uterotónica de la hormona (Gilbert, 1999; Mota *et al.*, 2002a). Esto ha sido previamente reportado por Castrén *et al.* (1993), quienes concluyeron que los partos prolongados están asociados con bajas concentraciones de oxitocina en plasma sanguíneo. Por otro lado, los resultados de la duración del parto observados en el presente estudio son inferiores a los de Friend *et al.* (1962), quienes al registrar 212 partos de 38 cerdas estimaron una duración promedio de 296 min. En este sentido Jones (1966), y De Roth y Downie (1976), en trabajos previos sin el uso de oxitócicos, obtuvieron valores de 173, 156 y 186 min, respectivamente. En el presente estudio las cerdas del grupo tratado con oxitocina (G_2) parieron en promedio aproximadamente una hora (59.33 min) más rápido que el grupo control (G_1).

La aplicación de oxitocina disminuyó significativamente ($p < 0.01$) el intervalo de expulsión entre lechones (15.6 min) en comparación con las cerdas no tratadas (22.7 min). Sin embargo, el intervalo sin el uso de la oxitocina es superior a lo reportado por otros investigadores. Jones (1966), Randall (1972ab), De Roth y Downie (1976), Fahmy y Flipot (1981), y Fraser *et al.* (1997) en cerdas sin tratamiento alguno, encontraron un intervalo promedio de 15.3, 16.0, 16.5, 15.7 y 13 min, respectivamente; en cambio, es similar al promedio reportado previamente por Mota *et al.* (2002a) también en cerdas enjauladas. En estudios realizados en Medicina Humana a diferencia de Medicina Veterinaria, se señala que el uso de oxitocina después de la aplicación de prostaglandinas hace que se acorte el tiempo de trabajo de parto, el tiempo para alcanzar la dilatación completa sin existir un incremento en la tasa de partos disfuncionales (Wing *et al.*, 1999; Morgan *et al.*, 2002).

Monitoreo fetal electrónico

En el presente estudio, la administración de oxitocina al inicio del parto tuvo un efecto directo sobre el feto *in utero*, reflejado a través de las desaceleraciones de la frecuencia cardiaca. En el grupo control la FCF durante la contracción rebasó el límite normal considerado hasta 160 latidos por min, apreciándose una tendencia a la taquicardia. En dicho grupo, la duración de la contracción fue menor a 40 seg lo cual es normal siempre y cuando coincida con la contracción. Sin embargo, en el grupo que recibió oxitocina, el promedio de la FCF se registró dentro del rango considerado como normal (entre 120 y 160), no obstante existieron fetos con bradicardia (<120 latidos/min) y taquicardia (>160 latidos/min), que al promediar no hicieron posible apreciar las desaceleraciones de la FCF. Por ello es trascendental identificar los dips II, característicos de sufrimiento fetal agudo. El promedio de los dips II encontrados en el grupo tratado con oxitocina fue 5.7 veces mayor ($p < 0.01$) en comparación con el control.

Se ha demostrado que los oxitócicos contraen los músculos del fondo del útero, aplicando una fuerza de expulsión rítmica e intermitente sobre el conducto uterino (Drill, 1969), dando lugar a que cada contracción al ejercer presión sobre los cordones umbilicales, reduzca el flujo sanguíneo destinado a los lechones, disminuyendo de esta manera la cantidad de oxígeno que llega a cada lechón (English *et al.*, 1985), con la consecuente muerte por asfixia. Esto ha sido comprobado también en estudios realizados en humanos (Pernoll y Benson, 1988; Tucker y Haut, 1990), donde se señala que las contracciones uterinas disminuyen el flujo sanguíneo del útero y a su vez el intercambio gaseoso a través de la placenta (Vispo *et al.*, 2002).

A través de este experimento se concluye que el uso del cardiotocografo en cerdas constituye una herramienta para la determinación de las contracciones miométricas y la FCF, así como para futuras investigaciones que permitan avanzar en el conocimiento de la hipoxia fetal, repercusiones y el riesgo potencial del uso indiscriminado de oxitócicos.

Mortinatos

La administración de oxitocina incrementó los porcentajes de cerdas que parieron lechones muertos intraparto del 30% (control) al 56% en las cerdas tratadas. Por lo que se confirma que la administración de oxitocina al inicio del parto causa un incremento en la mortalidad intraparto, tal como se ha descrito en estudios previos (Mota *et al.*, 2002a; Alonso-Spilsbury *et al.*, 2004). Las diferencias de manejo deberán ser consideradas en la interpretación de resultados de diferentes granjas.

El porcentaje de lechones nacidos muertos intraparto con grado de tinción severo fue 11 veces mayor en lechones cuyas madres recibieron oxitocina. Estos hallazgos refuerzan la idea de que el grado de tinción de meconio severo (Martínez-Burnes *et al.*, 2001) pueda ser utilizado como un indicador de asfixia neonatal (Davis *et al.*, 1985). La presencia de meconio en el líquido amniótico de los infantes humanos al parto ha sido reconocida por obstetras y patólogos como un indicador importante de distrés anóxico fetal (Potter, 1961). Sin embargo, en estudios realizados por Mota *et al.* (2005b) en cerdos, el grado de tinción de meconio en piel no estuvo correlacionado con su presencia en pulmón en mortinatos intraparto. Por otro lado, Vispo *et al.* (2002) señalan que la tinción de meconio en bebés debe ser considerada como un signo de alarma siempre y cuando se asocie a modificaciones de la FCF *in utero* como signos de sufrimiento fetal agudo (Schwarcz *et al.*, 1995; Wong *et al.*, 2002).

Tinción de meconio

Los resultados del grado de tinción de meconio en piel indican que la administración de oxitocina incrementó significativamente el porcentaje de lechones que nacieron teñidos en forma moderada y severa. Lo anterior es inverso a lo que ocurrió en lechones no tratados (control) en los que predomina el grado de tinción leve en piel.

La administración de oxitocina vía IM al inicio del parto como tradicionalmente o más comúnmente se usa, redujo la duración del parto, pero produjo sufrimiento fetal agudo, hipoxia y riesgo de muertos intraparto, por lo que se sugiere continuar con estudios para determinar dosis, vía y tiempo.

DISCUSIÓN

8.2. Experimento 2

Uno de los hallazgos más importantes de este experimento es el menor número de MIP's obtenidos con la vía de administración intramuscular de oxitocina, así como también el menor número de MIP's con cordón umbilical roto. La explicación está directamente relacionada con la distribución más homogénea de las contracciones uterinas en un mayor tiempo debido a la duración del efecto más larga de la oxitocina en la vía IM.

Paradójicamente la acción de la oxitocina aplicada por vía intravenosa fue muy corta (9.34 ± 0.21 min); sin embargo, la duración de la expulsión fue mayor que en las otras dos vías. Es importante señalar que una vez que la oxitocina tuvo su acción, las cerdas entraron en un proceso de atonía uterina que alargó el periodo de expulsión fetal. Este proceso ha sido descrito en Medicina Humana por Rezapour *et al.* (1996) como distocia persistente o parto oxitocina-resistente. Este patrón fue más marcado en las hembras a las que se les aplicó oxitocina por vía endovenosa. Asimismo, la atonía uterina ha sido descrita en mujeres parturientas a las que se les prolongó la infusión de oxitocina, ya que ocasiona que disminuya la respuesta de contracción uterina (Phaneuf *et al.*, 2000), lo cual puede ser debido a la pérdida de receptores miométriales o a la desensibilización (pérdida de los sitios) de los receptores a oxitocina (Zeeman *et al.*, 1997).

En el presente estudio la frecuencia de contracciones (min) durante la fase de expulsión para los seis grupos fue: G_1 5.3, G_2 2.4, G_3 5.09, G_4 2.3, G_5 5.42 y G_6 3.5. En estudios realizados en mujeres (Rezapour *et al.*, 1996), la oxitocina es aplicada vía endovenosa primeramente en dosis bajas y luego se incrementa la dosis hasta llegar a 3 contracciones por cada 10 min; este patrón de contracción es similar a lo que ocurrió en las cerdas a las que se les aplicó oxitocina por vía endovenosa.

Respecto a los dips II registrados por el cardiógrafo, los grupos tratados con oxitocina, duplicaron el número de dips que indican sufrimiento fetal agudo, independientemente de la vía de administración, comparado con las hembras de los grupos control. Lo anterior indica que la dosis utilizada no es la adecuada, por lo que

será necesario probar dosis más bajas. Comparativamente, en Medicina Humana cuando la oxitocina es aplicada por vía endovenosa, se reduce la dosis administrada.

Es importante destacar que en el presente estudio, la vía IM de aplicación de oxitocina fue la que comprometió en menor grado el bienestar del feto durante la fase de expulsión, por lo tanto se esperaría un menor número de dips; sin embargo, no ocurrió así. El número de dips II en las cerdas tratadas con oxitocina en las diferentes vías fue muy similar y no hubo diferencias significativas ($p > 0.05$) entre grupos. Esto podría explicarse debido a que el cardiotransductor identificó un menor número de dips en la vía IM que lo esperado en las vías IVU e IV, ya que en estos grupos hubo una mayor cantidad de fetos asfixiados *in utero* ($G_2=32$, $G_4=46$, $G_6=47$) cuya FCF y por ende, desaceleraciones o dips II no pudieron registrarse porque los productos ya habían muerto.

Por otro lado, es importante señalar que el número de fetos por grupo en los que se presentaron dips II identificados a través del monitoreo electrónico ($G_1=15$, $G_2=37$, $G_3=19$, $G_4=36$, $G_5=16$ y $G_6=42$) no coincide con el número de LNV teñidos por grupo ($G_1=21$, $G_2=46$, $G_3=24$, $G_4=45$, $G_5=19$ y $G_6=48$). La pregunta es por qué si los fetos tuvieron asfixia *in utero* (de acuerdo a las desaceleraciones de la FCF) ¿no los detectó el transductor fetal?, lo que podría tener dos explicaciones. La primera explicación está ligada a los estudios realizados recientemente por Wong *et al.* (2002), quienes señalan que no todos los bebés que nacen teñidos de meconio experimentan acidosis y sufrimiento fetal. La otra explicación pudiera estar relacionada con lo que reportan Low *et al.* (2001), quienes señalan que el monitoreo electrónico de la frecuencia cardiaca fetal en partos a término no es suficiente para identificar todos los casos de fetos que experimentarán asfixia, por lo que concluyen que el monitoreo electrónico de la FCF debe ser complementado con otros estudios que evalúen el equilibrio ácido-base de los gases en sangre del neonato. Sin embargo, consideramos que el monitoreo electrónico de la FCF es una herramienta importante para prevenir el progreso de asfixia leve a moderada o severa durante la segunda etapa del parto.

Resaltar que existieron diferencias significativas entre las diferentes vías de administración de oxitocina respecto al número de MIP's. Es importante también

comentar que todos los fetos asfixiados nacieron teñidos de meconio en alguno de sus grados evaluados. Así por ejemplo, el grado de tinción de meconio severo en piel fue el que se registró en mayor proporción en los MIP's, para los grupos tratados con oxitocina, mientras que para las hembras de los grupos control, el mayor porcentaje de MIP's teñidos de meconio se presentó en el grado leve. De la misma manera, respecto al número de LNV teñidos y a pesar de que no existieron diferencias significativas entre las diferentes vías de administración de oxitocina, el grado de tinción de meconio que se registró en mayor proporción en los grupos tratados con oxitocina fue el severo, mientras que para las hembras del grupo control, el mayor porcentaje se presentó en el grado leve.

El incremento significativo en el número de LNV teñidos que demoraron más de 5 min en ponerse de pie al nacimiento, nacidos de hembras de los grupos tratados con oxitocina, indica un grado de anoxia severo, además de la debilidad extrema por haberse agotado las reservas de glucógeno hepático en la lucha por su supervivencia *in utero*. Sin embargo, la ruta de administración de oxitocina no modificó esta latencia a ponerse de pie. El grado de asfixia *in utero* que se aprecia a través de los dips II y de los muertos intraparto también se vio reflejado en la viabilidad del neonato que nació teñido.

El número de lechones que tardaron más de 1 min en inspirar fue menor cuando la oxitocina se administró por vía IM, y mayor en la intravenosa, al compararlos con los no tratados; sin embargo, este efecto no fue diferente en las tres vías de aplicación.

La presencia de mayor palidez y cianosis del hocico de los lechones nacidos vivos tratados con oxitocina, corrobora el efecto de la oxitocina sobre la compresión del cordón umbilical, por el incremento de la duración e intensidad de las contracciones uterinas y la falta de irrigación e hipoxia de las mucosas. Lo anterior es también sustentado por la mayor frecuencia de cordones umbilicales rotos, lechones teñidos con meconio en forma severa en los grupos tratados con oxitocina comparado con los controles.

La ruta de administración de oxitocina también tuvo efecto sobre los parámetros anteriores y podría explicarse por el periodo de acción de la hormona. La vía IM con mayor tiempo de acción produjo menos intensidad de contracciones, de cordones rotos,

de teñidos con meconio y de muertos intraparto. En cambio, las rutas intravulvar y endovenosa tuvieron menor periodo de acción, pero mayor número de contracciones uterinas en menor tiempo, mayor tiempo de expulsión y por consiguiente, mayor grado de hipoxia, mayor tendencia a acidosis, a tinción con meconio y a mortalidad intraparto.

El grado y duración de la asfixia son factores determinantes en los cambios en los indicadores evaluados. Así por ejemplo, los lechones que inician el proceso de asfixia por la compresión y ruptura del cordón umbilical, inician también la acidosis, pero no todos expulsan meconio. Si la intensidad de las contracciones se incrementa en un menor tiempo, el grado de hipoxia aumenta, así como la frecuencia de cordones umbilicales rotos, de acidosis y de sufrimiento fetal. Estudios realizados por Westgate *et al.* (2001) en borregas próximas a parto, demostraron que a medida que la oclusión del cordón umbilical en los fetos ovinos perdure más tiempo, ocasiona dips II y descenso del pH, ambos indicadores de asfixia fetal aguda.

En Medicina Humana un pH menor de 7.25 sugiere un sufrimiento fetal extremo y un pH inferior a 7.1 es indicativo de necesidad de extracción del feto (Behrman y Vaughan, 1998; Vispo *et al.*, 2002).

DISCUSIÓN

8.3. Experimento 3

El presente estudio indica que la vía de administración intramuscular de oxitocina fue en la que se obtuvo el menor número de MIP's. La explicación se debe a la distribución más homogénea de las contracciones uterinas en un mayor tiempo, debido a que el periodo de acción de la oxitocina fue más prolongado en esta vía de administración.

Otro aspecto importante a destacar es que la acción de la oxitocina aplicada por vía endovenosa fue de 10.45 ± 0.07 min; sin embargo, la duración de la expulsión fue mayor que en la vía IM. Una vez que la oxitocina tiene su acción, las cerdas entran en un proceso de atonía uterina que alarga el periodo de expulsión fetal. Este proceso ha sido descrito en Medicina Humana por Rezapour *et al.* (1996) como distocia persistente o parto oxitocina-resistente. La atonía uterina en mujeres parturientas a las que se les prolongó la infusión de oxitocina, genera una disminución en la respuesta de contracción uterina (Phaneuf *et al.*, 2000), lo cual puede ser debido a la pérdida de receptores miométriales o a la desensibilización (pérdida de los sitios) de los receptores a oxitocina (Zeeman *et al.*, 1997). Es muy posible que un patrón similar ocurriese con las cerdas a las que se les aplicó oxitocina por vía endovenosa.

En el presente estudio la frecuencia de las contracciones uterinas durante la fase de expulsión (min) para los seis grupos fue: G₁ 6.21, G₂ 2.58, G₃ 5.26, G₄ 2.44, G₅ 4.86 y G₆ 3.72. En estudios realizados en mujeres (Rezapour *et al.*, 1996), la oxitocina es aplicada vía endovenosa primeramente en dosis bajas y luego la dosis se incrementa hasta llegar a 3 contracciones por cada 10 min; este patrón de contracción es similar a lo que ocurrió en las cerdas a las que se les aplicó oxitocina por vía endovenosa.

Respecto a los dips II registrados por el cardiógrafo, en los grupos tratados con oxitocina, se duplicó el número de dips que indican sufrimiento fetal agudo, independientemente de la VA respecto a las hembras de los grupos control. Lo anterior indica que la dosis empleada no fue la adecuada, por lo que será necesario probar dosis más bajas. Comparativamente en Medicina Humana cuando la oxitocina es aplicada por vía endovenosa, se reduce la dosis administrada.

Es importante destacar que en el presente estudio, la vía de aplicación de oxitocina que comprometió en menor grado el bienestar del feto durante la fase de expulsión fue la vía IM, por lo tanto se esperaría que habría un menor número de dips II; sin embargo no ocurrió así. El número de dips II en las cerdas tratadas con oxitocina en las diferentes vías fue muy similar y no hubo diferencias significativas ($p > 0.05$) entre grupos. Esto podría explicarse debido a que el cardiotransductor identificó un número de dips inferior al esperado en las vías intravulvar y endovenosa, ya que en estos grupos hubo una mayor cantidad de fetos asfixiados *in utero* ($G_2=24$, $G_4=37$, $G_6=26$) con ausencia de FCF y por ende, las desaceleraciones o dips no pudieron registrarse porque ya habían muerto.

Por otro lado, es importante también señalar que el número de fetos en los que se presentaron dips II identificados a través del monitoreo electrónico por grupo ($G_1=11$, $G_2=28$, $G_3=17$, $G_4=26$, $G_5=15$ y $G_6=28$), no coincide con el mayor número de LNV teñidos por grupo ($G_1=21$, $G_2=32$, $G_3=20$, $G_4=30$, $G_5=14$ y $G_6=38$). Cabría preguntar por qué el transductor fetal no detectó los fetos que tuvieron asfixia *in utero* (de acuerdo a las desaceleraciones de la FCF), lo que podría tener 2 explicaciones. La primera podría coincidir con lo que concluyen algunos autores como Wong *et al.*, (2002), que no todos los bebés que nacen teñidos de meconio experimentan acidosis y sufrimiento fetal. La otra explicación pudiera estar relacionada con los hallazgos de Low *et al.* (2001), quienes señalan que el monitoreo electrónico de la frecuencia cardiaca fetal en partos a término no es suficiente para identificar todos los casos de fetos que experimentarán asfixia, por lo que concluyen que el monitoreo electrónico de la FCF debe ser complementado con otros estudios que evalúen el equilibrio ácido-base de los gases en sangre del neonato. Sin embargo, consideramos que el monitoreo electrónico de la FCF es una herramienta importante para prevenir el progreso de asfixia leve a moderada, y a severa durante la segunda etapa del parto. Estudios realizados por Boehm (1999), indican que es importante complementar el monitoreo electrónico fetal con una oximetría de pulso fetal que mide el porcentaje de saturación de O_2 (SPO_2). La utilidad de este método radica en que existe un grupo intermedio de fetos que muestran trazos de FCF que no son normales pero tampoco compatibles con sufrimiento fetal, pudiendo utilizarse la oximetría para distinguir el feto que requiere nacer de aquel que no.

Es importante resaltar que todos los fetos asfixiados nacieron teñidos de meconio en alguno de sus grados. El grado de tinción de meconio en piel en el que se registró la mayor proporción de MIP's fue el severo para los grupos tratados con oxitocina, mientras que para los grupos controles, el mayor porcentaje de MIP's teñidos de meconio se presentó en el grado leve. De la misma manera, respecto al número de LNV teñidos y a pesar de que no existieron diferencias significativas entre las diferentes vías de administración de oxitocina, el grado de tinción de meconio que se registró en mayor proporción en los grupos tratados con oxitocina fue el severo, mientras que para el grupo control, el mayor porcentaje de LNV teñidos se presentó en el grado leve.

El grado de asfixia *in utero* que se aprecia a través de los dips II y de los muertos intraparto también se vio reflejado en la viabilidad del neonato que nació teñido. Hubo un incremento significativo del número de LNV teñidos que demoraron más de 5 min en ponerse de pie al nacer en las hembras de los grupos tratados con oxitocina, lo que indica un grado de anoxia severo, además de la debilidad extrema por haberse agotado las reservas de glucógeno hepático en la lucha por su supervivencia *in utero*. Sin embargo, la ruta de administración de oxitocina no influyó en la latencia a ponerse de pie.

El efecto de oxitocina sobre el número de lechones que tardaron más de 1 min en inspirar fue menor en la vía IM y mayor en la intravenosa, al compararlos con sus respectivos controles ($p < 0.05$).

La presencia de mayor palidez y cianosis del hocico de los lechones nacidos vivos tratados con oxitocina, corrobora su efecto sobre la compresión del cordón umbilical, al incrementar la duración e intensidad de las contracciones uterinas, la falta de irrigación e hipoxia de las mucosas.

La ruta de administración de la oxitocina tuvo efectos sobre los diferentes parámetros y podría explicarse por el periodo de acción, porcentaje de biodisponibilidad y velocidad de absorción de la hormona. La vía IM con menor porcentaje de biodisponibilidad, una menor velocidad de absorción y por ende, mayor tiempo de acción, produjo menor intensidad de las contracciones, menor número de cordones rotos, de neonatos teñidos con meconio y de muertos intraparto. Por el contrario, las rutas intravulvar y endovenosa tuvieron menor periodo de acción. Todo esto se reflejó

en un mayor número de contracciones uterinas en menor tiempo, mayor tiempo de expulsión y por consiguiente, mayor grado de hipoxia, mayor tendencia a acidosis, a tinción con meconio y a mortalidad intraparto.

El grado y duración de la asfixia son factores determinantes de los cambios en los indicadores evaluados. Los lechones que inician el proceso de asfixia por la compresión y ruptura del cordón umbilical, inician también la acidosis, pero no todos expulsan meconio. Si la intensidad de las contracciones se incrementa en un menor tiempo, el grado de hipoxia aumenta, así como la frecuencia de cordones umbilicales rotos, de acidosis y de sufrimiento fetal. En Ginecología y Obstetricia se ha indicado que el exceso de contracciones o partos prolongados provocan alteraciones en la circulación del útero (Vispo *et al.*, 2002).

Como ya ha sido señalado, estudios realizados por Westgate *et al.* (2001) en borregas próximas a parto, demostraron que a medida que la oclusión del cordón umbilical en los fetos ovinos perdura más tiempo ocasiona dips II y descenso del pH, ambos indicativos de asfixia fetal aguda. Por otro lado, en Medicina Humana se considera que un pH menor de 7.25 sugiere un sufrimiento fetal extremo y un pH inferior a 7.2 es indicativo de extracción del feto (Behrman y Vaughan, 1998; Vispo *et al.*, 2002).

DISCUSIÓN

8.4. Experimento 4

En los resultados de este estudio se pudo observar que tanto el tamaño de la camada como el número de lechones nacidos vivos, no se afectaron por las diferentes dosis de oxitocina empleadas. Sin embargo, la duración de la expulsión fue significativamente menor en los grupos tratados con dosis alta y media.

Los resultados de este estudio indican un mayor número de MIP's asfixiados con cordón umbilical roto, a medida que la dosis de oxitocina se incrementó. Se sabe que la administración de oxitocina exógena para la inducción o aceleración del parto es comúnmente empleada por obstetras (Willcourt *et al.*, 1994); sin embargo, el uso indiscriminado de oxitocina ha creado preocupación en cuanto a la morbilidad materna y fetal (Cummiskey *et al.*, 1989; Satin *et al.*, 1994). Por otro lado, la presencia de mortinatos en las granjas de producción intensiva sigue siendo un problema, a pesar del uso de productos farmacológicos para la inducción del parto (Straw *et al.*, 2000); aproximadamente 6% de los lechones nacen muertos o con reducida viabilidad al nacimiento (Mota *et al.*, 2004c).

Al relacionar los MIP's con cordón umbilical roto, con el incremento de la intensidad en la contracción uterina en el grupo dosis alta, el grado de correlación fue alto ($r=0.68$). Esto explica que la anoxia ocurrida durante el parto pueda ser producto de la ruptura del cordón umbilical, provocando una anoxia aguda y la muerte súbita del feto, o bien por la obstrucción temporal del cordón umbilical durante la contracción uterina, resultando en la disminución de la tensión de oxígeno plasmático y en un aumento en la tensión de bióxido de carbono sanguíneo, provocando que el centro respiratorio se deprima y se ocasione la asfixia (Svendsen *et al.*, 1986). En el presente estudio resulta interesante observar cómo a medida que la dosis de oxitocina se disminuyó, el número de MIP's con cordones umbilicales normales (adheridos) se incrementó.

La relación que existe entre el daño que experimenta el cordón umbilical y la hipoxia fetal ha sido demostrada en trabajos realizados con la obstrucción experimental de la arteria umbilical en corderos. Al obstruir el flujo sanguíneo durante un minuto con una

frecuencia de 2.5 minutos, se provocó acidosis e hipotensión fetal, mientras que al disminuir la frecuencia a la mitad de tiempo, provocó hipertensión sin acidosis (Westgate *et al.*, 2001). Es claro entonces que tanto la duración del parto (Lucia *et al.*, 2002) como la intensidad y frecuencia de las contracciones son factores de riesgo en la viabilidad de los lechones.

La correlación entre el número de MIP's con cordón umbilical roto teñido de meconio en piel y el número dips II fue ($r=0.57$). La correlación entre estas variables es importante ya que recientemente Wong y *et al.* (2002), señalan que la presencia de meconio en piel de bebés en ausencia de otros signos de sufrimiento fetal no debe considerarse como hipoxia. Sin embargo, cuando se acompaña de otros signos, como sufrimiento fetal y cordón umbilical roto, debe tomarse en consideración.

El presente estudio revela una alta incidencia de bradicardia severa al nacimiento en los grupos tratados con dosis media y alta de oxitocina, debido a que el feto reacciona a la asfixia con un amplio espectro de respuestas fisiológicas hormonales y celulares. Estudios realizados por Da Silva *et al.* (2000), indican que dentro de las alteraciones fisiológicas más importantes en la asfixia, se encuentra la bradicardia en bebés, que es producida por la compresión del cordón umbilical y que induce un aumento de la presión arterial en el feto, lo que estimula a los barorreceptores aórticos y carotídeos y ocasiona una respuesta integrada en el tallo cerebral, obteniendo una caída brusca de la FCF.

Por otro lado, es importante señalar que el número de lechones nacidos vivos teñidos de meconio con cordón umbilical roto estuvo altamente relacionado ($r= 0.72$) con bradicardia al nacimiento. Lo anterior coincide con los trabajos de Satin *et al.* (1992, 2002) quienes encontraron que dosis altas de oxitocina causaron desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal que servían para el diagnóstico de distrés fetal antes del parto.

Otros indicadores a destacar en el presente estudio son la hipotermia y el descenso del pH sanguíneo en los recién nacidos que sobrevivieron a un episodio de asfixia en el grupo de oxitocina con dosis alta. Estos resultados confirman lo que señalan Herpin *et al.* (1998), al indicar que el neonato porcino que sobrevivió a un episodio de asfixia tiene problemas para incrementar la producción de calor.

Los resultados de este estudio se asemejan a los de Wein (1989), quien concluye que en mujeres embarazadas no se han demostrado ventajas del uso de dosis altas de

oxitocina, en términos de un decremento en el intervalo de inducción-parto, aunque sí se ha demostrado la posibilidad de disminuir el bienestar fetal con la infusión de dosis altas de la hormona.

Los resultados del estudio también indican que el esquema de dosis baja es el más efectivo para evitar lechones nacidos muertos y lechones nacidos vivos con el menor número de problemas asociados con asfixia neonatal. Lo anterior se corrobora además con una correlación positiva importante ($r= 0.61$) en la reducción de cordones umbilicales rotos cuando la intensidad de la contracción se redujo en el grupo de oxitocina con dosis baja. En Medicina Humana, Shyken y Petrie (1995), señalan que el uso de dosis bajas evita la hiperestimulación uterina y el sufrimiento fetal (Cumiskey, 1989). Sin embargo, se requiere de más estudios en este sentido, ya que el papel y la dosis de la oxitocina tanto en mujeres (Blanks y Thornton, 2003) como en especies animales (Schellenberg, 2002b) aún no está totalmente establecido. Más aún, Holceberg *et al.* (2002), confirman la acción vasoconstrictora de la oxitocina en placentas humanas impregnadas de meconio y señalan que la oxitocina debe ser empleada con precaución.

De acuerdo con los resultados del estudio, se concluye que las dosis media (1 UI/9 kg. P.V) y alta (1 U.I/6 kg. P.V) de oxitocina administradas vía intramuscular al inicio del parto en cerdas en jaula, inducen un mayor efecto sobre la duración e intensidad de las contracciones uterinas, pero también mayor sufrimiento fetal, expulsión de meconio y mortalidad intraparto. Por otro lado, en los lechones nacidos vivos, la viabilidad se incrementó a medida que la dosis de oxitocina se disminuyó.

DISCUSIÓN

8.5. Experimento 5

La administración de oxitocina a dosis alta tuvo un efecto notorio sobre la dinámica uterina al incrementar el número y la intensidad de las contracciones. Asimismo, este efecto ocasionó un incremento en el número de fetos que experimentaron desaceleraciones tardías de la frecuencia cardíaca fetal, dips II, indicativos de sufrimiento fetal.

El promedio de dips II en el grupo oxitocina con dosis baja se mantuvo a la mitad del grupo tratado con dosis alta, ya que la intensidad de la contracción a pesar de ser diferente respecto al grupo control, simuló un patrón similar al normal. Además, en este mismo grupo, se redujo el número de cordones rotos en los muertos por asfixia. Esto explica que la asfixia ocurrida durante el parto, pueda ser producto de la ruptura del cordón umbilical, provocando una asfixia aguda y la muerte súbita del feto, o bien por la obstrucción temporal del cordón umbilical durante la contracción uterina, resultando en la disminución de la tensión de oxígeno plasmático y en un aumento en la tensión de bióxido de carbono sanguíneo, provocando que el centro respiratorio se deprima y se ocasione la asfixia (Curtis, 1974; Svendsen *et al.*, 1886). Es importante señalar que a medida que la dosis de oxitocina se disminuyó, el número de MIP's con cordones umbilicales adheridos se incrementó.

La relación que existe entre el daño que experimenta el cordón umbilical y la hipoxia fetal ha sido demostrada en trabajos realizados con la obstrucción experimental de la arteria umbilical en corderos. De acuerdo con Westage *et al.* (2001), en dicho estudio se demostró que al obstruir el flujo sanguíneo durante 1 min con una frecuencia de 2.5 min provoca acidosis e hipotensión fetal, mientras que al disminuir la frecuencia a la mitad de tiempo provoca hipertensión sin acidosis. De ahí que tanto la duración del parto (Lucia *et al.*, 2002), como la intensidad y frecuencia de las contracciones sean factores de riesgo en la viabilidad de los lechones.

La administración de oxitocina exógena para la inducción o aceleración del parto es comúnmente empleada por obstetras (Willcourt *et al.*, 1994); sin embargo, el uso

farmacológico liberal de dosis de oxitocina ha creado preocupación sobre la morbilidad materna y fetal (Cummiskey *et al.*, 1989; Satin *et al.*, 1994). Igualmente es de preocupación en las granjas porcinas de producción intensiva, donde los mortinatos van en aumento a pesar del uso de productos farmacológicos para la inducción del parto (Straw *et al.*, 2000); aproximadamente el 6% de los lechones nacen muertos o con reducida viabilidad al nacimiento (Mota *et al.*, 2002b).

Al relacionar el número de MIP's con cordón umbilical roto, con la intensidad en la contracción uterina en el grupo de oxitocina dosis alta, el grado de correlación fue alto ($r=0.56$).

Por otro lado, se observó que tanto el tamaño de la camada como el número de lechones nacidos vivos no estuvieron afectados por las diferentes dosis empleadas. Sin embargo, la duración de la expulsión fue significativamente menor en los grupos tratados con dosis alta y media (G_2 y G_3 , respectivamente), en comparación con la dosis baja y el control.

Respecto a los neonatos que presentaron signos de sufrimiento fetal agudo, es interesante comentar que independientemente del grupo al que pertenecieron, el hecho de haber cursado con acidosis metabólica, tener el cordón umbilical roto y presentar algún grado de tinción de meconio en piel, influyó en su desempeño post-natal, ya que presentaron bradicardia, latencia a intento de inspiración mayor a 1 min, latencia a ponerse de pie mayor a 5 min, y color de hocico cianótico o pálido. Sin embargo, es importante denotar que el número de neonatos con SFA se duplicó significativamente ($p<0.05$) en los grupos tratados con oxitocina a dosis alta ($n=43$) y media ($n=43$), respecto a los grupos control ($n= 19$) y dosis baja ($n=20$).

El presente estudio revela una alta incidencia de bradicardia grave en neonatos con SFA en los grupos tratados con oxitocina dosis media y alta, debido a que el feto reacciona a la asfixia con un amplio espectro de respuestas fisiológicas hormonales y celulares. Estudios realizados por Da Silva *et al.* (2000), indican que dentro de las alteraciones fisiológicas más importantes se encuentra la bradicardia en bebés, que es producida por la compresión del cordón umbilical que induce un aumento de la presión arterial en el feto, lo que estimula a los barorreceptores aórticos y carotídeos dando origen a una respuesta integrada en el tallo cerebral, ocasionando una caída brusca de la

FCF. En el presente estudio la correlación entre neonatos con SFA y bradicardia fue altamente positiva ($r=0.74$) en los grupos con oxitocina dosis alta y media, lo que coincide con los resultados de Satin *et al.* (1992-2002), quienes encontraron que las dosis altas de oxitocina causaron desaceleraciones de la frecuencia cardiaca fetal, mismas que servían para el diagnóstico de sufrimiento fetal antes del parto. Aunado a esto, Guy-P (2000) ha determinado que la administración de dosis excesivas de oxitocina se reconoce como un riesgo de retención fetal.

Otro aspecto interesante a destacar es que las concentraciones plasmáticas de glucosa de los neonatos con SFA de acuerdo al grado de tinción de meconio en piel, fueron significativamente distintas. Se encontró que el grupo de teñidos de forma leve y moderada experimentaron incrementos exagerados de la glucosa en plasma, respecto a los no teñidos y teñidos en forma grave. Por otro lado se aprecia que los niveles plasmáticos de glucosa descendieron significativamente en los neonatos con SFA no teñidos y teñidos en forma leve y moderada. El grado de correlación entre el neonato con SFA teñido en forma leve y la posibilidad de presentar hiperglucemia fue alto, $r=0.52$. Esto coincide parcialmente con estudios realizados por Herpin *et al.* (1995), que indican que el neonato con problemas de hipoxia que presenta una vitalidad baja muestra niveles de glucosa extremadamente altos, sin embargo este grupo de investigadores no considera el grado de tinción en su estudio. La correlación entre el neonato con sufrimiento fetal teñido en forma grave y la variable hipoglicemia fue alto ($r=0.61$). Lo anterior resulta similar a lo que ocurre en bebés pre-término con bajo peso al nacimiento que presentan hipoxia crónica, ya que sus niveles de glucosa plasmática se ven disminuidos. Sin embargo, es diferente a lo que ocurre en bebés macrosómicos con hipoxia aguda, donde se aprecia que los niveles de glucosa plasmática se incrementan de manera exagerada (Schwartz, 1997).

Esto puede ser el fundamento del porque el neonato asfixiado descendió su temperatura corporal y presentó hipotermia. Herpin *et al.* (1998) mencionan que la asfixia fetal ocasiona problemas al recién nacido para incrementar la producción de calor. Herpin *et al.* (1996) señalan que en el neonato asfixiado experimentalmente, se incrementan los niveles de catecolaminas plasmáticas y al mismo tiempo se promueve la glucogenólisis hepática.

Otra correlación positiva importante ($r= 0.57$) de este estudio, fue la reducción de cordones umbilicales rotos cuando la intensidad de la contracción se redujo en el grupo de oxitocina dosis baja. En Medicina Humana, Shyken y Petrie (1995), señalan que el uso de dosis bajas de oxitocina evitan la hiperestimulación uterina y el sufrimiento fetal (Cummiskey, 1989), aunque se requiere de más estudios ya que el papel de la oxitocina en mujeres (Blanks y Thornton, 2003), así como en diversas especies animales (Schellenberg, 2002b; Mota-Rojas *et al.*, 2004b) aún no está bien establecido.

Discusión

8.6. Experimento 6

Estudios previos en los que se ha utilizado oxitocina en cerdas describen resultados controversiales (Lucia *et al.*, 2002). En humanos el uso de oxitocina ha estado asociado a un incremento en la incidencia de lesiones del feto (Perlow *et al.*, 1996). En el presente estudio la administración de oxitocina en dosis bajas por vía IM a diferentes tiempos del parto en cerdas en jaula tuvo un efecto notorio sobre la dinámica uterina al modificar el número y la intensidad de las contracciones. Asimismo, este efecto ocasionó en el grupo oxitocina aplicada al primer y cuarto lechón, un incremento en el número de fetos que experimentaron desaceleraciones tardías de la frecuencia cardíaca fetal (dips II), indicativos de sufrimiento fetal.

El promedio de dips II observados en el grupo tratado con oxitocina aplicada al nacimiento del octavo lechón se redujo drásticamente, en comparación con el grupo oxitocina administrada al primer y cuarto lechón así como con el grupo control. La explicación a este suceso puede estar dada ya que en el grupo de aplicación de oxitocina al octavo lechón hubo también una reducción del número de MIP's, y además por la disminución de MIP's con cordones umbilicales rotos. Esto indica que la asfixia ocurrida durante el parto pueda ser producto de la rotura del cordón umbilical, provocando una asfixia aguda y la muerte súbita del feto, o bien por la obstrucción temporal del cordón umbilical durante la contracción uterina, que como se sabe, ocasiona una disminución de la tensión de oxígeno plasmático y un aumento en la tensión de bióxido de carbono sanguíneo, provocando depresión del centro respiratorio y desencadenando un proceso de asfixia (Curtis *et al.*, 1974; Svendsen *et al.*, 1986). Resulta interesante observar que a medida que la oxitocina se aplicó más tardíamente, se disminuyó el número de MIP's con cordones umbilicales rotos. Este hallazgo es similar a los resultados previos de Mota *et al.* (2002a), quienes al aplicar oxitocina al nacimiento del primer lechón encontraron una mayor mortalidad en el primer tercio del parto, en comparación con el control al que no se le aplicó oxitocina, y donde la mortalidad ocurrió en el último tercio.

La relación que existe entre el daño que experimenta el cordón umbilical y la hipoxia fetal ha sido demostrada en trabajos realizados con la obstrucción experimental de la

arteria umbilical en corderos (Westage *et al.*, 2001). La aplicación de oxitocina al nacimiento del octavo lechón produjo un mayor número de contracciones uterinas pero con menor intensidad y duración, lo que aunque incrementó la duración de la expulsión, indujo un menor número de lechones con sufrimiento fetal, con cordones rotos y menor número de MIPs. Es claro entonces que tanto la duración del parto (Lucia *et al.*, 2002), como la intensidad y frecuencia de las contracciones, son factores de riesgo en la viabilidad de los lechones (Mota *et al.*, 2004).

La administración de oxitocina exógena para la inducción o aceleración del parto es comúnmente empleada por obstetras (Willcourt *et al.*, 1994); sin embargo, el uso farmacológico liberal de dosis de oxitocina ha creado preocupación sobre la morbilidad materna y fetal (Cumiskey *et al.*, 1989; Satin *et al.*, 1994). Por otro lado, la presencia de mortinatos en las granjas de producción intensiva sigue siendo un problema a pesar del uso de productos farmacológicos para la inducción del parto (Straw *et al.*, 2000). Encuestas a nivel mundial así lo indican; aproximadamente el 6% de los lechones nacen muertos (Randall, 1972ab; Glastonbury, 1977; van der Lende y van Rens, 2003), en algunos casos la tasa de mortinatos se ha elevado hasta 10-15% (Herpin *et al.*, 2001), lo que se puede atribuir al aumento en el tamaño de la camada ya que a medida que ésta se aumenta, existen más posibilidades de que ocurra insuficiencia placentaria y por lo tanto, mayor riesgo de que el feto se exponga a episodios de hipoxia (Svendson *et al.*, 1991).

En el presente estudio se demuestra que cuando la oxitocina fue aplicada en el último tercio del periodo de expulsión, se favoreció la expulsión de los fetos que tenían mayor predisposición a asfixiarse, además de que la cerda está cansada y requiere de la hormona. En tanto que la aplicación de la oxitocina al nacimiento del primer o cuarto lechón, (primer y segundo tercio del parto), la cerda no la requiere, ya que su aplicación provoca un incremento notable en la intensidad de la contracción ocasionando a su vez un incremento en el número de dips II, lechones nacidos muertos, cordones rotos y LNV teñidos con acidosis. Lo anterior puede fundamentarse en el estudio de Adachi y Oku (1995), quienes señalan que el número de receptores para la oxitocina en las células miométricas, no sólo se afecta por la concentración de oxitocina adicionada al tejido, sino también por el tiempo de acción. La oxitocina estimula las contracciones uterinas a través

de la activación del mecanismo que involucra la liberación de calcio por el retículo sarcoplásmico (Zeeman *et al.*, 1997).

Otro hallazgo importante de este estudio es que el uso de oxitocina durante el primer y segundo tercio repercutió sobre la vitalidad del lechón al nacimiento. Hubo un número elevado de neonatos teñidos de meconio que presentaron bradicardia, palidez y un incremento en la latencia a inspirar y ponerse de pie cuando la oxitocina se aplicó en los dos primeros tercios del parto, mientras que su uso en el último tercio disminuyó notablemente los indicadores de asfixia neonatal. Estudios realizados por Da Silva *et al.* (2000), indican que dentro de las alteraciones fisiológicas más importantes de la asfixia se encuentra la bradicardia en bebés, producida por la compresión del cordón umbilical que induce un aumento de la presión arterial en el feto, lo que estimula a los barorreceptores aórticos y carotídeos ocasionando una respuesta integrada en el tallo cerebral con la consiguiente caída brusca de la frecuencia cardiaca.

Otro aspecto importante a destacar, es que cuando el neonato presentó sufrimiento fetal con daño del cordón pero sin ruptura, independientemente del grupo al que perteneció, el valor del pH y la temperatura descendieron. Esto puede indicar que la hipoxia que experimentó el feto fue de tipo crónica, por lo que agotó sus reservas de glucógeno obligando al feto a descender su temperatura al no existir suficiente ATP para termorregularse (Azar *et al.*, 2002); además de producir ATP en condiciones anaerobias, ocasionando que el nivel de lactato se acumulara, produciendo una acidosis metabólica que originó un descenso brusco del pH. (Tovar-Franco, 2004). En estudios futuros será fundamental evaluar el nivel de glucosa, lactato y saturación de CO₂ y O₂ en la madre, ya que estos metabolitos se transfieren al feto a través de la placenta y la glucosa del neonato no debe evaluarse aisladamente (Cornblatt *et al.*, 2000). La concentración de glucosa del feto humano es aproximadamente dos terceras partes de la concentración plasmática de glucosa de la madre (Tovar-Franco, 2004).

Respecto a los neonatos que presentaron signos de SFA, es interesante comentar que independientemente del grupo al que pertenecieron, el hecho de haber cursado con acidosis metabólica, tener el cordón umbilical roto y presentar algún grado de tinción de meconio en piel, influyó en su desempeño post-natal, ya que presentaron bradicardia,

latencias a intento de inspiración mayores a 1 min, latencias a ponerse de pie mayores a 5 min, y color de hocico cianótico o pálido.

Por otro lado, las concentraciones plasmáticas de glucosa de los neonatos con SFA de acuerdo al grado de tinción de meconio en piel, fueron significativamente distintas. Se encontró que el grupo de teñidos de forma leve y moderada experimentaron incrementos exagerados de la glucosa en plasma respecto a los no teñidos y teñidos en forma severa. Esto sugiere un proceso de hipoxia aguda, donde el primer mecanismo de compensación de energía que experimenta el feto humano es hiperglucemia (Tovar-Franco, 2004). También se observó que los niveles plasmáticos de glucosa descendieron significativamente en los neonatos con SFA teñidos en forma grave comparados con los no teñidos. Esto puede ser el fundamento del porque el neonato asfixiado descendió su temperatura corporal y presentó hipotermia. Herpin *et al.* (1998), mencionan que la asfixia fetal ocasiona problemas al recién nacido para incrementar la producción de calor. Los mismos autores (Herpin *et al.*, 1996), señalan que en el neonato asfixiado incrementan los niveles de catecolaminas plasmáticas y al mismo tiempo se promueve la glucogenólisis hepática.

Es importante enfatizar que a los grupos tratados con oxitocina se les aplicó la misma dosis (dosis baja); sin embargo, en el presente estudio la dinámica uterina y el monitoreo fetal y post-natal indican que la cerda se comportó de forma distinta si la oxitocina se aplicó en el primer o en el último tercio del parto. En este sentido, en Medicina Humana, Shyken y Petrie (1995) señalan que el uso de oxitocina en dosis bajas evita la hiperestimulación uterina y el sufrimiento fetal (Cumiskey *et al.*, 1989), aunque se requiere de más estudios ya que al momento no se ha dilucidado bien el papel que juega la oxitocina en mujeres (Blanks y Thornton; 2003) y en diversas especies animales en diferentes momentos del parto (Schellenberg, 2002b). En Medicina Humana, esta contraindicado el uso de oxitocina en la primera etapa del parto, ya que los receptores están ocupados (Josten *et al.*, 1987). Cuando se agota la oxitocina endógena durante el periodo de expulsión y el producto no ha sido expulsado, es cuando la aplicación de oxitocina a dosis bajas ejerce mejor efecto con mayor número de contracciones pero menos intensas y con menor duración (Thomas *et al.*, 1992) y por ende menor sufrimiento fetal (Rezapour *et al.*, 1996; Vispo *et al.*, 2002).

La prolongación de la duración del parto en cerdas está asociada a niveles bajos de oxitocina durante la fase de expulsión (Castrén *et al.*, 1993; Gilbert, 1999), por ello consideramos que la aplicación de dosis bajas de oxitocina en el último tercio del parto, probablemente promuevan los suficientes niveles plasmáticos para completar el proceso de parto con menor intensidad que si se administra en estadios tempranos.

Discusión

8.7. Experimento 7

La administración de oxitocina en diferentes momentos del parto en cerdas en corral tuvo un efecto notorio sobre la dinámica uterina al modificarse el número y la intensidad de la contracción. Así mismo, este efecto ocasionó en el grupo oxitocina aplicada al primer lechón un incremento en el número de fetos que experimentaron desaceleraciones tardías de la frecuencia cardíaca fetal (dips II), indicativos de sufrimiento fetal. En humanos el uso de oxitocina sigue siendo polémico y ha sido asociado a un incremento en la incidencia de lesiones del feto (Perlow *et al.*, 1996), aún se discuten los mecanismos que son relevantes en modular el tono del miometrio (Wray, 2000; Figueroa *et al.*, 2002). En estudios previos con el uso de oxitocina en cerdas se reportan resultados controversiales (Lucia *et al.*, 2002).

El promedio de dips II en el grupo oxitocina aplicada al nacimiento del octavo lechón se redujo drásticamente, respecto al grupo oxitocina aplicada al primer y cuarto lechón. La explicación a este suceso puede estar dada porque en el grupo de aplicación de oxitocina en el octavo lechón se presenta también una reducción del número de MIP's, y por la disminución de MIP's con cordones umbilicales rotos. Esto explica que la asfixia ocurrida durante el parto, pueda ser producto de la ruptura del cordón umbilical, provocando una asfixia aguda y la muerte súbita del feto, o bien por la obstrucción temporal del cordón umbilical durante la contracción uterina, resultando en la disminución de la tensión de oxígeno plasmático y de un aumento en la tensión de bióxido de carbono sanguíneo, provocando depresión del centro respiratorio, ocasionando asfixia (Curtis *et al.*, 1974; Svendsen *et al.*, 1986; Vispo *et al.*, 2002).

Es importante observar que a medida que la oxitocina se aplicó al inicio del parto, incrementó el número de MIP's con cordones umbilicales rotos. Esto es similar a lo que reportaron Mota *et al.*, (2002a), en estudios previos al aplicar oxitocina al nacimiento del primer lechón, notando una mayor mortalidad al primer tercio en comparación con el control, sin oxitocina, donde la mayor mortalidad ocurrió en el último tercio del parto.

La relación que existe entre el daño que experimenta el cordón umbilical y la hipoxia fetal ha sido demostrada en trabajos realizados con la obstrucción experimental

de la arteria umbilical en corderos (Westage *et al.*, 2001). Por lo que se deduce que tanto la duración del parto (Lucia *et al.*, 2002), como la intensidad y frecuencia de las contracciones, son factores de riesgo en la viabilidad de los lechones (Mota *et al.*, 2004bc). Estudios recientes realizados por Olmos *et al.* (2005) demuestran que la rotura intrauterina del cordón umbilical ocasiona hipoxia aguda y da como consecuencia lactoacidemia, hipercapnea e hiperglucemia. Por otro lado, Trujillo *et al.* (2005), encontraron una mayor vitalidad y tolerancia a la asfixia a través de gasometría de sangre umbilical en neonatos con cordón intacto.

La administración de oxitocina exógena para la inducción o aceleración del parto es comúnmente empleada por obstetras (Willcourt *et al.*, 1994); sin embargo, el uso farmacológico liberal de dosis de oxitocina ha creado preocupación sobre la morbilidad materna y fetal (Cummiskey *et al.*, 1989; Satin *et al.*, 1994). Por otro lado, la presencia de mortinatos en las granjas de producción intensiva sigue siendo un problema a pesar del uso de productos farmacológicos para la inducción del parto (Straw *et al.*, 2000). Aproximadamente el 6% de los lechones nacen muertos o con reducida viabilidad al nacimiento (Randall, 1972ab; Glastonbury, 1977; van der Lende and van Rens, 2003; Mota *et al.*, 2004bc).

El orden al nacimiento de los lechones y la etapa del parto son factores de gran importancia para la presentación de mortinatos sin el uso de oxitocina; la mortalidad intraparto de acuerdo con Castrén *et al.* (1993), se concentra en el tercer periodo. En el presente estudio, cuando la oxitocina fue aplicada en el último tercio del periodo de expulsión, favoreció la expulsión de los fetos que tenían mayor predisposición de asfixiarse, además de que es el momento en que la cerda está cansada y requiere de la hormona. Mientras que la aplicación de la oxitocina al nacimiento del primer o cuarto lechón, es decir en el primer y segundo tercio, la cerda no la requiere, ya que la oxitocina provoca un incremento notable en la intensidad de la contracción ocasionando un incremento en el número de dips II, lechones muertos, cordones rotos y LNV teñidos con acidosis. Lo anterior puede fundamentarse en el estudio realizado por Adachi y Oku (1995), quienes señalan que el número de receptores para oxitocina en las células miométriales, no solo se afecta por la concentración de oxitocina adicionada al tejido, sino también por el tiempo de aplicación. La oxitocina estimula las contracciones uterinas a

través de la activación del mecanismo que involucra la liberación de calcio por el retículo sarcoplásmico (Zeeman *et al.*, 1997).

También es importante resaltar que el uso de oxitocina durante el primer y segundo tercio repercutió negativamente sobre la vitalidad del lechón al nacimiento. Un número elevado de neonatos teñidos de meconio que presentaron bradicardia, palidez y un incremento en la latencia a inspirar y ponerse de pie se presentó cuando la oxitocina se aplicó en los dos primeros tercios del parto. Mientras que su uso en el último tercio disminuyó notablemente los indicadores de asfixia neonatal. Estudios realizados por Da Silva *et al.* (2000), indican que dentro de las alteraciones fisiológicas más importantes de la asfixia se encuentra la bradicardia en bebés, que es producida por la compresión del cordón umbilical que induce un aumento de la presión arterial en el feto, lo que estimula a los barorreceptores aórticos y carotídeos y ocasiona una respuesta integrada en el tallo cerebral, ocasionando una caída brusca de la frecuencia cardíaca.

Otro aspecto importante es que cuando el neonato presentó sufrimiento fetal agudo independientemente del grupo al que perteneció, el valor del pH descendió. Respecto a la temperatura, los valores más bajos se observaron en el grupo tratado al primer y cuarto lechón y no hubo diferencias en temperaturas entre el grupo tratado al octavo lechón y el control.

Respecto a los neonatos que presentaron signos de SFA, es interesante comentar que independientemente del grupo al que pertenecieron, el hecho de haber cursado con acidosis metabólica, tener el cordón umbilical roto y presentar algún grado de tinción de meconio en piel, influyó en su desempeño post-natal, ya que presentaron bradicardia, latencia a intento de inspiración mayor a 1 min, latencia a ponerse de pie mayor a 5 min, y color de hocico cianótico o pálido.

Las concentraciones plasmáticas de glucosa de los neonatos con SFA de acuerdo al grado de tinción de meconio en piel fueron significativamente distintas. El grupo de lechones teñidos de forma leve y moderada experimentaron incrementos exagerados de la glucosa en plasma respecto a los no teñidos y teñidos en forma severa. Por otro lado, se observó que los niveles plasmáticos de glucosa descendieron significativamente en los neonatos con SFA teñidos en forma grave. En este sentido, nuestros datos coinciden con

Herpin *et al.* (1998), quienes mencionan que la asfixia fetal ocasiona problemas al recién nacido para incrementar la producción de calor.

Es importante enfatizar que a los grupos tratados con oxitocina se les aplicó la misma dosis (dosis baja); sin embargo, en el presente estudio la dinámica uterina y el monitoreo fetal y post-natal indican que la cerda se comportó de forma distinta cuando la oxitocina se aplicó en el primer o en el último tercio. En Medicina Humana Shyken y Petrie (1995) señalan que el uso de dosis bajas evita la hiperestimulación uterina y el sufrimiento fetal (Cummiskey *et al.*, 1989), aunque se requiere de más estudios ya que el rol de la oxitocina en mujeres (Blanks y Thornton, 2003) y en diversas especies animales (Schellenberg, 2002b) aún no está bien establecido.

La prolongación de la duración del parto en cerdas está asociada a niveles bajos de oxitocina durante la fase de expulsión (Castrén *et al.*, 1993; Gilbert, 1999). Por ello consideramos que la aplicación de niveles bajos de oxitocina en el último tercio probablemente promuevan el nivel suficiente de hormona circulante para completar el proceso de parto, con menor intensidad que si se administra en estadios tempranos.

Los resultados del estudio en cerdas en corral indican que el momento más oportuno de aplicación de oxitocina a dosis bajas por vía intramuscular, para promover la contracción uterina sin comprometer la viabilidad fetal y neonatal fue el esquema de aplicación al nacimiento del octavo lechón. No se recomienda el uso de oxitocina en dosis bajas durante el primer y segundo tercio, ya que provocó asfixia y muerte fetal, y ocasionó efectos adversos sobre la vitalidad neonatal.

IX. CONCLUSIONES

Experimento 1

De este estudio se concluye que de los lechones nacidos vivos teñidos con meconio, alrededor del 50% fueron con grado de tinción severo. De esta manera, una vez que el feto sufrió asfixia independientemente del tratamiento, ésta se vio reflejada a través del grado de tinción, el tiempo que demoró en respirar y la latencia a ponerse de pie como se aprecia en los resultados señalados.

La aplicación de oxitocina al inicio del parto por vía IM y a dosis sugeridas por el fabricante provocó que se incrementara el número de muertos por asfixia a través del aumento de la intensidad y frecuencia de las contracciones miométricas. En el patrón tocográfico de las cerdas tratadas con oxitocina se aprecia que las contracciones uterinas fueron irregulares tanto en intensidad como en duración. En tanto que en las cerdas no tratadas se registró un menor número de contracciones con intensidad y duración similares. Así mismo, en cerdas que recibieron oxitocina hubo un incremento en el número de nacidos vivos teñidos asociados a dips II lo que indica sufrimiento fetal agudo y disminución de la viabilidad neonatal.

Las evidencias que se presentan en este trabajo comprueban que la oxitocina ocasionó asfixia fetal intrauterina. En estudios futuros será fundamental evaluar diferentes dosis, vías y momentos de aplicación de oxitocina, con la intención de conocer cuál es el mejor esquema de tratamiento para incrementar la contractibilidad miométrica, sin comprometer la supervivencia del neonato.

Experimento 2

Con base en los datos obtenidos en este estudio, se concluye que la aplicación de oxitócicos en cerdas al parto alojadas en jaula tiene un efecto adverso sobre la viabilidad neonatal originado por el incremento en el número, intensidad y frecuencia de las contracciones miométricas.

Se concluye también que la vía de aplicación y el tiempo de acción de la oxitocina son factores determinantes de los cambios en los indicadores estudiados.

La vía de aplicación intravenosa por su menor tiempo de acción resultó posteriormente en atonía uterina con tiempo de expulsión más largo, un mayor número de lechones muertos intraparto, y un incremento en el porcentaje de lechones teñidos de meconio al nacimiento y con grado de tinción severo como consecuencia de la hipoxia sufrida durante el proceso de parto.

La vía de administración IM en cerdas en jaula por su mayor tiempo de acción favoreció el nacimiento de lechones vivos, un menor número de muertos intraparto con cordones umbilicales rotos y menor sufrimiento fetal.

El uso del cardiotocógrafo en cerdas al parto es una herramienta para establecer la dosis respuesta a un fármaco como se ha utilizado en humanos durante tres décadas.

El elevado número de LNV que experimentaron bradicardia, que presentaron acidosis severa y mayor grado de tinción de meconio en las hembras de los grupos tratados con oxitocina, indica que el momento de aplicación al nacimiento del primer lechón, así como la dosis utilizada sugerida por el fabricante no son esquemas de tratamiento adecuados.

En estudios futuros será fundamental evaluar la vía de administración en cerdas en corral, así como diferentes dosis y momentos de aplicación de la oxitocina, con la intención de conocer cuál es el mejor esquema de tratamiento para incrementar la contractibilidad miometrial, sin comprometer el bienestar del feto y la supervivencia del neonato.

Experimento 3

Se concluye que la ruta de aplicación y tiempo de acción de la oxitocina en cerdas alojadas en corral fueron factores determinantes de los cambios en los indicadores evaluados.

La vía de aplicación intravenosa por su menor tiempo de acción, resultó posteriormente en atonía uterina con tiempo de expulsión más largo, un mayor número de neonatos teñidos en forma grave y de lechones muertos intraparto, un mayor número de dips II y también en un incremento en el porcentaje de lechones teñidos de

meconio al nacimiento y con grado de tinción severo, como consecuencia de la hipoxia sufrida durante el proceso de parto.

La vía de administración IM por su mayor tiempo de acción favoreció el nacimiento de lechones vivos, menor número de muertos intraparto con cordones umbilicales rotos y menor sufrimiento fetal.

El elevado número de LNV que experimentaron bradicardia, que presentó acidosis severa y grado de tinción de meconio en las hembras de los grupos tratados con oxitocina, indica que el momento de aplicación al nacimiento del primer lechón, así como la dosis utilizada, no son esquemas de tratamientos adecuados.

Con base en los datos obtenidos en el presente estudio, se concluye que la aplicación de oxitócicos en cerdas al parto alojadas en corral tiene un efecto adverso sobre la viabilidad neonatal originado por el incremento en el número, intensidad y frecuencia de las contracciones miométriales.

En estudios futuros será fundamental evaluar diferentes dosis y momentos de aplicación de oxitocina, con la intención de conocer cuál es el mejor esquema de tratamiento para incrementar la contractibilidad miométrial, sin comprometer el bienestar del feto y la supervivencia del neonato.

Experimento 4

La oxitocina aplicada en dosis altas en cerdas en jaula no solo provoca asfixia y muerte fetal, también tiene efectos colaterales sobre la viabilidad de los neonatos que experimentaron la hipoxia y que sobrevivieron.

El uso de oxitocina a dosis baja ayudó a disminuir el sufrimiento fetal (<dips II) y la ruptura de cordón umbilical, así como la tinción de meconio. Así mismo, redujo la mortalidad fetal y neonatal e incrementó la viabilidad del neonato y por lo tanto sus posibilidades de supervivencia. Por lo que se recomienda el uso de oxitocina en dosis bajas por vía IM en cerdas en jaula para estimular el parto, utilizándola con precaución cuando haya indicios de sufrimiento fetal.

En estudios futuros será importante comparar los resultados en cerdas en corral, así como determinar el momento más oportuno para la aplicación de la oxitocina durante el progreso del parto.

Experimento 5

Los resultados del estudio en cerdas en corral indican que la dosis de oxitocina más efectiva para promover la contracción uterina sin comprometer la viabilidad neonatal, fue el esquema con dosis baja. Se recomienda el uso de oxitocina en dosis bajas por vía IM en cerdas en corral para estimular el parto con precaución cuando haya indicadores de sufrimiento fetal. No se recomienda el uso de oxitocina en dosis altas ya que no solo provocó asfixia y muerte fetal, sino que tuvo efectos colaterales sobre la vitalidad de los neonatos que sobrevivieron a ésta.

Experimento 6

Los resultados del estudio indican que el momento más oportuno de la aplicación de oxitocina a dosis bajas por vía intramuscular para promover la contracción uterina sin comprometer la viabilidad fetal y neonatal en cerdas alojadas en jaula, fue el esquema de aplicación al nacimiento del octavo lechón. No se recomienda el uso de oxitocina en dosis bajas durante el primer y segundo tercio, ya que provocan asfixia, muerte fetal y ocasionan efectos adversos sobre la vitalidad neonatal.

Experimento 7

Los resultados del estudio indican que el momento óptimo de la aplicación de oxitocina a dosis bajas por vía intramuscular para promover la contracción uterina sin comprometer la viabilidad fetal y neonatal en cerdas alojadas en corral, fue la aplicación al nacimiento del octavo lechón. No se recomienda el uso de oxitocina en dosis bajas durante el primer y segundo tercio, ya que provocan asfixia, muerte fetal y ocasionan efectos adversos sobre la vitalidad neonatal.

X. Referencias

- Adachi S & Oku M. 1995. The regulation of oxytocin receptor expression in human myometrial monolayer culture. *J. Smooth Muscle Res.* 31:175-187.
- Adamson SJ, Alessandri L, Badawi N, Burton PR, Pemberton PJ & Stanley F. 1995. Predictors of neonatal encephalopathy in full term infants. *Br. Med. J.* 311: 598-602. (Citado por da Silva *et al.*, 2000).
- Ahued AJR. 1999. *Obstetricia. Libro 3: Parto y Cesárea. Programa de Actualización Continua para Ginecología y Obstetricia.* Federación Mexicana de Ginecología y Obstetricia. Schering. México.
- Alexandrova M & Soloff MS. 1980. Oxytocin receptors and parturition. I. Control of oxytocin receptor concentration in the rat myometrium at term. *Endocrinology*, 106:730-735.
- Alonso-Spilsbury M. 1994. *Characterizing Maternal Abilities in Restrained Multiparous Sows.* Ph D. Thesis. Univ. of Minn. USA. 86 pp.
- Alonso-Spilsbury M, Mota-Rojas D, Martínez-Burnes J, Arch E, Lopez Mayagoitia A, Ramírez-Necoechea R, Olmos A & Trujillo ME. 2004. Use of oxytocin in penned sows and its effect on fetal intra-partum asphyxia. *Anim. Reprod. Sci.* 84: 157-167.
- Altirribia JE. 1989 *Sufrimiento Fetal Intraparto. Licenciatura Obstetricia.* 1ª ed. Salvat, 253-264.
- Altura, B. M.; Altura, B. T.; 1984. Actions of vasopressin, oxytocin and synthetic analogs on vascular smooth muscle. *Fed. Proc.* 43: 80-86.
- Alward CT, Hook JB, Helmraht TA & Bailie MD. 1978. Effects of asphyxia on renal function in the newborn piglet. *Pediatr. Res.* 12: 225-228.
- Anderson GC & Scholley GL. 1975. Comparison of uterine contractions in spontaneous and oxytocin or PGF_{2α} induced labors. *Obstet. Gynecol.* 45: 284-286.
- Antonowicz I & Shwachman H. 1979. Meconium in health and in disease. *Adv. Pediatr.* 26:275-310.
- Arbay O, Cifti F, Cahit T, Ibrahim K, Nebil B & Akgun H. 1996. In utero defecation by the normal fetus: a radionuclide in the rabbit. *J. Pediatrics Surgery* 31:1409-1412.
- Aydin A, Gen K, Akhisaroglu M, Yorukoglu K, Gokmen N & Gonullu E. 2003. Erythropoyetin exerts neuroprotective effect in neonatal rat model of hypoxic-ischemic brain injury. *Brain & Development* 25 (7): 494-498.
- Ávila-Vergara MA, Morgan-Ortiz F, Fragoza-Sosa O y Haro-García L. 1997. Maduración cervical con prostaglandina E2 en pacientes con feto muerto. *Ginec. Obst. Méx.* 65:155.
- Azar P, Bellani P, Cannizzaro C, Dinerstein A, Echebarrena G, Giudice L, Oreglia M, Puertas A, Vivas N. 2002. Hipoglucemia en el recién nacido de riesgo. *Arch. Argent. Pediatr.* 100:153-155.
- Bancalari E & Berlin, JA. 1978. Meconium aspiration and other asphyxial disorders. *Clin. Perinatol.* 5: 317-334.
- Behrman RE & Vaughan VC. 1998. La fisiopatología de los líquidos corporales. En: Nelson WE, eds. *Pediatría.* México: Interamericana McGraw-Hill. pp. 180-199.
- Benet ZL. 1996. "Farmacocinética". En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB. (eds.).

- Biswas MK & Craigo SD. 1997. "Curso y atención del trabajo de parto y parto normales". En: *Diagnóstico y Tratamiento Gineco-obstétrico*. México: Manual Moderno, 7a. ed. p. 241.
- Blanks A.; Allen, M. J. and Thornton, S. 2000. Human myometrium contains immunoreactive arginine vasopressin before and after the onset of labour. *J. Soc. Gynecol. Invest.* 7: 223A.
- Blanks AM & Thornton S. 2003. The role of oxytocin in parturition. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 110:46-51.
- Boehm FH. 1999. Vigilancia intraparto de la frecuencia cardiaca fetal. *Clínicas de Obstetricia y Ginecología* 26:613-627.
- Boulton MI, McGrath TJ, Goode JA, Broad KD & Gilbert CL. 1996. Changes in content of mRNA encoding oxytocin in the pig uterus during the oestrus cycle, pregnancy, at parturition and in lactational anoestrus. *J. Reprod. & Fert.* 108:219-227.
- Bracci R, Perrone S & Buonocore, G. 2001. Red blood cell involvement in fetal/neonatal hypoxia. *Biology of the Neonate* 79: 210-212.
- Buchmann EJ, Pattinson RC & Nyathikazi N. 2002. Intrapartum-related birth asphyxia in South Africa- lessons from the first national perinatal care survey. *South African Medical J.* 92:897-901.
- Cararach V. 1985. Sufrimiento fetal. En: *Obstetricia*. González JM y del Sol JR. (eds.). 2da. ed. Salvat. pp. 609-618.
- Carrera-Marcía JM. 1981. *Biología y Ecología Fetal*. Salvat Editores, pp. 157-170, 425-221, 653-674.
- Carter, C. S. 1998. Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. *Psychoneuroendocrinology.* 23: 779-818.
- Carvajal-de la Fuente V, López-Mayagoitia A, Martínez-Burnes J, Barrón-Vargas C y Loredó-Osti JC. 1998. Efecto antiinflamatorio del líquido amniótico en el pulmón de ratas inoculadas intratraquealmente con sílice. *Vet. Méx.* 29:147-153.
- Castrén H, Algers B, de Pasillé AM, Rushen J & Üvnas-Moberg K. 1993. Early milk ejection, prolonged parturition and periparturient oxytocin release in the pig. *Anim. Prod.* 57:465-471.
- Challis JR, Fraher L, Oosterhuis J, White SE & Bocking AD. 1989. Fetal and maternal endocrine responses to prolonged reductions in uterine blood flow in pregnant sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 160: 926-932.
- Chan, W. Y. 1977. Relationship between the uterotónica action of oxytocin and prostaglandins: oxytocin action and release of PG activity in isolated nonpregnant and pregnant rat uteri. *Biol Reprod* 17: 541-548.
- Chang WY, Ching W & Manning M. 1996. The role of oxytocin receptors and vasopressin V1a receptors in uterine contraction in rats: implications for tocolytic therapy with oxytocin antagonists. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 175 : 1331-1335.
- Chatarapruteep P, Prateep P, Lohachit C, Poomsuwan P & Kunavongkrit, A. 1986. Investigation into the use of prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) and oxytocin for the induction of farrowing. *Australian Vet. J.* 63 (8):254-256.
- Chiang FE & Rodway RG. 1997. Determinations of umbilical cord beta-endorphin concentration and blood gas parameters in newborn piglets. *Res. Vet. Sci.* 63:107-111.

- Chibbar, R.; Miller, F. D.; Mitchell, B. F. 1993. Synthesis of oxytocin in amnio, chorion and deciduas may influence the timing of human parturition. *J. clin Invest.* 91: 185-192.
- Cleary GM & Wiswell TE. 1998. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome: an update. *Pediatr. Clin. North. Am.* 45: 511-529.
- Cornblatt M, Hawdon JM, Williams AF. 2000. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* 105:1141-1145.
- Cort NE & Viring S. 1979. Actions of oxytocin and a long-acting carba oxytocin analog on the porcine myometrium in vitro and in vivo. *Am. J. Vet. Res.* 40: 430-432.
- Cruz HM. 1994. *Tratado de Pediatría*. Barcelona: Edit. Espaxs. pp. 142.
- Cumiskey KC, Gall AS & Dawood YM. 1989. Pulsatil administration of oxytocin for augmentation of labor. *Obstet. Gynecol.* 74: 869-872
- Cunningham JG. 1997. *Fisiología Veterinaria*. México: McGraw Hill-Interamericana. pp. 662, 697-703.
- Curtis S. 1974. Responses of the piglet to perinatal stressors. *J. Anim. Sci.* 38 (5):1031-1036.
- Curtis SE & Rogler JC. 1970. Thermoregulatory ontogeny in piglets: sympathetic and adipokinetic responses to cold. *Am. J. Physiol.* 218 (1): 149-152.
- Daniel-Spiegel E, Weiner Z, Ben-Shlomo I & Shalev E. 2004. For how long should oxytocin be continued during induction of labour. *British J Obstet Gynecol*;111:331-4.
- Davis RO, Phillips JB & Harris BAJ. 1985. Fatal meconium aspiration syndrome occurring despite airway management considered appropriate. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 151: 731-736.
- Da Silva S, Hennebert N, Denis R & Wayenberg JL. 2000. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Pediatr.* 89: 320-323.
- De Beaufort AJ, Pelikan DM, Elferink JG & Berger HM. 1998. Effect of interleukin 8 in meconium on in-vitro neutrophil chemotaxis. *Lancet* 352: 102-105.
- De Roth L & Downie HG. 1976. Evaluation of viability of neonatal swine. *Can. Vet. J.* 17:275-279.
- Deshpande SA & Platt MPW. 1997. Association between blood lactate and acid-base status and mortality in ventilated babies. *Arch. Dis. Child.* 76, F15-20.
- Dial GD, Almond GW, Hilley HD, Repasky RR & Hagan I. 1987. Oxytocin precipitation of prostaglandin-induced farrowing in swine: determination of the optimal dose of oxytocin and optimal interval between prostaglandin F_{2α} and oxytocin. *Am. J. Vet. Res.* 48:966-970.
- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Ed. 49. México, 2003.
- Domínguez SCR, Gorostieta GA y Vázquez BS. 1999. Inducción de parto en pacientes con ruptura de membranas en embarazos a término con dinoprost versus oxitocina. Un estudio aleatorio. *Ginecol. Obstet. Méx.* 67:461-466.
- Drill AV. 1969. Drogas con acción sobre el útero. En: *Farmacología Médica*. México: Prensa Médica Mexicana. pp. 1211-1225.
- Dziuk PD & Harmon BG. 1969. Succession of fetuses at parturition in the pig. *Am. J. Vet. Res.* 30:419.

- Eales FA & Small J. 1985. Effects of acute hypoxia and heat production capacity in newborn lambs. *Res.Vet. Sci.* 39:212-215.
- Edwards BL. 1977. Causes of death in newborn pigs. *Vet. Bull.* 42:249-256.
- Edwards SA. 2002. Perinatal mortality in the pig: environmental or physiological solutions? *Lives. Prod. Sci.* 78: 3-12.
- Einspieler C & Kenner T. 1985. A possible relation between oxytocin for induct of labor and sudden infant death syndrome [letter]. *N Engl J Med.* 313:1660.
- English PR & Wilkinson V. 1982. Management of the sow and litter in late pregnancy and lactation in relation to piglet survival and growth. En: *Control of Pig Reproduction*. DJA Cole & GR Foxcroft (eds.). London: Butterworths. pp. 479-506.
- English PR, Smith WJ y McLean A. 1985. *La Cerda: Cómo Mejorar su Productividad*. México: Manual Moderno.
- Fahmy MH & Flipot P. 1981. Duration of farrowing and birth and nursing order in relation to piglet growth and survival. *World Review of Anim. Prod.* 18 (4):17-24.
- Figueroa DH, Marusic BE, González NM, Barcos MF, Yunque VP. 2002. Efecto *in vitro* de la insulina sobre la capacidad contráctil uterina inducida por oxitocina. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* 67:184-189.
- First NL & Bosc MJ. 1979. Proposed mechanisms controlling parturition and the induction of parturition in swine. *J. Anim. Sci.* 48 (6):1407-1421.
- Flores SM. 1996. Reanimación del recién nacido. En: *Urgencias en Pediatría*. Rodríguez, S. R.; Velásquez, J. L.; Valencia, M. P.; Nieto, Z. J.; Serrano, S. A. (eds.). México: Interamericana-Mc Graw Hill. pp. 97-100.
- Forsling M, Taverne M, Parvizi N, Elsaesser F, Smidt D & Ellendorff F. 1979. Plasma oxytocin and steroid concentrations during late pregnancy, parturition and lactation in the miniature pig. *J. Endocrinol.* 82:61-69.
- Fox WW, Gewitz MH, Dinwiddie R, Drummond WH & Peckham GJ. 1977. Pulmonary hypertension in the perinatal aspiration syndrome. *Pediatrics* 59: 205-211.
- Fraser D, Phillips PA & Thompson BK. 1997. Farrowing behaviour and stillbirth in two environments: an evaluation of the restraint-stillbirth hypothesis. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 55:51-66.
- Friend DW, Cunningham HM & Nicholson JWG. 1962. The duration of farrowing in relation to the reproductive performance of Yorkshire sows. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.* 26:127-130.
- Gadd J. 1991. Using oxytocin at farrowing time. *Pigs Misset* 7 (1):15.
- García-Alix A, Perlman JM & Amon E. 1992. Catecholamine levels and associated cardiovascular responses in infants with meconium-stained amniotic fluid. *Eur. J. Pediatr.* 151 (11), 855-860. (Citado por Westgate *et al.*, 2002).
- García SRC, Matus GJA, García MR, Omaña SM y García DG. 2000. Competitividad de nueve granjas porcícolas en Tehuacán Puebla en 1995. *Agro Ciencia* 34:99-106.
- Ghidini A & Spong CY. 2001. Severe meconium aspiration syndrome is not caused by aspiration of meconium. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 185: 931-938.
- Gibbens GLD & Chard T. 1976 Observations on maternal oxytocin release during human labor and the effect of intravenous alcohol administration. *Am. J. Obstet Gynecol.* 126: 243-246.
- Gilbert CL. 1999. Oxytocin secretion and management of parturition in the pig. *Reprod. Dom. Anim.* 34:193-200.

- Gilbert CL, Goode JA & McGrath TJ. 1994a. Pulsatile secretion of oxytocin during parturition in the pig: temporal relationship with fetal expulsion. *J Physiol.* 475:129-137.
- Gilbert CL, Lawrence AB, Forsling M, Goode JA, McGrath TJ, McLean KA & Petherick C. 1994b. Changes in maternal plasma oxytocin and vasopressin at birth are influenced by farrowing environment. *13th IPVS Congr. Proc.* Bangkok, Thailand. p. 385.
- Gillespie, A. G.; Chard, T. 1972. Oxytocin release by infused prostaglandin. *British Medical Journal.* 1: 543-544.
- Gilstrap LC, Leveno JK, Burris J, Williams LM & Little BB. 1989. Diagnosis of birth asphyxia on the basis of fetal pH, Apgar score, and newborn cerebral dysfunction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161 (3): 825-830.
- Glastonbury JRW. 1977. Prewaning mortality in the pig. Pathological findings in piglets dying before and during parturition. *Aust. Vet. J.* 53: 282-286.
- Golan A, Lidor AL, Wexler S & David MP. 1983. A new method for the management of the retained placenta. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 146:708-709.
- Golan A. 1990. Volume and timing are key to use of intraumbilical oxytocin for management of retained placenta. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 162:1628-1629.
- Goldenberg RL, Huddleston JF, Nelson KG. 1984. Apgar score and umbilical arterial pH in preterm newborn infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 149:651-4
- Goldstein A, Aronow L & Kalman SM. 1979. *Farmacología.* México: Limusa. pp. 1152-1155.
- Goodlin RC. 1990. Umbilical vein oxytocin. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 162:1125-1126.
- Graves CR. 1996. Agents that cause contraction or relaxation of the uterus. En: *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Gardman, J.G.; Gilman, A.G. and Linbird, L.E. (eds.) New York: McGraw-Hill. pp. 939-949.
- Greenough A, Lagercrantz H, Pool J & Dahlin I. 1987. Plasma catecholamine levels in preterm infants. *Acta Paediatr. Scand.* 76: 54-59.
- Gutwoska, J.; Jankowski, M.; Mukaddam-Daher, S.; Mc-Cann, S. M. 2000. Oxytocin is a cardiovascular hormone. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 33: 625-633.
- Guy-P Martineau. 2000. El parto patológico (parte 1). *Faculté de Médecine Vétérinaire de L'Université de Montreal.* Québec, Canada.
- Guyton CA & Hall EJ. 1997. *Tratado de Fisiología Médica.* México: Mc Graw Hill-Interamericana. pp. 1031.
- Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A. 2001. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* McGraw-Hill Medical Pub. Division: 1993.
- Herpin P & Le Dividich J. 1998. Termorregulación y entorno. En: MA Varley (ed.). *El Lechón Recién Nacido.* Zaragoza: Acribia. pp. 87-97.
- Herpin P, Le Dividich J, Claude HJ, Fillaut M, De Marco F & Bertin R. 1996. Effects of the level of asphyxia during delivery on viability at birth and early postnatal vitality of newborn pigs. *J. Anim. Sci.* 74: 2067-2075.
- Herpin P, Wosiak F, Le Dividich J. 1998. Effects of acute asphyxia at birth on subsequent heat production capacity in newborn pigs. *Res Vet. Sci.* 66:45-49.
- Herpin P, Hulin JC, Le Dividich J & Fillaut M. 2001. Effect of oxygen inhalation at birth on the reduction of early postnatal mortality in pigs. *J. Anim. Sci.* 79: 5-10.
- Hofmeyr GL, Esser J, Nikodem VC, Lawson M, Kramer T & Gulmezoglu AM. 1993. Do high fetal catecholamine levels affect heart rate variability and meconium

- passage during labour? *S. Afr. Med. J.* 83 (10): 739-742. (Citado por Westgate et al., 2002).
- Holceberg G, Sapir O, Huleihel M, Triger M, Lazer S, Katz M, Mazor M & Schneider H. 2002. Vasoconstrictive activity of oxytocin in meconium impregnated human placentas. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 101 (2):139-142.
- Huey RJ & Miller CF. 1979. The evaluation of uterine activity: a comparative analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 135: 252- 256
- Hughes PE. 1992. Postnatal care in pigs. En: MA. Varley, PEV Williams & TLJ. Lawrence (eds). *Piglet Neonatal Survival and Growth*. Occasional Pub. No. 15. British Soc. of Anim. Prod. pp. 149-161.
- James C, George SS, Gaunekar N & Seshadri L. 2002. Management of prolonged pregnancy: a randomized trial of induction of labour and intrapartum foetal monitoring. *National Medical J. India* 14, 270-273.
- Jasso L. 2002. *Neonatalogía Práctica*. México: Manual Moderno. pp. 363-378.
- Jianbo, H.; Tenneille, E. L.; Ugur, S.; Fredrick, S.; Mark, A. M. 2001. Autocrine/Paracrine action of oxytocin in pig endometrium. *Biol Reprod* 64, 1682-1688.
- Jones JET. 1966. Observations on parturition in the sow: Part II: the parturient phases. *Brit. Vet. J.* 122:471-478.
- Josten BE, Johnson TRB, Nelson JP. 1987. Umbilical cord blood pH and Apgar scores as an index of neonatal health. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 157:843-8.
- Katz VL & Bowes WAJ. 1992. Meconium aspiration syndrome: reflections on a murky subject. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 166:171-183.
- Katzung GB. 2002. *Farmacología Básica y Clínica*. México: Manual Moderno. pp. 696-697.
- Kenner T & Einspieler C. 1986. More on oxytocin for induction of labor and sudden infant death syndrome [letter]. *N. Engl. J. Med.* 315:192-193.
- Kimura T, Takemura M, Nomura S & Nobunaga T. 1996. Expression of oxytocin receptor in human pregnant myometrium. *Endocrinol* 137:780-5.
- Kitazawa T, Kajiwara T, Kiuchi A, Hatakeyama H & Taneike T. 2001. Muscle layer- and region-dependent distributions of oxytocin receptors in the porcine myometrium. *Peptides* 22:963-74.
- Kojima T, Hattori K, Fujiwara T, Saciai TM & Kobayashi Y. 1994. Meconium-induced lung injury mediated by activation of alveolar macrophages. *Life Sci.* 54:1559-1562.
- Kraus JF, Bulterys M & Greenland S. 1990. A nested case-control study of oxytocin and sudden infant death syndrome [Letter]. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 162:604-605.
- Kuwabara Y, Takeda S, Mizuno M & Sakamoto S. 1987. Oxytocin levels in maternal and fetal plasma, amniotic fluid, and neonatal plasma and urine. *Arch. Gynecol. Obstet.* 241:13-23.
- Lacoius PA. 1987. *Asphyxia*. NY: Edit. Plenum. Medical. Book Co. pp. 17-59.
- Lawrence AB, Petherick C, McLean KA, Gilbert CL, Chapman C & Russell JA. 1992. Naloxone prevents interruption of parturition and increases plasma oxytocin following environmental disturbance in parturient sows. *Physiol. & Behav.* 52:917-923.
- Lawrence AB, Petherick JC, McLean KA, Deans LA, Chirnside J, Vaughan A, Gilbert C, Forsling ML & Russell JA. 1995. The effects of chronic environmental stress on

- parturition and on oxytocin and vasopressin secretion in the pig. *Anim. Reprod. Sci.* 38:251-264.
- Leman AD, Knudston C, Rodeffer HE & Mueller AG. 1972. Reproductive performance of swine on 76 Illinois farms. *JAVMA* 161:1248-1250.
- Levin DL, Weinberg AG. & Perkin RM. 1983. Pulmonary microthrombi syndrome in newborn infants with unresponsive persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 102: 299-303.
- Litter M. 1986. *Compendio de Farmacología*. México: El Ateneo. pp. 477, 481.
- Lopez A, Sims DE, Ablett RF, Skinner RE, Leger LW, Lariviere CM, Jamieson LA, Martinez-Burnes J & Zawadzka GG. 1999. Effect of emu oil on auricular inflammation induced with croton oil in mice. *Am. J. Vet. Res.* 60: 12, 1558-1561.
- Lopez A. 2001. "Respiratory system". En: McGavin MD, Carlton WW, Zachary JF. (eds). *Thomson's Special Veterinary Pathology*. St. Louis, Missouri: Mosby. pp. 125-195.
- López, B. A. 2003. Mechanisms of labour-biochemical aspects. *British J Obstet Gynecol* 110 (Suppl. 20). pp. 39-45.
- Low JA, McGrath MJ, Marshal SJ, Fischer-Fay A & Karchmar EJ. 1986. The relationship between antepartum fetal heart rate, intrapartum fetal heart rate, and fetal acid-base status. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 154:769-776.
- Low JA, Pickersgill H, Killen H, Derrick JB. 2001. The predictor and prevention of intrapartum fetal asphyxia in term pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 184:724-730.
- Lucia T, Correa MN, Deschamps JC, Blanche I, Donin M, Machado AC, Meincke W & Jairo EM. 2002. Risk factors for stillbirths in two swine farms in the south of Brazil. *Prev. Vet. Med.* 53 (4): 285-292.
- Lunding-Schiller S, Kreider DL, Rorie RW, Hardesty D, Mitchell MD & Koike TI. 1996. Characterization of porcine endometrial, myometrial, and mammary oxytocin binding sites during gestation and labor. *Biol. Reprod.* 55:575-581.
- Martínez-Burnes J. 2000. *Effect of Amniotic Fluid and Meconium in the Lung of Neonatal Fischer 334 Rats*. Thesis Atlantic Veterinary College, University of Prince Edward Island, Canada.
- Martinez-Burnes J, Lopez A, Horney B, MacKenzie A & Brimacombe M. 2001. Cytologic and biochemical changes associated with inoculation of amniotic fluid and meconium into lungs of neonatal rats. *Am. J. Vet. Res.* 62: 1636-1641.
- Martinez-Burnes J, Lopez A, Lemke K, Dobblin G. 2001b. Transoral intratracheal inoculation method for use with neonatal rats. *Comparative Medicine* 51:134-137.
- Martinez-Burnes J, Lopez A, Wright GM, Ireland WP, Wadowska DW, Dobbin GV. 2002. Microscopic changes induced by the intratracheal inoculation of amniotic fluid and meconium in the lung of neonatal rats. *Histol Histopathol* 17:1067-1076.
- Mathews CK, van Holde KE & Ahern KG. 2002. *Bioquímica*. España: Addison Wesley. pp. 503-519.
- Mayfield SR, Stonestreet BS, Brubakk AM, Shaul PW & Oh W. 1986. Regional blood flow in newborn piglets during environmental cold stress. *Am. J. Physiol.* 251 (14). G308-G313.
- Menkes 1984. "Trauma y asfisia perinatal". En: *Manual del Recién Nacido*. Avery, ME & Taeusch W. (eds.). México: Interamericana-McGraw-Hill. pp. 694-695.

- Mesa RL. 1995. Certezas e insertidumbres en la asfisia perinatal. *Rev Cubana Obstet. Ginecol.* 21 (1):
- Meunier-Salaun GF, Prunier A, Schouten WPG. 1991. Behavioural patterns and progesterone, cortisol and prolactin levels around parturition in European (Large White) and Chinese (Meishan) sows. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 31: 43-59.
- Miller S, Lester F & Hensleigh P. 2004. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage: new advances for low-resource settings. *J. Midwifery Women's Health* 49:283-92.
- Morel MI, Anyaegbunam AM & Mikhail MS. 1994. Oxytocin augmentation in arrest disorders in the presence of thick meconium: influence on neonatal outcome. *Gynecol. Obstet. Invest.* 37: 21-24.
- Morgan OF, Quevedo CE, Cuetos MCB. 2002. Misoprostol y oxitocina para inducción de madurez cervical y trabajo de parto en pacientes con embarazo a término y ruptura prematura de membranas. *Ginecol Obstet Mex* 70:469-476.
- Mortola J & Dotta A. 1992. Effects of hypoxia and ambient temperature on gaseous metabolism of newborn rats. *Am. J. Physiol.* 262: R267-R272.
- Mota D y Ramírez R. 1996. Los lechones nacidos muertos representan pérdidas económicas para el poricultor. *Agro. México* 18: 2-7.
- Mota RD y Ramírez, NR. 1997. Observaciones clínicas sobre lechones nacidos muertos intraparto. *Memorias del VII Congreso de la Asociación Latinoamericana de Especialistas en Cerdos (ALVEC)*. Río Cuarto, Córdoba, Argentina. p. 139.
- Mota RD y Ramírez N. 1997. Lesiones claves para la identificación de la muerte por asfisia en el neonato. *Memorias del VII Congreso de la Asociación Latinoamericana de Especialistas en Cerdos (ALVEC)*. Río Cuarto, Córdoba, Argentina. p. 122.
- Mota D, Martínez J, Ramírez R, López A, Alonso M, de la Cruz D, García AC y Gallegos R. 2001a. Nacimiento de lechones con líquido amniótico teñido con meconio y su relación con muertes intraparto. *Memorias del XXXVI Congreso Nacional de la Asociación Mexicana de Veterinarios Especialistas en Cerdos*. Querétaro, México. p 71.
- Mota D, Martínez J, Ramírez-Necoechea R, López-Mayagoitia A, Trujillo ME, Alonso-Spilsbury M y García-Contreras CA. 2001b. El SAM, patología común entre neonato humano y porcino. *Los Porcicultores y su Entorno* 4 (22): 4-10.
- Mota RD, Martínez-Burnes J, Trujillo OME, Alonso-Spilsbury M, Ramírez-Necoechea R & López-Mayagoitia A. 2002a. Oxytocin administration during parturition and effects on umbilical cord and neonatal mortality in pigs. *Am. J. Vet. Res.* 63:1571-1574.
- Mota RD, Martínez-Burnes J, Alonso SM, López MA, Ramírez NR, Trujillo OME, de la Cruz ND, García CA & Gallegos SR. 2002b. Meconium aspiration syndrome, a common pathology between newborn infants and piglets. *17th International Pig Veterinary Society (IPVS) Congr. Proc.* June 2-5. Iowa, USA. p. 300.
- Mota RD, Martínez BJ, Trujillo OM, Alonso SM, Ramírez NR & López MA. 2002c. Use of oxytocin during farrowing: effects on the umbilical cord and neonatal deaths in pigs. *17th International Pig Veterinary Society (IPVS) Proc.* June 2-5. Iowa, USA. p. 685.
- Mota-Rojas D, Trujillo OME, Martínez-Burnes J, López MA, Rosales TAM, Ramírez NR, Orozco HG, Bermúdez CA, Merino PA y Alonso-Spilsbury M. 2003a. Monitoreo

- del feto hipóxico *in utero* y al nacimiento en cerdas al parto tratadas con oxitocina. *Memorias IV Jornada Internacional en Producción Porcina*. FMVZ, UNAM. México. pp. 53-68.
- Mota-Rojas D, Martínez-Burnes J, López MA, Trujillo OME, Merino PA, Bermúdez CA, Ramírez NR y Alonso-Spilsbury M. 2003b. Efecto del tratamiento con oxitocina sobre el grado de tinción, sexo, peso, ph y llenado capilar en neonatos teñidos de meconio. *Memorias XXXVII Congreso Nacional AMVEC*. Guadalajara, Jalisco. pp. 53-68.
- Mota-Rojas D, Martínez-Burnes J, Orozco H, Villanueva-García D, Trujillo OME, Ramírez N *et al.* 2004a Comparison between perinatal asphyxia in fetal pigs and human neonate: a review. *Anim. Reprod. Sci.* (In press).
- Mota-Rojas D, Martínez-Burnes J, Trujillo ME, López A, Rosales AM, Ramírez R, Orozco RH, Merino A & Alonso-Spilsbury M. 2004b. Uterine and fetal asphyxia monitoring in parturient sows treated with oxytocin. *Anim. Reprod. Sci.* 86:131-141.
- Mota-Rojas D, Rosales-Torres A, Trujillo ME, Orozco GH, Ramírez R & Alonso-Spilsbury M. 2004c. Acceleration of parturition in sow treated with vetrabutín clorhidrate and oxytocin and its effects on the hypoxic neonate. *18th International Pig Veterinary Society (IPVS) Congr. Proc.* Hamburg, Germany. p. 499.
- Mota-Rojas D, Trujillo OME, Martínez J, Rosales AM, Orozco H, Ramírez R, Sumano H & Alonso-Spilsbury M. 2005a. Comparative routes of oxytocin administration in crated farrowing sows and its effects on fetal and postnatal asphyxia. *Anim. Reprod. Sci.* (in press).
- Mota-Rojas D, Martínez-Burnes J, Alonso M, López A, Ramírez R, Trujillo ME, Medina HF, de La Cruz N, Albores V & Gallegos SR. 2005b. Meconium staining of the skin and meconium aspiration in porcine intrapartum stillbirths. *Livest. Prod. Sci.* (Submitted).
- Molokwu, E.C.I.; Wagner, W. C. 1973. Endocrine physiology of the puerperal sow. *J. Anim Sci.* 36: 1158-1163.
- Mucio B. 1996. Inducción del parto. *Arch. Ginecol. Obstet.* 34(1):1-30.
- Murphy JD, Vawter GF & Reid LM. 1984. Pulmonary vascular disease in fatal meconium aspiration. *J. Pediatr.* 104: 758-762.
- Myers RE, Heubach ME & Adamsons K. 1973. Predictability of the state of fetal oxygenation from a quantitative analysis of the components of late deceleration. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 115: 1083-1094
- Nakano, J.; Fisher, D. R. 1963. Studies on the cardiovascular effects of synthetic oxytocin. *J. Pharmacology. Exp. Ther.* 142: 206-214.
- Nathanielsz W, Giussani DA, Mecenas CA, Wu W, Winter JA, García-Villar R, Baguma-Nibasheka M, Barbera OM, Honnebier OM & McDonald TJ. 1995. Regulation of the switch from myometrial contractions in late pregnancy: Studies in the pregnant sheep and monkey. *Reprod. Fertil. Dev.* 7: 595-602.
- NOM-007-SSA2-1993. Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la presentación del servicio. México: Norma Oficial Mexicana.
- Norwitz, E., Robinson, J. y Challis, J. 1999. Control del Trabajo del Parto. *New Eng. J. Med.* 341:660-666.

- Organización Mundial de la Salud, 1996. *Cuidados en el Parto Normal: Una Guía Práctica*. Ginebra. OMS.
- Owen J, Hauth JC, Winkler CL & Gray SE. 1992. Midtrimester pregnancy termination: a randomized trial of prostaglandin E2 versus concentrated oxytocin. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 167:1112-6.
- Olmos HA, Mota-Rojas D, Hernández GR, Alonso-Spilsbury M, Trujillo OME, Villanueva-García D.; Velázquez AY, Nava-Ocampo A. 2005. Blood gas parameters in intrapartum stillbirths and neonates in swine. *Rep. Tox.* (En preparación).
- Patient C, Davison JM, Charlton L, Baylis PH & Thornton S. 1999. The effect of labour and maternal oxytocin infusion on fetal plasma oxytocin concentration. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 106:1311-
- Pejsak Z. 1984. Some pharmacological methods to reduce intrapartum death of piglets. *Pig News Info.* 5:35-37.
- Perlman EJ, Moore GW & Hutchins GM. 1989. The pulmonary vasculature in meconium aspiration. *Hum Pathol.* 20: 701-706.
- Perlow JH, Wigton T, Hart J & Strassner HT. 1996. Birth trauma: a five-year review of incidence and associated perinatal factors. *J. Reprod. Med.* 41:754-60.
- Pernoll ML & Benson RC. 1988. *Current Obstetric and Gynecological Diagnosis and Treatment*. 6th ed. Appleton & Lange. Norwalk, CT. USA.
- Petersson, M. 2002. Cardiovascular effects of oxytocin. *Progress in Brain Research.* 139: 281-288.
- Phaneuf S, Asoth G, Carrasco MP & Linares BR. 1998. Desensitization of oxytocin receptors in human myometrium. *Hum. Reprod. Update.* 4:625-33.
- Phaneuf S; Rodriguez B; Tamby RL; MacKenzie IZ & López-Bernal A. 2000. Loss of myometrial oxytocin receptors during oxytocin-induced and oxytocin-augmented labour. *J. Reprod. Fertil.* 120:91-97.
- Phibbs RH. 1994. "Bases fisiológicas para la reanimación". En: *Cuidados Intensivos Neonatales*. Sola, A.& Urman, J. (eds.). Científica Americana. pp.16-18.
- Pineda EM y Rodríguez MEA. 2002. *Valor Predictivo del Test Estresante en el Diagnóstico de Circular de Cordón Umbilical en Recién Nacidos de Madres Atendidas en el Instituto Materno Perinatal*. Tesis UNMSM.
- Piquard F, Schaefer A, Dellenbach P & Haberey P. 1991. Is fetal acidosis in the human fetus maternogenic during labor? A reanalysis. *Am. J. Physiol.* 261: R1294-R1299. (Citado por da Silva *et al.*, 2000).
- Polin RA y Spitzer AR. 2003. "Hipoglucemia". En: *Secretos de la Medicina Fetal y Neonatal*. McGraw-Hill.
- Potter EL. 1961. *Pathology of the Foetus and the Infant*. 2nd ed. Year Book. Medical Pub. Inc. Chicago, USA.
- Prakash MO & Delivoria PM. 1999. Cellular mechanisms of hypoxic injury in the developing brain. *Brain Res. Bull.* 48 (3): 233-238.
- Prior MG, Green F, López A, Balu A, DeSanctis G & Fick G. 1990. Capsaicin pretreatment modifies hydrogen sulphide induced pulmonary injury in rats. *Toxicol Pathol.* 18:279-288.
- Provis VN & Moynihan M. 1999. Neonatal resuscitation in the isolated setting. *Aust. J. R. Health* 7: 115-120.
- Quisber VL. 1995. *Neonatología*. México: Interamericana-Mc Graw Hill.

- Radostits OM & Arundel JH. 2000. *Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses*. London: Saunders.
- Ramírez NR, Mota RD y Alonso SM. 1999. La oxitocina reduce la duración del parto, pero no la mortalidad intra-parto. *Memorias del VII Congreso de la Asociación Latinoamericana de Veterinarios Especialistas en Cerdos (ALVEC) y VII Congreso del Organismo Iberoamericano de Porcicultores (OIP)*. Universidad de Colima, Col. 10 al 14 de Noviembre. pp. 88-89.
- Randall GCB & Penny RHC. 1967. Stillbirths in pigs: the possible role of anoxia. *Vet. Rec.* 81 (14):359-361.
- Randall GCB. 1970. Stillbirth in the pig: an analysis of the breeding records of five herds. *Br. Vet. J.* 126:593-602.
- Randall GCB. 1971. The relationship of arterial blood pH and pCO₂ to the viability of the newborn piglet. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.* 35:141-146.
- Randall GCB. 1972a. Observations on parturition in the sow. I. Factors associated with the delivery of the piglets and their subsequent behaviour. *Vet. Rec.* 90:178-182.
- Randall GCB. 1972b. Observations on parturition in the sow. II. Factors influencing stillbirth and perinatal mortality. *Vet. Rec.* 90:183-186.
- Randall GCB. 1979. Studies on the effect of acute asphyxia on the fetal pig *in utero*. *Biol. Neonate* 36: 63-69.
- Randall, G. C. B.; Kendall, J. Z.; Tsang, B. K.; Taverne, M. A. M. 1990. Endocrine changes following infusion of foetal pigs with corticotrophin in litters of reduced number. *Anim Reprod Sci.* 23: 109-122.
- Rapoport S & Buchanan DJ. 1950. The composition of meconium: isolation of blood-group-specific polysaccharides. Abnormal composition of meconium ileus. *Science* 112: 150-153.
- Reddy VV & Carey JC. 1989. Effect of umbilical vein oxytocin on puerperal blood loss and length of the third stage of labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 160:206-8.
- Rezapour M; Backström T & Ulmsten U. 1996. Myometrial steroid concentration and oxytocin receptor density in parturient women at term. *Steroids* 61: 338-344.
- Roberts, J. S.; McCracken, J. A.; Gavagan, J. E.; Soloff, M. S. 1976. Oxytocin stimulated release of prostaglandin F₂-alpha from ovine endometrium *in vitro*. Correlation with estrous cycle and oxytocin receptor. *Endocrinology.* 99: 1107-1114.
- Rogers R, Gilson GJ, Miller, AC, E. Luis. 1997. Manejo activo del trabajo de parto: Hace la diferencia? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 177: 599-605.
- Ruoti AM. 2000. *Salud Reproductiva: Obstetricia y Perinatología*. 2 da. Ed. A sunción: Efacim-Eduana. Cap 5:373-387.
- Saling E & Langner K. 1991. Fetal acid-base measurements in labour. En: *Fetal Monitoring. Physiology and techniques of Antenatal and Intrapartum Assessment*. Spencer, JA. (ed.). UK: Oxford Univ. Press. pp. 172-177.
- SAS. 1990. *User's Guides. Statistics*. 6.03 ed. Cary (NC): SAS Institute Inc.
- Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML & McIntire D. 1992. Factors affecting the dose response to oxytocin for labour stimulation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 166: 1260-1271.
- Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML & McIntire D. 1994. High-dose oxytocin: 20-versus 40-minute dosage interval. *Obstet. Gynecol.* 83: 234-238.
- Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, Brewster DS, Cunningham FG. 2002 "High-versus low-dose oxytocin for labor stimulation". *Obstet. Gynecol.* 80: 111-116

- Schellenberg H. 2002a. Vasoconstrictive activity of oxytocin in meconium impregnated human placentas. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 101: 139-142.
- Schellenberg JC. 2002b. Oxytocin in parturition of guinea pigs, humans, and other species. *Progress Brain Res.* 139: 299-308.
- Schwarcz RL, Duverges CA, Día AG y Fescina RH. 1995. *Obstetricia*. 5ta. Ed. Buenos Aires: El Ateneo. Cap. 12: 477-487.
- Schwartz RP. 1997. Neonatal Hypoglycemia: how low is too low? *J. Pediatr* 131:171-173.
- Seifer DB, Sandberg EC, Ueland K & Sladen RN. 1985. Water intoxication and hyponatremic encephalopathy from the use of an oxytocin nasal spray. A case report. *J. Reprod. Med.* 30:225-8.
- Seitchik J & Castillo M. 1982. Oxytocin augmentation of dysfunctional labor I: Clinical data. *Obstet. Gynecol.* 144: 899-905.
- Seitchik J, Chatkoff ML & Hayashi RH. 1977. Intrauterine pressure waveform characteristics of spontaneous and oxytocin or prostaglandin F2alpha-induced active labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 127: 223-227.
- Sellers SM, Hodgson HT, Mountford LA, Mitchell MD & Anderson ABM. 1981. Is oxytocin involved in parturition? *Br. J. Obstet. & Gynaecol.* 88: 725-729.
- Shyken MJ & Petrie HR. 1995. Oxitocina para la inducción del trabajo de parto. *Clinicas Obstétricas y Ginecológicas* 2:225-235.
- Singer, D. 1999. Neonatal tolerance to hypoxia: a comparative physiological approach. *Brain Res. Bull.* 48 (3): 233-238.
- Spicer EM, Fahy VA & Cutler RS. 1990. Management of the farrowing sow. En: JAA Gardner, AC Dunkin & LC. Lloyd (eds.). *Pig Production in Australia*. Sydney: Butterworths. pp. 252-256.
- Sprecher DJ, Leman AD, Dziuk PD, Cropper M & DeDrecker, M. 1974. Causes and control of swine stillbirths. *JAVMA* 165:698-701.
- Sprecher DJ, Leman AD & Carlisle S. 1975. Effects of parasymphomimetics on porcine stillbirth. *Am. J. Vet. Res.* 36:1331-1333.
- Srinivasan HB & Vidyasagar D. 1999. Meconium aspiration syndrome: current concepts and management. *Compr. Ther.* 25: 82-89.
- Stanton HC & Carroll JK. 1974. Potential mechanisms responsible for prenatal and perinatal mortality or low viability of swine. *J. Anim. Sci.* 38 (5):1037-1044.
- Starks GC. 1980. Correlation of meconium-stained amniotic fluid, early intrapartum fetal pH, and Apgar scores as predictors of perinatal outcome. *Obstet. Gynecol.* 56: 604-609.
- Steer PJ, Eigbe MF, Lissauer MTJ & Beard RW. 1989. Interrelationships among abnormal cardiotocograms in labor, meconium staining of the amniotic fluid, arterial cord blood pH, and Apgar Scores. *Obstet. Gynecol.* 74:715-721.
- Steer PJ & Danielian PJ. 1995. "Fetal distress in labour". En: *High Risk Pregnancy Management Options*. James DK et al. (eds.). London: Saunders. pp. 1088-1093. (Citado por Westgate et al., 2002).
- Straw BE, Bush EJ & Dewey CE. 2000. Types and doses of injectable medications given to periparturient sows. *JAVMA* 216:510-515.
- Suárez del Puerto H. 1994. *Evaluación Cardiotográfica del Estado Fetal*. Instituto Nacional de Perinatología. Tesis:

- Svendsen LS & Bengtsson AC. 1986. "Reducing perinatal mortality in pigs". En A Leman, B Straw, RD Glock *et al.* (eds). *Disease of Swine*. Ames, IA. Iowa Univ. Press. pp. 813-825.
- Svendsen J, Bengtsson AC & Svendsen LS. 1986. Occurrence and causes of traumatic injuries in neonatal pigs. *Pig News & Info*. 7:159-170.
- Svendsen LS, Weström BR, Svensen J, Olsson A Ch & Karlsson BW. 1991. Blood serum characteristics of newborn pigs: comparison of unaffected pigs with pigs belonging to five mortality groups. *Acta vet. Scand*. 32: 287-299.
- Taverne MA, Naaktgeboren C, Elsaesser F, Forsling ML, van der Weyden GC, Ellendorff F & Smidt D. 1979. Myometrial electrical activity and plasma concentration of progesterone, estrogens and oxytocin during late pregnancy and parturition in the pig. *Biol. Reprod*. 21:1125-34.
- Thacker SB, Stroup D & Chang M. 2001. Continuous electronic heart rate monitoring for fetal assessment during labour. *The Cochrane Library* 2.
- Thomas N, Tabb MD, Garfield RE. 1992. Molecular biology of uterine contractility. *Clin. Obstet. Gynecol*. 35:494-504.
- Toaff MD, Hexroni J & Toaff R. 1978. Induction of labor by pharmacological and physiological doses of intravenous oxytocin. *Br. J. Obstet Gynaecol*. 85: 101-108.
- Tovar-Franco JA. 2004. Glucogénesis y glucolisis en el feto y en el neonato. En: *Bioquímica Perinatal*. Eds. Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana. Bogota, Colombia p. 1-12..
- Trout WE, Smith GW, Gentry PC, Galvin JM & Keisler DH. 1995. Oxytocin secretion by the endometrium of the pig during maternal recognition of pregnancy. *Biol. Reprod*. 52. (Suppl. 1):189.
- Trujillo-Ortega, M.E.; Mota-Rojas, D.; Hernández-González, R.; Velázquez-Armenta, Y.; Nava-Ocampo, A.; Ramírez-Necoechea, R. y Alonso-Spilsbury M. 2005. Neonatal outcome to recombinant somatotropin administered in the last third of pregnancy to first-time pregnant sows. *Pediatric Research* (Enviado).
- Tucker JM & Hauth JC. 1990. Intrapartum assessment of fetal well-being. *Clin. Obstet. & Gynecol*. 33:515.
- Tyler DC, Murphy J & Cheney FW. 1978. Mechanical and chemical damage to lung tissue caused by meconium aspiration. *Pediatrics*. 62: 454-459.
- Vallet JL, Christenson RK, Trout WE, Klemcke HG. 1998. Conceptus, progesterone, and breed effects on uterine protein secretion in swine. *J Anim Sci*; 76:2657-2670.
- van der Lende T & van Rens BT. 2003. Critical periods for foetal mortality in gilts identified by analysing the length distribution of mummified foetuses and frequency of non-fresh stillborn piglets. *Anim. Reprod. Sci*. 15:141-150.
- Varley MA. 1995. *The Neonatal Pig. Development and Survival*. U.K.: CAB International.
- Velazquez A, Lorenzo P, Serrano S & Trelles AF. 1993. *Farmacología*. México: McGraw Hill. Interamericana. pp. 13, 18-20 y 788.
- Vispo SN, Meana J, Karatanasópuloz C, Casal JP y Casal JI. 2002. Sufrimiento fetal agudo. *Revista de posgrado de la Vía Cátedra de Medicina* 112: 21-25.
- Vintzileos A., Nochimson D., Ansaklis A., Varvarigos I., Guzmán E., Knuppei R. 1995. Comparison of intrapartum electronic fetal heart rate monitoring versus intermittent auscultation in detecting fetal acidemia at birth. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 173:1021-1024.

- Vivrette SL, Kindahl H, Munro CJ, Roser JF & Stabenfeldt GH. 2000. Oxytocin release and its relationship to dihydro-15-Keto PGF and arginine vasopressin release during parturition and to suckling in postpartum mares. *J. Reprod. Fert.* 119:347-357.
- Wein P. 1989. Efficacy of different starting doses of oxytocin for induction of labor. *Obstet Gynecol.* 167: 373-381
- Welk F & First NL. 1980. Induction of parturition in swine with PGF₂ α (ICI 80.996) and oxytocin. *9th Intl. Congr. Anim. Reprod. A. I.* Madrid, Spain. pp. 488-490.
- Welp C, Jöchle W & Holtz W. 1984. Induction of parturition in swine with prostaglandin analog and oxytocin: a trial involving dose of oxytocin and parity. *Theriogenology* 22:509-520.
- Westgate JA, Bennet L, Brabyn C, Williams, E & Gunn AJ. 2001. ST waveform changes during repeated umbilical cord acclusions in near-term fetal sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 184:743-751.
- Westgate JA, Bennet L & Gunn AJ. 2002. Meconium and fetal hypoxia: some experimental observations and clinical relevance. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 109: 1171-1174.
- Wilken-Jensen C, Strom V, Nielsen MD & Rosenkilde-Gram B. 1989. Removing a retained placenta by oxytocin- a controlled study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161:155-6.
- Willcourt RJ, Pager D, Wendel J & Hale RW. 1994. Induction of labor with pulsatile oxytocin by a computer-controlled pump. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 170: 603-608.
- Wing DA. 1999. Labour induction with misoprostol. *Am. J. Obstet. Gyencol.* 181:339-345.
- Wiswell TE, Tuggle JM & Turner BS. 1990. Meconium aspiration syndrome: have we made a difference? *Pediatr.* 85: 715-721.
- Wiswell TE, Foster NH, Slayter MV & Hachey WE. 1992. Management of a piglet model of the meconium aspiration syndrome with high-frequency or conventional ventilation. *Am. J. Dis. Child.* 146: 1287-1293.
- Wiswell TE & Bent RC. 1993. Meconium staining and the meconium aspiration syndrome. Unresolved issues. *Pediatr. Clin. North. Am.* 40: 955-981.
- Wong SF, Chow KM & Ho LC. 2002. The relative risk of fetal distress in pregnancy associated with meconium-stained liquor at different gestation. *J Obstet. Gynecol.* 22:594-599.
- Wrathall AE. 1971. An approach to breeding problems in the sow. *Vet. Rec.* 89:61-71.
- Wray S. 2000. What are the physiological relevant mechanism of modulating uterine force? *J. Physiol.* 523P:49S.
- Wyatt J. 2002. Applied physiology: brain metabolism following perinatal asphyxia. *Current Pediatrics* 12 (3): 227-231.
- Zaleski HM & Hacker RR. 1993a. Variables related to the progress of parturition and probability of stillbirth in swine. *Can Vet. J.* 34:109-113.
- Zaleski HM & Hacker RR. 1993b. Effect of oxygen and neostigmine on stillbirth and pig viability. *J. Anim. Sci.* 71:298-305.
- Zapata, M.Y.E. y Zurita S. N.N. 2002. Valor predictivo del monitoreo electrónico fetal en el diagnóstico de distocia funicular en el IMP. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Humana. EPAP de obstetricia. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú. 36 pp.

Zeeman GG, Khan-Dawood FS & Dawood FY. 1997. Oxytocin and its receptor in pregnancy and parturition: current concepts and clinical implications. *J. Obstet. Gynecol.* 89: 873-883.

RESUMEN PUBLICACIONES DERIVADAS DEL DOCTORADO
M. C. Daniel Mota Rojas (ABRIL 2005).

Congresos nacionales (5):

1. **Mota-Rojas, D.;** Martínez-Burnes, J.; López, M.A.; Trujillo, O.M.E.; Ramírez, N.R.; Orozco, H.G.; Merino, P.A.; Bermúdez, C.A. y Alonso-Spilsbury, M. 2003. "Estudio de variables y de indicadores asociados a asfixia en cerdas tratadas con oxitocina por vía intravulvar". *Memorias del XXXVIII Congreso Nacional AMVEC*. Guadalajara, Jalisco, 15 al 20 de Julio. pp. 361-363.
2. **Mota-Rojas, D.;** Martínez-Burnes, J.; López, M.A.; Trujillo, O.M.E.; Bermúdez C.A.; Merino, P.A.; Ramírez, N.R. y Alonso-Spilsbury M. 2003. "Efecto del tratamiento con oxitocina sobre el grado de tinción, sexo, peso, pH y llenado capilar en neonatos teñidos de meconio". *Memorias del XXXVIII Congreso Nacional AMVEC*. Guadalajara, Jalisco, 15 al 20 de Julio. pp. 355-356.
3. **Mota-Rojas, D.;** Trujillo O.M.E.; Martínez-Burnes J.; López, M.A.; Rosales, T.A.M.; Ramírez, N.R.; Orozco, H.G.; Merino, P.A. y Alonso-Spilsbury, M. 2003. "Interpretación de signos de hipoxia intrauterina a través del cardiotocograma en cerdas tratadas con oxitocina". *Memorias del XXXVIII Congreso Nacional AMVEC*. Guadalajara, Jalisco, 15 al 20 de Julio. pp 298-300.
4. **Mota-Rojas, D.;** Trujillo, O.M.E.; Martínez-Burnes, J.; López, M.A.; Rosales, T.A.M.; Ramírez, N.R.; Orozco, H.G. y Alonso-Spilsbury, M. 2003. "Evaluación de las vías de administración de oxitocina en cerdas al parto, a través del monitoreo fetal electrónico". *Memorias del XXXVIII Congreso Nacional AMVEC*. Guadalajara, Jalisco, 15 al 20 de Julio. pp. 248-250.
5. **Mota-Rojas, D.;** Trujillo, O.M.E.; Martínez-Burnes, J.; Ramírez, N.R.; Orozco, G.H. y Alonso-Spilsbury, M. 2004. "Efecto de la vía de administración de oxitocina durante el parto en cerdas alojadas en corral, sobre la viabilidad del feto y neonato". *Memorias XXXIX Congreso Nacional AMVEC*. Mazatlán, Sin. 28 de Julio al 2 de Agosto. C. Pijoán A. *et al.* (eds.). p. 172.

Congresos internacionales (4):

1. **Mota-Rojas, D.;** Trujillo, O.M.E.; Martínez-Burnes, J.; López, M.A.; Rosales-Torres A.M.; Ramírez, N.R.; Orozco, H G.; Bermúdez, C.A.; Merino, P.A. y Alonso-Spilsbury, M. 2003. "Monitoreo del feto hipóxico *in utero* y al nacimiento en cerdas al parto tratadas con oxitocina". *Memorias IV Jornada Internacional en Producción Porcina*. México D.F. FMVZ, UNAM: pp. 53-68.
2. **Mota-Rojas, D.;** Trujillo, M.E.; Martínez-Burnes, J.; López, A.; Rosales-Torres, A.M.; Ramírez, R. Orozco, H.; Merino, M. and Alonso-Spilsbury, M. 2004. "Electronic monitoring of hypoxic fetus during farrowing in sows treated with oxytocin". Proceedings of the 18th Congress International Pig Veterinary Society. Hamburg, Germany. 27 June–1 July. p. 497.
3. **Mota-Rojas, D.;** Martínez-Burnes, J.; Trujillo, O.M.E.; Ramírez, R. Orozco, H. and Alonso-Spilsbury, M. 2004. "Neonatal asphyxia in parturient sows treated with oxytocin". Proceedings of the 18th Congress International Pig Veterinary Society. Hamburg, Germany. 27 June–1 July. p. 498.
4. Velazquez-Armenta, Y.; **Mota-Rojas, D.;** Villanueva-García, D.; Nava-Ocampo, A.A.; Ramírez-Necoechea, R.; Alonso-Spilsbury, M.; Trujillo-Ortega, M.E. 2005. Neonatal Death and Uterine Activity Due to Oxytocin Administered at Different Periods of Labor in Sows. *Pediatric Academic Societies' 2005. Annual Meeting in Washington, DC, USA.* May 14–17. Cartel No. 599.

En revistas indexadas:

Mota-Rojas, D.; Martínez-Burnes, J.; Trujillo-Ortega, M.E.; López, A.; Rosales-Torres, A.M.; Ramírez-Necoechea, R.; Orozco, H.; Merino, A. & Alonso-Spilsbury, M. 2005. "Uterine and fetal asphyxia monitoring in parturient sows treated with oxytocin". *Anim. Reprod. Sci.* 86: 131-141.

2. Alonso-Spilsbury, M.; **Mota-Rojas, D.**; Villanueva-García, D.; Martínez-Burnes, J.; Orozco, G.H.; Ramírez-Necoechea, R.; López, A. & Trujillo-Ortega, M.E. 2005. "Perinatal asphyxia pathophysiology in foetal and human neonate: a review". *Anim. Reprod. Sci.* (in press).
3. **Mota-Rojas, D.**; Nava-Ocampo, A.; Trujillo-Ortega, M. E.; Velázquez-Armenta, Y.; Ramírez-Necoechea, R.; Martínez-Burnes, J. and Alonso-Spilsbury, M. 2005. Dose minimization of oxytocin in early labor in sows: uterine activity and fetal outcome. *Reproductive toxicology* (in press).
4. **Mota-Rojas, D.**; Trujillo-Ortega, M.E.; Martínez-Burnes, J.; Rosales-Torres A.M.; Orozco, G.H.; Ramírez N.R.; Sumano, O.H. & Alonso-Spilsbury, M. "Comparative routes of oxytocin administration in crated farrowing sows and its effects on fetal and postnatal asphyxia". *Animal Reproduction Science*. (Aprobado con cambios).
5. **Mota-Rojas, D.**; Villanueva-García, D. Alonso-Spilsbury, M.; Becerril-Herrera, M.; Ramírez-Necoechea, R. y Trujillo-Ortega, M.E. "Determinación de la dosis óptima de oxitocina en cerdas al parto alojadas en corral, a través de la dinámica uterina y asfixia perinatal". *Vet. Méx.* (En prensa).
6. **Mota-Rojas, D.**; Villanueva-García, D; Velázquez-Armenta, Y.; Nava-Ocampo, A.; Ramírez, N.R.; Alonso-Spilsbury, M. and Trujillo-Ortega, M.E. "Influence of time at which oxytocin is administered during labor on uterine activity and neonatal death in sows". *Reproductive Toxicology* (Enviado, febrero 2005).
7. **Mota-Rojas, D.**; Nava-Ocampo A.A.; Bermúdez C.A.; Ramírez N.R.; Alonso-Spilsbury, M. and Trujillo-Ortega, M.E.; "Comparison of uterotonic effects and fetal outcome of oxytocin administered by intramuscular, intravenous and intravulvar routes in sows. *Fundamental & Clinical Pharmacology* (Enviado, marzo 2005).
8. Nava-Ocampo, A.; **Mota-Rojas, D.**; Alonso-Spilsbury, M.; Velázquez-Armenta, Y.; Ramírez, N.R.; and Trujillo-Ortega, M.E. "Respuesta del neonato porcino al uso de oxitocina aplicada en diferentes momentos del parto". *Clinical Experimental Pharmacology & Physiology*. (En preparación).



ELSEVIER

Animal Reproduction Science 86 (2005) 131–141

ANIMAL
REPRODUCTION
SCIENCE

www.elsevier.com/locate/anireprosci

Uterine and fetal asphyxia monitoring in parturient sows treated with oxytocin

Daniel Mota-Rojas^{a,1}, Julio Martínez-Burnes^b, Ma. Elena Trujillo^c,
Alfonso López^d, Ana M. Rosales^a, Ramiro Ramírez^a, Héctor
Orozco^a, Angeles Merino^a, María Alonso-Spilsbury^{a,*}

^a Laboratorio de Etología y Producción Porcina, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, Calzada del hueso 1100, Col. Villa Guadalupe, D.F. 04960, México

^b División de Estudios de Posgrado e Investigación, FMVZ, Universidad Autónoma de Tamaulipas, Carretera Victoria-Mante Km 5, CP 87000, Cd. Victoria Tamaulipas, México

^c Departamento Producción Animal: Cerdos, FMVZ, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, D.F. 04510, México

^d Atlantic Veterinary College, University of Prince Edward Island, 550 University Ave., Charlottetown, PEI, Canada C1A4P3

Received 20 February 2004; received in revised form 27 May 2004; accepted 16 June 2004

Abstract

Oxytocin is used to induce and control parturition, nevertheless, the increase of uterine contractions decreases blood flow and gaseous exchange through the womb predisposing to intra-partum mortality. The objective of the present study was to evaluate the effect of oxytocin on myometrial activity, fetal intrauterine hypoxia and postnatal asphyxia in sows during farrowing. Hybrid ($n = 120$) sows approaching the time of farrowing were randomly assigned in two groups of 60 animals each. Group I (G_1 : control) was treated IM with saline solution and Group II (G_2) was injected IM with oxytocin (1 IU/6 kg LW) as a single dose at birth of the first piglet. Both average number of myometrial contractions and intensity in G_2 were greater ($P < 0.01$) as compared with G_1 . The mean of intra-partum stillbirths (IPS's) and those where fetal cardiac frequency (FCF) or heart beats, could not be detected after birth, were greater ($P < 0.01$) in G_2 as compared with G_1 . The average decelerations of FCF known as dips II, which indicate severe hypoxia, was greater in G_2 ($P < 0.01$) as compared with

* Corresponding author. Tel.: +52 55 5483 7535; fax: +52 55 5483 7535.

E-mail addresses: maspilsbury@hotmail.com, marilu@cueyaatl.uam.mx (M. Alonso-Spilsbury).

¹ This study is part of the preliminary advances from the first co-author Ph.D. studies from the Doctorate Program in Biological Sciences at the Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa-Xochimilco, Mexico.

that of G₁. There was a greater ($P < 0.01$) number of intra-partum stillbirths, stained with severe meconium in G₂ when compared with G₁. Oxytocin treatment increased ($P < 0.01$) the number of pigs born alive with ruptured umbilical cords and those with different grades of meconium staining on their skin. It was concluded that administration of oxytocin at the onset of parturition increased the myometrial activity, decreased fetal cardiac frequency, predisposed the rupture of umbilical cords and the degree of meconium staining, and increased intra-partum mortality.

© 2004 Published by Elsevier B.V.

Keywords: Pig; Cardiocograph; Oxytocin; Fetal hypoxia; Uterus; Umbilical cord; Meconium

1. Introduction

Stillbirths in swine production are a continuous problem and accounts for the 5–10% mortality, despite the use of drugs during parturition (Friend et al., 1962; Randall and Penny, 1970; Wrathall, 1971). Oxytocin is the most commonly used drug worldwide to induce and control parturition (Mucio, 1996) and to avoid intra-partum mortality (Sprecher et al., 1974; Pejsak, 1984). Oxytocin has been beneficial in reducing farrowing duration and increasing myometrial contractility; nevertheless, uterine contractions decrease uterus blood flow and gaseous exchange through the womb (Pernoll and Benson, 1988; Tucker and Hauth, 1990). Recent studies have demonstrated that oxytocin effectively reduces the farrowing duration but also increases the premature rupture of the umbilical cord, hypoxia and intra-partum mortality (Gilbert, 1999; Lucia et al., 2002; Mota et al., 2002b). Fetal anoxia in utero induces expulsion of meconium and staining of the skin and is used as an indicator of hypoxia (Wong et al., 2002). Nonetheless, there is a lack of studies with oxytocin treatment, in which fetal in utero asphyxia degree and timing has been evaluated through electronic fetal monitoring. The uterine electromiographic activity in vivo has been described in pigs (Cort and Viring, 1979), however, there are no studies on the relationship between the oxytocin-induced intensity of uterine contractions, and its effect on fetal cardiac frequency, umbilical cord integrity and meconium staining of the skin. Electronic fetal monitoring and in vivo uterine electromiographic activity will help provide additional information in these regards (James et al., 2001). The objective of the present study, therefore, was to evaluate the effect of oxytocin in sows during parturition on myometrial activity and intra-uterine and post-natal asphyxia.

2. Material and methods

2.1. Experiments and number of animals

The study was conducted in an intensive pig production unit located in the central region of Mexico, during November 2003 through February 2004. Hybrid Yorkshire × Landrace sows ($n = 120$) that were approaching the time of farrowing were used. All sows were treated so as to induce a synchronized parturition with prostaglandin F_{2α} 24 h before the projected time of parturition. Birth monitoring in these sows started 72 h before the probable farrowing date.

Sows were allocated in individual crates with non-plastified floor, 5 days before farrowing and remained in these crates for 28 days, period which covered parturition to weaning. Daily feed throughout the lactating period included 3.2 kg of concentrated commercial feed (12.2 MJ ME/kg and 15% CP). Water was provided ad libitum through nipple drinkers.

Sows were randomly divided into two groups of 60 sows each, 12 from each of the parities from 1 to 5. Group I (G_1 : control) received an IM saline solution (0.9% NaCl), and Group II (G_2) oxytocin IM. The application of oxytocin and its dosage were established according to the sow's weight; 1 IU/6 kg live weight of Biopar Laboratory, Lapis S.A. de C.V. was administrated as single dose at the time of birth of the first piglet.

2.2. Procedures

2.2.1. Uterine and fetal electronic monitoring

Fetal cardiac frequency (FCF) as well as both intensity (intrauterine pressure) and frequency of myometrial contractions in mm Hg were monitored throughout parturition by means of the "Fetal coriometric monitor, 112"; Medical Systems Inc. Conn., USA. Monitoring included the recording of the period of time from expulsion of the first to the last piglet. Before the transducers were set, a gel "electrode Spectrum 360" was abundantly applied on the abdomen of the sow; the uterine transducer was placed at the base of the abdominal region, and the fetal transducer was located in the area closest to where the best auscultation was detected for the FCF.

Sows with a sixth or greater parity, or those with more than 28 mm of backfat measured by ultrasonography, were excluded from the present study because detection of the auscultation focus to evaluate the FCF was difficult in these females.

Evaluation of the FCF included the following criteria: bradycardia was considered when the FCF was less than 120 heartbeats per minute. Furthermore, decelerations of FCF (dips II) were also identified to corroborate the degree of asphyxia suffered by the fetus in utero. Umbilical dips II or variable decelerations in humans are attributed to the transitory occlusion of umbilical vessels due to the contracted uterus. When the occlusion is short and lasts less than 40 s, a fetal hypoxia is also developed; therefore, umbilical dips in the present study were considered as acute fetal suffering (AFS) (Vispo et al., 2002). Unfavorable dips II were considered when these lasted more than 60 s and when the FCF was less than 70 heartbeats per minute (Schwarcz et al., 1995; Ruoti, 2000). In order to clinically detect these unfavorable dips II, the FCF was auscultated before, during, and immediately after the myometrial contraction; and a careful observation took place when this coincided with the contraction's peak.

2.2.2. Variables evaluated at birth

Farrowing duration, expulsion interval, sow weight, and parity number were recorded. Following the post-mortem criteria described by other investigators (Randall, 1972; Sprecher et al., 1974; Svendsen et al., 1986; Mota et al., 2002b), stillbirths were classified at the time of delivery as type I or type II stillbirths. Type I stillbirths have a rather characteristic edematous and hemorrhagic appearance, sometimes they have a grayish-brown discoloration because of beginning mummification; occasionally the process may have advanced to the extent that fetuses were dehydrated and were beginning to lose hair (Leman, 1985).

Table 1
Neonatal viability scale

Piglet variables	Viability grading scale		
	0	1	2
Cardiac frequency	Absent	<120 min ⁻¹	>120 min ⁻¹
Latency inspiration attempt	More than 1 min	Between 16 and 59 s	Before 15 s
Muscular tone	Flacid	Poor	Good
Color	Pale	Cyanotic	Pinkish
Latency when standing	>5 min	1–5 min	<1 min

Zaleski and Hacker (1993) modified version

Piglets were classified as dead or alive at birth and stained or not stained with meconium. Meconium-stained piglets were classified according to a scale indicating apparent concentration of meconium in their skin. Staining degree was observed and classified as being light, moderate, or severe (Mota et al., 2002a). Umbilical cords were grossly examined at birth and classified as normal or ruptured.

The FCF was measured immediately after piglet expulsion with a stethoscope. Respiratory frequency was evaluated by counting the thoracic movements of the newborn. A Randall (1971) neonatal viability scale modified by Zaleski and Hacker (1993) was also used (Table 1).

Stillbirths were classified as type I or before parturition and intra-parturition or type II following criteria previously described by Randall (1972), Svendsen et al. (1986) and Mota et al. (2002b).

2.2.3. Statistical analysis

Results are presented as means and standard errors. To evaluate the effect of the treatments on the in utero and post-natal variables, the “*t*” student test was used. A χ^2 test was used to evaluate the effect of the treatments on the number of piglets that were born alive that were stained according to the neonatal viability grading criteria. To analyze the effect of different degrees of meconium stain on the number of piglets born alive with ruptured umbilical cords, an exact Fisher test was applied. The association between grade of meconium staining and the neonatal viability variables was determined using the Pearson correlation. The effect of parity number on the treatments was evaluated through the two-way ANOVA. The significance levels for statistical tests were $P < 0.05$ and 0.01.

3. Results

Data for means and standard errors of the intrauterine electronic fetal monitoring are shown in Table 2. Frequency, intensity and duration of uterine contractions were greater ($P < 0.01$) in G_2 when compared with G_1 . Furthermore, uterine contractions were 13 times more frequent and myometrial contractions were 2.4 times more intense ($P < 0.01$) in G_2 when compared with G_1 . In contrast, it was observed that fetuses from G_2 ($P < 0.01$) had a lesser FCF (in utero bradycardia) when compared with those from G_1 (Table 2).

Table 2

Mean and standard error of the intra-uterine fetal monitoring, intensity (intrauterine pressure) and frequency of myometrial contractions evaluated by means of uterine and fetal transducers

Variables	Group 1 (n = 60)	Group 2 (n = 60)
Number of contractions (during fetal expulsion)	44.4 ± 1.2 ^a	57.9 ± 2.1 ^b
Intensity of the contraction (mmHg)	5.5 ± 0.2 ^a	13.2 ± 0.3 ^b
Duration of the contraction (s)	11.8 ± 0.3 ^a	12.4 ± 0.3 ^b
FCF-I during contraction	166.0 ± 1.1 ^a	108.8 ± 1.5 ^b
FCF-I during relaxation	148.6 ± 1.2 ^a	124.9 ± 1.3 ^b
Variable belated decelerations of FCF-I (dips II)	0.1 ± 0.0 ^a	0.9 ± 0.1 ^b

FCF-I: intrauterine fetal cardiac frequency.

^a Different superscripts express significant differences ($P < 0.01$) between groups to the "t" Student test.

^b Different superscripts express significant differences ($P < 0.01$) between groups to the "t" Student test.

The average of dips II for G₂ was 5.7 times greater ($P < 0.01$) as compared with those for G₁ (Table 2). Total duration of the parturition measured in minutes was significantly longer ($P < 0.01$) for G₁ when compared with that for G₂ (209.9 and 150.5 min for G₁ and G₂, respectively; Table 3). Furthermore, the expulsion interval between piglets was longer ($P < 0.01$) in G₁ as compared with G₂ (Table 3).

The mean of intra-partum stillbirths (IPS's) was greater ($P < 0.01$) in G₂ as compared with G₁ (Table 3). There was a greater number ($P < 0.01$) of intra-partum stillbirths, stained with severe meconium in G₂ when compared with G₁ (Table 4).

The number of born alive piglets stained (BASP) with meconium and with adhered umbilical cord was greater ($P < 0.05$) in G₂ as compared with G₁ (20 and 14 for G₂ and

Table 3

Means and standard error of the number of piglets born alive, intra-partum stillbirths (IPS's), expulsion durations and interval between piglets

Farrowing variables	Group 1 (n = 60)	Group 2 (n = 60)
Parity number	3.5 ± 0.0 ^a	3.5 ± 0.0 ^a
Born alive piglets	8.9 ± 0.1 ^a	8.8 ± 0.1 ^a
IPS's per litter	0.3 ± 0.0 ^a	0.8 ± 0.1 ^b
Duration of the expulsion (min)	209.9 ± 3.4 ^a	150.5 ± 9.4 ^b
Interval between piglets (min)	22.7 ± 0.5 ^a	15.6 ± 0.9 ^b

^a Different superscripts indicate significant differences ($P < 0.01$) between groups to the "t" Student test.

^b Different superscripts indicate significant differences ($P < 0.01$) between groups to the "t" Student test.

Table 4

Number and percentage of intra-partum stillbirths (IPS) and piglets born alive (BAP), according to the extent of staining on the skin: light, moderate and severe

Stain degree grading	Group 1		Group 2	
	IPS (n = 23)	Stained-BAP (n = 24)	IPS (n = 48)	Stained-BAP (n = 57)
Light	10 (43.4%)	13 (54.1%)	7 (14.5%)*	15 (26.3%)*
Moderate	12 (52.1%)	6 (25.0%)	18 (37.5%)*	16 (28.0%)*
Severe	1 (4.3%)	5 (20.8%)	23 (47.9%)*	26 (45.6%)*

* Significant statistical differences ($P < 0.01$) to the χ^2 test

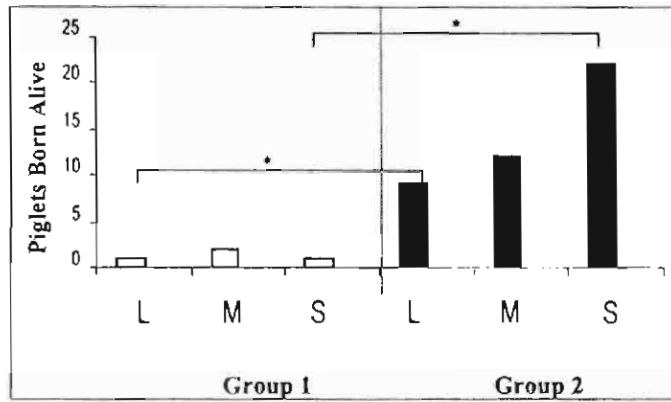


Fig. 1 Number of piglets born alive with ruptured umbilical cords and classification of meconium staining: light (L), moderate (M) and severe (S), according to the different treatments; Group 1: control, and Group 2: treated with oxytocin. *Statistically significant ($P < 0.01$).

G_1 , respectively). Also, the number of BASP, with ruptured umbilical cords was different ($P < 0.05$; 4 and 43 for G_1 and G_2 , respectively). The BASP with ruptured umbilical cords, stained with different degrees are shown in Fig. 1.

Number of IPS with an absence of post birth FCF was greater ($P < 0.01$) in G_2 compared with G_1 (Table 5). From the total number of piglets born alive (1064), 81 were stained with meconium for both groups; this represented 2.2% for G_1 ($n = 24$) and 7.6 for G_2 ($n = 57$), therefore this occurred at a 3.45 times greater rate in G_2 as compared with G_1 . As in the intra-partum stillbirths, there were more piglets born alive that were severely stained with meconium ($P < 0.05$) in G_2 as compared with G_1 (Table 4).

Table 5

Number and percentage of intra-partum stillbirths (IPS) (i.e. those that die during or immediately following parturition) and meconium-stained piglets born alive (BAP), according to the cardiac frequency grading

Post-birth fetal cardiac frequency grading	Group 1		Group 2	
	IPS	Stained-BAP	IPS	Stained-BAP
Absent = 0	8 (34.7%)	0 (0%)	41 (85.4%)*	0 (0%)
$<120 \text{ min}^{-1} = 1$	7 (30.4%)	7 (29.1%)	7 (14.5%)	41 (71.9%)*
$>120 \text{ min}^{-1} = 2$	8 (34.7%)	17 (70.8%)	0 (0%)*	16 (28.0%)*

* Significant statistical differences ($P < 0.01$) to the χ^2 test.

Table 6

Number and percentage of meconium-stained piglets born alive with the standing (latency) indicator grading scale

Standing on foot latency grading	Group 1	Group 2
$>5 \text{ min} = 0$	1 (0.4%)	24 (42.1%)*
$1-5 \text{ min} = 1$	7 (29.1%)	23 (40.3%)*
$<1 \text{ min} = 2$	16 (66.6%)	10 (17.5%)*

* Significant statistical differences ($P < 0.01$) to the χ^2 test.

Table 7

Number and percentage of meconium-stained piglets born alive with the inspiration attempt latency indicator grading scale

Inspiration attempt (latency) grading	Group 1	Group 2
>1 min = 0	2 (8.3%)	22 (38.5%)*
Between 15 s and 1 min = 1	7 (29.1%)	24 (42.1%)*
Before 15 s = 2	15 (62.5%)	11 (19.3%)*

* Significant statistical differences ($P < 0.01$) to the χ^2 test.

Table 8

Number and percentage of meconium stained piglets born alive with the color on skin indicators grading scale

Skin color grading	Group 1	Group 2
Pale = 0	1 (4.1%)	14 (24.5%)*
Cyanotic = 1	5 (20.8%)	35 (61.4%)*
Pinkish = 2	18 (75.0%)	8 (14.0%)*

* Significant statistical differences ($P < 0.01$) to the χ^2 test.

There was an increase ($P < 0.01$) in the number of BASP that showed bradycardia ($FCF < 120 \text{ min}^{-1}$) in G_2 as compared with G_1 (Table 5).

The latency period when standing on their feet was significantly greater ($P < 0.01$) in G_2 when compared with G_1 (Table 6). Furthermore, the latency period to the first inspiratory attempt was longer in G_2 as compared with G_1 ($P < 0.01$; Table 7).

Regarding viability of the piglets, from 81 stained piglets that were born alive, 29.1% (7) and 71.9% (41) were from G_1 and G_2 , respectively, showed bradycardia at birth. From this total of BASP, 37.4% (9) and 80.6% (46) from G_1 and G_2 , respectively, showed delayed inspiration more than 15 s after birth, and 29.5% (8) and 82.4% (47) of G_1 and G_2 , respectively, took more than 1 min to stand on their feet.

Regarding the variable of piglet's skin color at birth and meconium staining, it was observed that the pale and cyanotic skin frequency was greater ($P < 0.01$) in G_2 when compared with G_1 (Table 8). The effect of parity number did not ($P > 0.05$) influence neonatal variables.

4. Discussion

4.1. Farrowing duration

The shorter average duration of parturition for G_2 (150.5 min) compared with G_1 (209.9 min), confirms the uterotonic function of oxytocin (Castrén et al., 1993; Gilbert, 1999; Mota et al., 2002b). In the present study, sows in G_2 had a 59.3 min shorter period of parturition as compared with G_1 . Also, administration of oxytocin decreased ($P < 0.01$) the expulsion interval between piglets from 22.7 min in G_1 to 15.6 in G_2 . These intervals for G_2 are similar to those previously described (14.7 min) by Mota et al. (2002b) in crated sows treated with oxytocin. These findings support the view that oxytocin administered at the onset of parturition facilitates the expulsion of subsequent littermates through an increase in uterine contractions.

4.2. *Electronic fetal monitoring (EFM)*

The IM administration of oxytocin at the onset of parturition had a direct effect on the fetus in utero reflected by the decelerations of the cardiac frequency in the present study. FCF in G₁ during contractions exceeded the normal limit (considered at not more than 160 heartbeats per minute), and a tendency towards tachycardia was detected.

Nevertheless, the average FCF in G₂ was within the range considered as normal (between 120 and 160 heartbeats per minute). However, there were fetuses that presented bradycardia (<120 heartbeats/minute) and others with tachycardia (>160 heart beats/minute), where it was not possible to obtain an average by monitoring FCF's decelerations. It is, therefore, very important to identify dips II, which characterizes acute fetal stress. The average of dips II for G₂ of 5.7 times greater ($P < 0.01$) as compared with G₁, confirm the acute fetal suffering induced by oxytocin.

The lesser average of FCF in G₂ and the increased myometrial contractions could be explained because oxytocin enhances the contractions of muscles in the anterior portion of the uterus, and these apply a rhythmic and intermittent expulsion force (Graves, 1996), causing pressure on umbilical cords with each contraction, which reduce blood flow and oxygen distribution (Westage et al., 2001) and consequently cause death due to asphyxia. Similarly, studies performed in human beings show that uterine contractions decrease uterine blood flow and also gaseous exchange through the uterus (Pernoll and Benson, 1988; Tucker and Hauth, 1990).

The incidence of ruptured umbilical cords was greater in the piglets that were born alive with meconium staining for G₂. There was a positive relationship ($r = 0.58$) between the number of BAPS with ruptured umbilical cords and extent of meconium staining. It is suggested that the umbilical cord damage induced by oxytocin, induced asphyxia to the extent that it is reflected through the increase in the degree of meconium staining in the neonate's skin. The asphyxia is also corroborated by the greater frequency of cyanosis and pale skin in piglets from G₂.

It is concluded that the use of the cardiotocograph in sows is an important tool in determining myometrial contractions and FCF leading to more research, which will enable more knowledge about fetal asphyxia, its repercussions, and the potential risk of the indiscriminate use of oxytocics in the swine industry.

4.3. *Stillbirths*

The administration of oxytocin increased the percentage of sows that gave birth to intra-partum stillbirths (56%) compared with G₁ (30%). This confirms that the administration of oxytocin at the onset of birth causes an increase of intra-partum mortality as has already been described in previous studies (Mota et al., 2002b; Alonso-Spilsbury et al., 2004).

The percentage of intra-partum stillbirths with severe meconium staining was 11 times greater in piglets from G₂ as compared with G₁. These findings support the idea that the severe meconium staining (Martinez-Burnes et al., 2001) can be used as an indicator of neonatal asphyxia (Ramin et al., 1996). Meconium presence in the amniotic fluid in human infants at birth has been recognized by obstetricians and pathologists as an important

indicator of fetal anoxic distress (Blackwell et al., 2001). Nevertheless, in recent studies conducted by Mota-Rojas et al. (2004) in pigs, the extent of meconium staining on skin did not correlate with its presence in lungs of intra-partum stillbirths. Nevertheless, Vispo et al. (2002) indicated that meconium staining in human babies can be considered a sign of alarm when it is associated with in utero FCF modifications, and this would assure that there was acute fetal suffering (James et al., 2001).

Results of the extent of meconium staining on skin indicate that the administration of oxytocin increased the percentage of piglets that were born moderately and severely stained. The above mentioned is contrary to what occurs in non-oxytocin treated piglets in which a slight extent of staining on skin predominates. The number of piglets born alive with ruptured umbilical cords was greater ($P < 0.01$) in G_2 than both, those of G_1 and those with different extents of meconium staining.

5. Conclusion

Intra-muscular administration of oxytocin as single dose at the onset of parturition in sows increases myometrial activity, decreases fetal cardiac frequency, predisposes rupture of umbilical cords and increases the extent of meconium staining and intra-partum stillbirth mortality. Oxytocin-induced contractions are greater in frequency and intensity leading to dips II, indicating acute fetal stress, with hypoxia, meconium staining of the skin and compromising neonatal viability. The present study confirms that oxytocin causes intrauterine fetal asphyxia. The effect of different oxytocin dosages, administration routes and timings require further investigation to establish the more desirable treatment regimen to increase myometrial contractility without compromising the neonate's survival, which would have profound implications for reproductive management of sow herds. The cardiocotocograph in sows is a useful tool to determine myometrial contractions and acute fetal suffering, and for future research on fetal hypoxia, and repercussions of the indiscriminate use of oxytocies in swine farms.

Acknowledgements

Daniel Mota greatly acknowledges the financial support of CONACyT (Consejo Mexicano de Ciencia y Tecnología, Mexico)

References

- Alonso-Spilsbury, M., Mota, R.D., Martínez-Burnes, J., Arch, T.E., López-Mayagoitia, A., Ramírez-Necoechea, R., Olmos, H.S.A., Trujillo, O.M.E., 2004. Use of oxytocin in penned sows and its effect on fetal intra-partum asphyxia. *Anim. Rep. Sci.* 84, 157–167.
- Blackwell, S.C., Moldenhauer, J., Hassan, S., Redman, M.E., Refuerzo, J.S., Berry, M., Sorokin, M.D.Y., 2001. Meconium aspiration syndrome in term neonates with normal acid-basic status at delivery: is it different. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 184, 1422–1426.

- Castrén, H., Algers, B., de Passillé, A.M., Rushen, J., Övnas-Moberg, K., 1993. Early milk ejection, prolonged parturition and peri-parturient oxytocin release in the pig. *Anim. Prod.* 57, 465–471.
- Cort, N.E., Viring, S., 1979. Actions of oxytocin and a long-acting carba oxytocin analog on the porcine myometrium in vitro and in vivo. *Am. J. Vet. Res.* 40, 430–432.
- Friend, D.W., Cunningham, H.M., Nicholson, J.W.G., 1962. The duration of farrowing in relation to the reproductive performance of Yorkshire sows. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.* 26, 127–130.
- Gilbert, C.L., 1999. Oxytocin secretion and management of parturition in the pig. *Repr. Dom. Anim.* 34, 193–200.
- Graves, C.R., 1996. Agents that cause contraction or relaxation of the uterus. In: Gardman, J.G., Gilman, A.G., Linbird, L.E. (Eds.), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill, New York, pp. 939–949.
- James, C., George, S.S., Gaunekar, N., Seshadri, L., 2001. Management of prolonged pregnancy: a randomized trial of induction of labour and intrapartum foetal monitoring. *Natl. Med. J. India* 14, 270–273.
- Leman, A., 1985. Stillbirths greatest cause of death. *Int. Piglett.* 4, 1.
- Lucia, T., Correa, M.N., Deschamps, J.C., Bianchi, I., Donin, M., Machado, A.C., Meincke, W., Jairo, E.M., 2002. Risk factors for stillbirths in two swine farms in the south of Brazil. *Prev. Vet. Med.* 53 (4), 285–292.
- Martinez-Burnes, J., Lopez, A., Horney, B., MacKenzie, A., Brimacombe, M., 2001. Cytologic and biochemical changes associated with inoculation of amniotic fluid and meconium into lungs of neonatal rats. *Am. J. Vet. Res.* 62, 1636–1641.
- Mota, R.D., Martinez-Burnes, J., Alonso, S.M., López, M.A., Ramírez, N.R., Trujillo, O.M.E., de la Cruz, N.D., García, C.A., Gallegos, S.R., 2002a. Meconium aspiration syndrome, a common pathology between newborn infants and piglets. In: 17th International Pig Veterinary Society (IPVS) Congr. Proc. June 2–5, Iowa, USA, p. 300.
- Mota, R.D., Martinez-Burnes, J., Trujillo, O.M.E., Alonso-Spilsbury, M., Ramírez-Necoechea, R., López-Mayagoitia, A., 2002b. Oxytocin administration during parturition and effects on umbilical cord and neonatal mortality in pigs. *Am. J. Vet. Res.* 63, 1571–1574.
- Mota-Rojas, D., Martínez-Burnes, J., Alonso-Spilsbury, M., López, A., Ramírez-Necoechea, R., Trujillo, O.M.E., Medina, H.F.J., de la Cruz, N.I., Albores, T.V., Gallegos, S.R., 2004. Meconium staining of the skin and meconium aspiration in porcine intrapartum stillbirths. *Livest. Prod. Sci.*, submitted for publication.
- Mucio, B., 1996. Inducción del parto. *Arch. de Ginecol. y Obstet.* 34 (1), 1–30.
- Pejsak, Z., 1984. Some pharmacological methods to reduce intrapartum death of piglets. *Pig News Info* 5, 35–37.
- Pernoll, M.L., Benson, R.C., 1988. Current obstetric and gynecological diagnosis and treatment. In: Appleton and Lange, sixth ed. Norwalk, CT, USA.
- Ramin, K.D., Leveno, K.J., Kelly, M.A., Carmody, T.J., 1996. Amniotic fluid meconium, a fetal environment hazard. *Obstet. Gynecol.* 87, 181–184.
- Randall, G.C.B., Penny, R.H.C., 1970. Stillbirth in the pig: an analysis of the breeding records of five herds. *Br. Vet. J.* 126, 593–602.
- Randall, G.C.B., 1971. The relationship of arterial blood pH and pCO₂ to the viability of the newborn piglet. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.* 35, 141.
- Randall, G.C.B., 1972. Observations on parturition in the sow. II. Factors influencing stillbirth and perinatal mortality. *Vet. Rec.* 90, 183–186.
- Ruoti, A.M., 2000. Salud Reproductiva. Obstetricia y Perinatología. 2da. Ed. Asunción: ed. Efacim-Eduana. Cap 5, 373–387.
- Sprecher, D.J., Leman, A.D., Dziuk, P.D., Cropper, M., DeDrecker, M., 1974. Causes and control of swine stillbirths. *JAVMA*, 698–701.
- Schwarcz, R.L., Duverges, C.A., Dia, A.G., Fescina, R.H., 1995. Obstetricia. 5ta. Ed. Buenos Aires. Editorial el Ateneo. Cap. 12, 477–487.
- Svendsen, J., Bengtsson, A.C., Svendsen, L.S., 1986. Occurrence and causes of traumatic injuries in neonatal pigs. *Pig News Info* 7, 159–170.
- Tucker, J.M., Hauth, J.C., 1990. Intrapartum assessment of fetal well-being. *Clin. Obstet. Gynecol.* 33, 515.
- Vispo, S.N., Meana, J., Karatanasópulos, C., Casal, J.P.Y., Casal, J.I., 2002. Sufrimiento fetal agudo. *Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina* 12, 21–25.

- Westage, J.A., Bennet, L., Brabyn, C., Williams, C.E., Gunn, A.J., 2001. ST waveform changes during repeated umbilical cord occlusions in near /term fetal sheep. *Am. J. Obstet Gynecol.* 184, 743–751.
- Wong, S.F., Chow, K.M., Ho, L.C., 2002. The relative risk of fetal distress in pregnancy associated with meconium-stained liquor at different gestation. *J. Obstet. Gynecol.* 22, 594–599.
- Wrathall, A.E., 1971. An approach to breeding problems in the sow. *Vet. Rec.* 89, 61–71.
- Zaleski, H.M., Hacker, R.R., 1993. Effect of oxygen and neostigmine on stillbirth and pig viability. *J. Anim. Sci.* 71, 298–305.



Dose minimization study of oxytocin in early labor in sows: Uterine activity and fetal outcome

Daniel Mota-Rojas^a, Alejandro A. Nava-Ocampo^{b,*}, María E. Trujillo^c,
Yadira Velázquez-Armenta^c, Ramiro Ramírez-Necoechea^a, Julio Martínez-Burnes^d,
y María Alonso-Spilsbury^a

^a Animal Production and Agriculture Dept. Research Area, Ecodesarrollo de la Producción Animal,
Universidad Autónoma Metropolitana, Xochimilco, Mexico

^b Department of Clinical Pharmacology, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Mexico DF, Mexico

^c Animal Production Dept. Swine, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico

^d División de Estudios de Posgrado e Investigación, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Tamaulipas, Mexico

Received 11 December 2004; received in revised form 3 February 2005; accepted 25 February 2005

Abstract

Two hundred sows were randomly assigned to intramuscularly receive 0.9% NaCl (group 1) or oxytocin 0.083, 0.11 or 0.17 IU/kg (groups 2, 3 and 4, respectively) immediately after the expulsion of the first piglet. The overall duration of labor was decreased in a dose-dependent relationship. Time interval between piglets was decreased approximately 5 min in groups 3 and 4 while sows in these groups exhibited approximately 10–20 contractions × 10 births more than controls ($P < 0.005$). Duration and intensity of uterine contractions also showed a positive dose–response relationship. As an indicative of fetal distress, approximately 2.5 times more meconium-stained piglets were born to sows receiving the higher doses of oxytocin, but in the lowest dose significantly decreased. Oxytocin 0.083 IU/kg significant decreased the mortality rate of piglets [OR 0.49 (95%CI, 0.26–0.92)]. In conclusion, we recommend the intramuscular administration of the lowest possible dose of oxytocin, which still decreases the duration of labor in sows.

© 2005 Published by Elsevier Inc.

Keywords: Drug dose–response relationship; Obstetric labor; Oxytocin; Pharmacodynamics; Uterine stimulants

1. Introduction

In humans, oxytocin is being used to induce or augment uterine contractions, especially to facilitate the third stage of labor [1–5]. Oxytocin may be involved in the maintenance and reinforcement of spontaneous labor [6], and can be used in multiparous deliveries and in termination of mid-trimester pregnancies [7,8]. In contrast, oxytocin used to induce or augment labor may be associated with uterine hyperstimulation leading to a subsequent decrease in placental perfusion with subsequent fetal compromise, dysfunctional labor and

uterine rupture. It has been proposed that fetal injuries and sudden infant death syndrome (SIDS) may be increased after oxytocin administration in labor [9,10], but in a review of prospective data a clear association between supplemental oxytocin exposure and SIDS was not found [11].

Despite current advances in drug treatment and obstetric interventions, stillbirths remain a major problem in intensive pig farming and account for 5–10% of the offspring mortality [12], and prolonged labor seems to be the most common cause of intrapartum deaths [13]. In the United States, oxytocin is extensively being used in more than 80% of swine farms for complementing normal parturition in these animals [14]; however, similar to those results reported in humans, recent studies have shown that administration of oxytocin de-

* Corresponding author. Tel.: +52 55 5588 8999.

E-mail address: navaocampo_aa@yahoo.com (A.A. Nava-Ocampo).

creases labor duration in sows but mortality in their offspring is maintained [15–17].

Based on information obtained in humans, the plasma half-life of oxytocin is very short, ranging from 0.17 to 0.25 h in pregnant women and its clearance during labor is five times faster than in the postpartum period, approximately 100 ml/min versus 20 ml/min \times 1/kg, respectively [18]. The dose must achieve maternal plasma levels that induce the beneficial effects while still maintaining uterine flow, to avoid fetal complication. According to Straw et al. [14], the dose used in swine farms varies from 15 to 240 IU of the total dose of oxytocin in pregnant sows. The current maximum recommended dose by the producer pharmaceutical company is, however, 1 IU/6 kg (Anchor S.A., Guadalajara, Jal., PLM-Diccionario de Especialidades Farmacéuticas Veterinarias, Ediciones PLM, S.A. de C.V., México, 2002), which is equivalent to 0.167 IU/kg. Even at this dose level oxytocin may significantly increase rate incidences of fetal distress, anoxia and intrapartum deaths in piglets [16]. The present study has conducted a dose minimization study of oxytocin administered early during parturition in sows in order to find lower dosages having beneficial uterine effects without fetal complications.

2. Materials and methods

2.1. Animals

The study was performed at a commercial swine farm and included adult hybrid Yorkshire–Landrace sows. The study was performed in compliance with the guidelines for the ethical use of animals in applied ethologic studies [19]. Animals received humane care throughout the study and the procedures did not induce pain, suffering or distress beyond that expected during routine labor and delivery.

Animals selected as candidates for the study were artificially inseminated and received prenatal care throughout pregnancy including a diagnostic ultrasound (Renco Pregnant-Alert, Minneapolis, MN, USA) at 5 weeks of pregnancy. Sows used in the study weighed from 167 to 311 kg, and were in their first to fifth pregnancy. In order to maintain a balance on parity across the treatment groups, the sows were selected according to their pregnancy number (40 animals per pregnancy group (five groups) randomly distributed in four treatment groups).

Animals with a back fat of ≥ 26 mm identified by ultrasound were excluded from the study in order to avoid technical difficulties in monitoring fetal heart rate and to control disposition of intramuscular administration of oxytocin. Sows were housed in individual crates of 1.4 m \times 0.8 m for 5 days before the expected delivery date and 21 days later until complete weaning occurred in all of the offspring. Their daily feed during this period consisted of 3 kg of a concentrate with 12.3 MJ ME/kg and 15% of crude protein, except by a fasting period of 24 h before the expected delivery time and 24 h post-delivery.

Delivery time was controlled by intramuscular administration of prostaglandins (Lutalyse, Pharmacia & Upjohn, Mexico DF, Mexico) administered 36 h previous to the expected delivery date in all sows.

2.2. Procedures

By means of a pre-designed randomization table, the 200 animals were assigned to four treatment groups (50 sows per group, with a balanced distribution of parity across the groups). Group 1 received saline solution (0.9% NaCl); groups 2–4 received oxytocin in saline at doses of 0.083, 0.111 and 0.167 IU/kg (Oxipar, Anchor, Guadalajara, Jalisco, Mexico), respectively, immediately after expulsion of the first piglet. The doses were at or below the current recommended dose of 0.167 IU/kg. The lower doses were equivalent to a reduction of approximately 33 and 50% the currently recommended dose (0.11 and 0.083 IU/kg, respectively). During parturition, fetal heart rate (beats \times minute) and intensity (mmHg) and frequency of uterine contractions were monitored by means of an electronic digital cardiotocograph (Fetal Monitor Coriometric, Medical Systems Inc. Co., CT, USA). Using pre-application of a sterile gel to the skin surface by elastic bands, a transducer was attached to the abdominal base of the sow to detect uterine activity and a transducer to monitor fetal heart rate was attached at the site where fetal heart beat was optimally detected. Monitoring was performed from the expulsion of the first to last piglet.

2.3. Uterine activity and pregnancy outcome

Frequency and duration of oxytocin-induced contractions were monitored as indicators of uterine activity and intensity. Monitoring began when a change evident in the uterine activity was observed in the tocogram and ended when uterine activity returned to pre-oxytocin activity. We also measured the time (minute) elapsed from the intramuscular administration of oxytocin to the appearance of changes in uterine contraction related to its effect (latency of the effect), the time interval (minute) between each baby and the overall duration (minute) of labor. We measured late fetal heart rate decelerations, which appear at or after the peak uterine contractions and normally do not recover until 30 s or more later. These decelerations are attributed to reduced blood flow to the uterus and placenta during each contraction. We adjusted the number of late fetal heart rate decelerations to every 100 (and 95% Confidence interval) uterine contractions.

Total number of piglets, live-born piglets, meconium-stained newborns and intrapartum deaths were determined. Intrapartum deaths were classified into type I or type II, according to criteria previously described in detail [16,17]. Briefly, type I or antepartum stillbirths have a rather characteristic edematous and hemorrhagic appearance, sometimes a grayish-brown discoloration due to early mummification and, if the process is advanced then the fetuses are dehydrated and lose hair. Type II or intrapartum stillbirths have the exact ap-

pearance of their normal littermates with the exception that they do not breathe; these pigs die of suffocation during parturition. For overcoming the natural variation in the number of piglets born to each sow, data for these parameters were adjusted to a per 100 piglet basis (and 95%CI) observed per group.

2.4. Statistical analysis

Data were stored in an electronic form specially designed for the management of swine production and development at the farm. For continuous variables in data sets of equal sample sizes, data were compared among the four groups by means of an ANOVA test followed by Dunnett analysis (for comparisons between control and each of the treated groups). The Kruskal–Wallis test was used for comparisons of number of piglets born to each sow among groups. Categorical variables were compared among groups by the χ^2 test. When a statistical difference was observed, the odds ratio (OR) between control and designated experimental group was computed. Statistical analyses were performed by StatsDirect v. 2.4.1 (Cheshire, United Kingdom). A two-tailed $p < 0.05$ was considered the significance level for each test.

3. Results

In all, 200 randomized animals completed the study under the presently controlled conditions. No significant group differences were observed by ANOVA for the latency of oxytocin in three dose groups; however, the overall duration of labor was decreased in a dose-dependent relationship, from approximately 20 min in the group that received oxytocin 1 IU/12 kg body weight to approximately 60 min in the group that received oxytocin 1 IU/6 kg (Table 1). The time interval between piglets was decreased approximately 5 min when oxytocin was administered at doses of 1 IU/9 or 6 kg

body weight while sows in these groups exhibited approximately 10–20 contractions \times 10 births more than controls ($p < 0.005$). A positive dose–response relationship was observed for the duration and intensity of uterine contractions. The number of late fetal heart rate decelerations per 100 contractions was similar between controls and the lower dose group, but had increased approximately 3–4-fold with the two higher doses of oxytocin (OR from 2.84 to 4.38), indicating greater fetal distress at the higher doses evaluated here.

Regarding fetal outcome (Table 2), the number of piglets born was similar among the four groups; however, meconium-stained newborns were approximately 2.5 more frequent in births to sows in the two higher dose groups, but significantly decreased in the lower dose group. Intrapartum deaths showed the similar trend. Administration of oxytocin 0.083 IU/kg body weight was seen to significantly decrease the mortality rate [OR 0.49 (95%CI, 0.26–0.92)].

4. Discussion

Our study showed dose-dependent uterine effects of oxytocin administered early during labor. Some test parameters, such as the number of uterine contractions per 10 births and duration of contractions, showed a maximum effect at the middle dose (0.111 IU/kg body weight) versus the highest dose (0.167 IU/kg of body weight) tested here; however, adverse fetal outcomes were similar at both dose levels. A previous study on oxytocin administered to induce or augment labor in sows showed about 20-fold higher odds of stillbirths [20]. In a recent randomized trial in sows receiving, at the onset of parturition, an intramuscular total dose of 20–40 IU (equivalent to the recommended dose of 0.167 IU/kg of oxytocin), intrapartum stillbirths increased with rupture of umbilical cord and severe meconium-staining [21]. That study corroborated another study at similar dosages [16]. Our results provide further insight into the risks of administering

Table 1
Uterine response to oxytocin administered at different doses

	Control	Oxytocin (IU/kg)		
		0.083	0.111	0.167
Pregnant sows (n)	50	50	50	50
Latency of oxytocin (min)	–	28.4 \pm 5.1	29.8 \pm 4.5	28.1 \pm 4.5
Overall duration of labor (min) ^a	194.2 \pm 21.0	176.9 \pm 45.8	153.2 \pm 78.5	139.0 \pm 30.9
Time interval between babies (min) ^b	19.6 \pm 3.2	18.2 \pm 5.9	15.8 \pm 7.9	14.1 \pm 3.7
Uterine contractions (n \times 10 births) ^b	43.4 \pm 10.4	43.9 \pm 10.7	60.7 \pm 12.0	53.2 \pm 21.2
Duration of contractions (s) ^a	11.2 \pm 3.3	11.2 \pm 3.4	16.8 \pm 3.4	15.2 \pm 4.2
Intensity of contractions (mmHg) ^a	10.5 \pm 2.1	12.5 \pm 3.1	15.0 \pm 3.0	18.4 \pm 5.8
Late FHR decelerations (n \times 100 uterine contractions (95%CI)) ^c	0.5 (0.3–0.9)	0.5 (0.3–0.9)	1.5 (1.1–1.9) ^d	2.2 (1.7–2.8) ^e

FHR: fetal heart rate. Except where specified, data are mean \pm S.D. and comparisons among the four groups were performed by a one-way ANOVA test 95%CI: 95% Confidence interval.

^a $P < 0.0001$; significant differences ($P \leq 0.0001$) were observed between controls and the third and fourth groups.

^b $P < 0.0001$; significant differences ($P < 0.005$) were observed between controls and the third and fourth groups.

^c Total $\chi^2 = 54.5$; $P < 0.0001$.

^d Odds ratio = 2.84 (95%CI, 1.46–5.53).

^e Odds ratio = 4.38 (95%CI, 2.29–8.36).

Table 2
Fetal outcomes to oxytocin administered at different doses

	Control	Oxytocin (IU/kg)		
		0.083	0.083	0.083
Piglets per sow [median (ranges)] ^a	10 (8-14)	10 (7-13)	9 (8-13)	10 (7-14)
Meconium-stained newborns [$n \times 100$ piglets (95%CI)] ^b	4.0 (2.2-6.4)	2.6 (1.2-4.4)	9.4 (7.7-11.9)	9.9 (8.5-12.8)
Intrapartum deaths [$n \times 100$ piglets (95%CI)] ^c	5.9 (4.2-8.4)	3.0 (1.8-4.9)	7.0 (5.0-9.6)	8.9 (6.7-11.7)

95%CI: 95% Confidence interval.

^a $P = 0.7$ (Kruskal-Wallis test).

^b Total $\chi^2 = 31.7$; $P < 0.0001$; OR 2.52 (95%CI, 1.47-4.33) between groups 1 and 3, and OR 2.66 (95%CI, 1.56-4.54) between groups 1 and 4.

^c Total $\chi^2 = 15.6$; $P < 0.002$; OR 0.49 (95%CI, 0.26-0.92) between groups 1 and 2.

196 oxytocin at the onset of labor in pregnant sows even at recom- 240
 197 mended doses. However, the studies suggest that fetal compli- 241
 198 cations might only decrease when the dosage of oxytocin is 242
 199 lowered to levels below what is needed to achieve the desired 243
 200 uterotonic activity. 244

201 Late fetal heart rate decelerations at the higher dosages 245
 202 were observed to be at least three times more frequent than 246
 203 at the lowest dose tested here. Because these changes were 247
 204 similar to the rate of meconium-stained piglets, the two pa- 248
 205 rameters together are indicative of fetal hypoxia and fetal 249
 206 distress. During fetal hypoxia, blood redistribution increases
 207 intestinal peristaltic relaxation of the anal sphincter leading
 208 to defecation of meconium into the amniotic fluid [22]. Un-
 209 der such circumstances, piglets are born with a meconium
 210 stain. Following severe anoxia, hypoxemic fetuses gasp vi-
 211 olently inside of the amniotic sac, causing the inhalation of
 212 amniotic fluid and meconium into their lungs. Newborns with
 213 severe airway obstruction may either die at birth or survive
 214 with a varied range of respiratory problems. In humans, it has
 215 been proposed that oxytocin might be associated with an in-
 216 creased incidence of fetal injuries and SIDS [9,10]. However,
 217 in a review of prospective data a clear association between
 218 supplemental oxytocin exposure and SIDS was not found
 219 [11].

220 Uterine contractions may, however, decrease utero-
 221 placental blood flow, leading to fetal hypoxia. Oxytocin ad-
 222 ministered during labor in sows has been shown to reduce
 223 the duration of labor without altering neonatal mortality rates
 224 [15,16]. In humans, oxytocin is typically administered at an
 225 intravenous infusion rate that is titrated with uterine response.
 226 We observed here the uterine response to increase in paral-
 227 lel with the administered dose, at least up to a pharmacody-
 228 namic limit; however, fetal complications increased even with
 229 moderate-dose increments whereas the low-dose of oxytocin
 230 protected from fetal adverse outcomes. Therefore, caution
 231 should be observed with veterinary use of oxytocin since, at
 232 least in sows, its administration has been identified as an ad-
 233 verse prognostic factor for fetal outcome [20] perhaps related
 234 to an increased number and affinity of endometrial receptors
 235 to oxytocin [23].

236 In summary, oxytocin 0.083-0.167 IU/kg of body weight
 237 administered in sows during early labor increased uterine ac-
 238 tivity in a positive dose-response relationship. In some cases,
 239 a maximum effect was observed with the higher dose. How-

240 ever, the increments in uterine activity by oxytocin were as-
 241 sociated with an increased rate of fetal distress resulting in
 242 higher rates of intrauterine late fetal heart rate decelerations,
 243 intrauterine deaths, and meconium-stained piglets. In con-
 244 clusion, we recommend the intramuscular administration of
 245 the lowest possible dose of oxytocin, which still decreases
 246 the duration of labor in sows. Piglets born to sows exposed
 247 to 1 oxytocin IU/6 kg, equivalent to 0.167 IU/kg, may have
 248 serious adverse outcomes.

Acknowledgements 249

250 The authors greatly acknowledge the Consejo Nacional
 251 de Ciencia y Tecnología (CONACYT) for providing finan-
 252 cial support of the study (Grant No. 47329-R). Daniel Mota-
 253 Rojas is being supported by the scholarship No. 176363
 254 from CONACYT. Yadira Velázquez-Armenta, A.A. Nava-
 255 Ocampo, M. Alonso-Spilsbury, J. Martínez-Burnes and M.E.
 256 Trujillo are being supported, as members, by the Sistema Na-
 257 cional de Investigadores and A.A. Nava-Ocampo was recipi-
 258 ent of the Estimulo a la Productividad Científica 2004 of the
 259 Institutos Nacionales de Salud. The study was not supported
 260 in any form by any pharmaceutical company.

References 261

262 [1] Golan A, Lidor AL, Wexler S, David MP. A new method for
 263 the management of the retained placenta. *Am J Obstet Gynecol*
 264 1983;146:708-9.
 265 [2] Reddy VV, Carey JC. Effect of umbilical vein oxytocin on puer-
 266 peral blood loss and length of the third stage of labor. *Am J Obstet*
 267 *Gynecol* 1989;160:206-8.
 268 [3] Wilken-Jensen C, Strom V, Nielsen MD, Rosenkilde-Gram B. Re-
 269 moving a retained placenta by oxytocin—a controlled study. *Am J*
 270 *Obstet Gynecol* 1989;161:155-6.
 271 [4] Goodlin RC. Umbilical vein oxytocin. *Am J Obstet Gynecol*
 272 1990;162:1125-6.
 273 [5] Golan A. Volume and timing are key to use of intraumbilical oxy-
 274 tocin for management of retained placenta. *Am J Obstet Gynecol*
 275 1990;162:1628-9.
 276 [6] Kuwabara Y, Takeda S, Mizuno M, Sakamoto S. Oxytocin levels in
 277 maternal and fetal plasma, amniotic fluid, and neonatal plasma and
 278 urine. *Arch Gynecol Obstet* 1987;241:13-23.
 279 [7] Ben-Aroya Z, Yochai D, Silberstein T, Friger M, Hallak M, Katz
 280 M, et al. Oxytocin use in grand-multiparous patients: safety and
 281 complications. *J Matern Fetal Med* 2001;10:328-31.

- [8] Owen J, Hauth JC, Winkler CL, Gray SE. Midtrimester pregnancy termination: a randomized trial of prostaglandin E2 versus concentrated oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1112–6.
- [9] Perlow JH, Wigton T, Hart J, Strassner HT, Nacotte MP, Wolk BM. Birth trauma: a five-year review of incidence and associated perinatal factors. *J Reprod Med* 1996;41:754–60.
- [10] Einspieler C, Kenner T. A possible relation between oxytocin for induction of labor and sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 1985;313:1660 [letter].
- [11] Kraus JF, Bulterys M, Greenland S. A nested case-control study of oxytocin and sudden infant death syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:604–5 [letter].
- [12] Randall GC. Observations on parturition in the sow. I. Factors associated with the delivery of the piglets and their subsequent behaviour. *Vet Rec* 1972;90:178–82.
- [13] Guthrie HD. Control of time of parturition in pigs. *J Reprod Fertil Suppl* 1985;33:229–44.
- [14] Straw BE, Bush EJ, Dewey CE. Types and doses of injectable medications given to periparturient sows. *J Am Vet Med Assoc* 2000;216:510–5.
- [15] Gilbert CL. Oxytocin secretion and management of parturition in the pig. *Reprod Domest Anim* 1999;34:193–200.
- [16] Mota-Rojas D, Martinez-Burnes J, Trujillo-Ortega ME, Alonso-Spilsbury ML, Ramirez-Necochea R, Lopez A. Effect of oxytocin treatment in sows on umbilical cord morphology, meconium staining, and neonatal mortality of piglets. *Am J Vet Res* 2002;63:1571–4.
- [17] Randall GC. Observations on parturition in the sow. II. Factors influencing stillbirth and perinatal mortality. *Vet Rec* 1972;90:183–6.
- [18] Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A, editors. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, international ed.. McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. p. 1993.
- [19] Sherwin CM, Christiansen SB, Duncan LJ, Erhard HW, Lay DC, Meneh JA, et al. Guidelines for the ethical use of animals in applied ethology studies. *Appl Animal Behav Sci* 2003;81:291–305.
- [20] Lucia Jr T, Correa MN, Deschamps JC, Bianchi I, Donin MA, Machado AC, et al. Risk factors for stillbirths in two swine farms in the south of Brazil. *Prev Vet Med* 2002;53:285–92.
- [21] Alonso-Spilsbury M, Mota-Rojas D, Martinez-Burnes J, Arch E, Lopez Mayagoitia A, Ramirez-Necochea R, et al. Use of oxytocin in penned sows and its effect on fetal intra-partum asphyxia. *Anim Reprod Sci* 2004;84:157–67.
- [22] Davis RO, Philips 3rd JB, Harris Jr BA, Wilson ER, Huddleston JF. Fatal meconium aspiration syndrome occurring despite airway management considered appropriate. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:731–6.
- [23] Lundin-Schiller S, Kreider DL, Rorie RW, Hardesty D, Mitchell MD, Koike TI. Characterization of porcine endometrial, myometrial, and mammary oxytocin binding sites during gestation and labor. *Biol Reprod* 1996;55:575–81.



Perinatal asphyxia pathophysiology in pig and human: A review

María Alonso-Spilsbury^{a,*}, Daniel Mota-Rojas^a, Dina Villanueva-García^b, Julio Martínez-Burnes^c, Héctor Orozco^a, Ramiro Ramírez-Necochea^a, Alfonso López Mayagoitia^d, María Elena Trujillo^e

^a Agriculture & Animal Production Department Area: Ecodesarrollo de la Producción Animal, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, Mexico city, Mexico

^b Division of Neonatology, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Mexico city, Mexico

^c División de Estudios de Postgrado e Investigación, FMVZ, Universidad Autónoma de Tamaulipas, Mexico

^d Department of Pathology and Microbiology, Atlantic Veterinary College, University of Prince Edward Island, Canada

^e Animal Production Department: Swine, FMVZ, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico city, Mexico

Received 6 July 2004; received in revised form 20 December 2004; accepted 10 January 2005

Abstract

In utero fetuses are evidently exposed to several factors that cause an interruption of the oxygen flow through the umbilical cord causing asphyxia leading to hypoxia and metabolic acidosis. These conditions are important causes of intra-partum and neonatal mortality. The main objective of this review is to provide current information regarding the pathophysiology of asphyxia in piglets around parturition; the physiological mechanisms invoked by affected piglets to compensate perinatal hypoxemia are discussed. This review also addresses some similarities and differences of asphyxia between piglets and other mammals, including human neonates. Metabolic acidosis and hypoxia are sequela to asphyxia and can cause profound health effects in postnatal performance because of an abnormal suckling, a reduced absorption of colostrum and inadequate passive transfer of neonatal immunity. Acidosis also cause hypothermia, increased mortality and reduced survival in neonates. One of the first deleterious effects of intrauterine hypoxia is the expulsion of meconium into the amniotic sac

* Corresponding author. Tel. +52 55 5483 7535, fax: +52 55 5483 7535.

E-mail address: maspilsbury@hotmail.com (M. Alonso-Spilsbury)

leading to meconium staining of the skin, and in severe cases, meconium aspiration into the lungs. Even though there have been technological changes and improvements in husbandry, piglet mortality due to asphyxia remains a major problem. One potential alternative to reduce neonatal mortality in pigs is the monitoring of fetal stress during birth and the implementation of strategies such as the Apgar score, that is often used in human pediatrics. It is also important to consider the physiological, behavioral and biochemical changes that take place during parturition which subsequently impact the vitality, maturity and development of neonatal pigs. Understanding the pathophysiology of fetal hypoxia should help practitioners and farmers implement more effective delivery techniques aimed at reducing neonatal mortality and improving postnatal performance.

© 2005 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Stillbirth; Perinatal asphyxia; Pigs; Neonate; Meconium aspiration

1. Introduction

The aim of the present paper is to review the literature on fetal and neonatal asphyxia during parturition with emphasis on clinical indicators and physiological mechanisms of the fetus and neonate to compensate for perinatal hypoxemia and acidosis. The important aspects of neonatal asphyxia in piglets are described together with those in other animal species and human neonates (Arbay et al., 1996; Singer, 1999).

According to Zaleski and Hacker (1993b), there are many physiological variables in sows and piglets during farrowing that correlate with the occurrence of stillbirths and the viability scores of neonatal piglets (Fig. 1). For example, prolonged farrowing has been known to negatively impact neonatal viability in neonatal piglets (Randall, 1972a,b; Mota et al., 2003a,b). This view has been strongly supported by surveys conducted in various countries where approximately 6% of piglets were delivered as dead fetuses (e.g., Randall, 1972a,b). In some cases, the incidence of stillborns is as great as 10–15% (Herpin et al., 2001); this high incidence is in part related to litter size because larger litters are at greater risk of placental insufficiency and thus, these fetuses are at greater risk of intrauterine hypoxia (Svendsen et al., 1991). In addition, 14% of liveborn piglets have lesser postnatal viability (Mota et al., 2005). To facilitate the understanding of perinatal asphyxia, factors influencing this condition are discussed in the first part of this review. The second part of this review deals specifically with the effects of hypoxia and finally, the variables and measurements of neonatal viability in newborn humans and pigs are reviewed.

2. Events around the time of farrowing

2.1. Variables related to anoxia

Asphyxiation during parturition is a common event in many animal species (Svendsen et al., 1986). Piglets are particularly susceptible to intra-partum anoxia despite the fact that they are relatively mature at the time of birth. Some studies have shown that at the time of birth piglets are quite immature compared with puppies, kittens and bunnies (Stanton and Carroll, 1974). Pigs are a polytocous species so piglets born at the end of the litter are likely

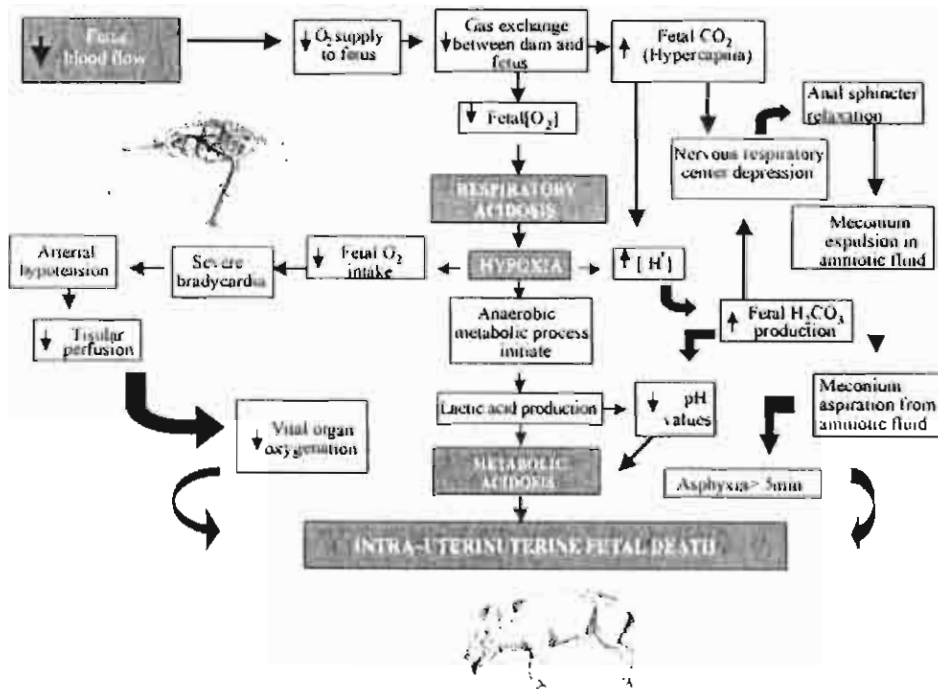


Fig. 1. Pathophysiology of the fetal death due to asphyxia in pigs

to suffer asphyxiation to a greater degree because of the cumulative effects of successive uterine contractions. These uterine contractions reduce oxygenation to the unborn piglets and increase the risk of umbilical occlusion, damage or rupture of the cord (Fig. 2A) as well as pre-mature placenta detachment (Randall, 1972a,b; English and Wilkinson, 1982). Therefore, placental insufficiency plays a major role in the aetiology of perinatal mortality and morbidity (Svendsen et al., 1991). In fact, rupture of the cord lowers placental blood pressure, causes a partial collapse of the chorionic villi and thus facilitates placental detachment (Perry, 1954).

Human fetuses and newly born babies are particularly vulnerable to asphyxia during labor or shortly after birth. If asphyxia begins in utero, either before or during labor, there is usually compromised blood flow to the placenta and umbilical cord. There are four basic mechanisms by which asphyxia occurs in utero: (a) fetal asphyxia due to an umbilical cord blood flow interruption, (b) fetal asphyxia due to an alteration of oxygen exchange through the placenta, i.e., placental detachment, (c) fetal asphyxia due to an inadequate placenta perfusion, for example, in the case of maternal hypotension and (d) neonatal asphyxia due to failure of lung expansion or improper pulmonary circulation at birth (Flores, 1996). Asphyxia after birth is more likely to originate from problems in the fetal air passages (Fig. 2B) (Kattwinkel and Sort, 2000).

Having a notorious low tolerance to anoxia (due to asphyxia), porcine fetuses commonly suffer irreversible brain damage after rupture of the umbilical cord 5 min prior to delivery.



Fig. 2. (A) Lethargic pig neonate with broken umbilical cord. (B) Full-term infant with severe perinatal asphyxia with conventional mechanical ventilation. (C) Severe meconium staining in skin.

This umbilical rupture seriously compromises the normal blood flow between dam and fetus (Curtis, 1974).

Porcine stillbirths are typically classified into two distinct types based on the time of death. With type I stillbirths, death occurs before parturition (pre-partum or ante-partum) and the cause of fetal death is generally attributed to intrauterine infection. With type II

stillbirths, death occurs during parturition (intra-partum) and is generally associated with non-infectious aetiologies such as intrauterine asphyxia and dystocia (Curtis, 1974; Sprecher et al., 1974; Svendsen et al., 1986). Deaths during the intra-partum period account for a significant proportion of total pre-weaning piglet mortality. The piglets that die during the intra-partum period are generally normal in size and appear fresh at necropsy. On post mortem examination, piglets are often wrapped in the fetal membranes, their umbilical cord length ranges from 25 to 60 cm, and in some cases, the umbilical cord appears edematous (Svendsen et al., 1986).

Some studies have demonstrated that myometrial activity has a notable impact on the circulatory physiology and survival of porcine neonates. For example, uterine contractions cause a significant decrease in blood flow and gas exchange in the placenta, causing fetal hypoxia and other potentially deleterious effects to the neonate (Pernoll and Benson, 1988; Tucker and Hauth, 1990). Most deaths at birth are due to a lack of oxygen, which occurs when the umbilical cord carrying oxygenated blood is twisted or ruptured (Randall, 1972b; De Roth and Downie, 1976; English and Wilkinson, 1982; Spicer et al., 1990; Provis and Moynihan, 1999). However, this view has been challenged by other researchers (Herpin et al., 1996) who postulate that prolonged or intermittent asphyxia in utero and during delivery does not necessarily lead to intra-partum stillbirth.

Several studies have demonstrated a strong relationship between prolonged farrowing and the occurrence of type II stillbirth rates in pigs (Friend et al., 1962; Wrathall, 1971; Fahny and Flipot, 1981; Spicer et al., 1990; Mota et al., 2002a,b). According to Friend et al. (1962), the rate of stillborns increases from 2.4 to 10.5% when the farrowing time increases from 3 to 8 h. Similarly, Svendsen et al. (1986) noted that the number of stillborn pigs increased greatly when the farrowing time duration was more than 5 h. Conversely, Pomeroy (1960) was unable to find any clear connection between the duration of farrowing and the proportion of stillbirths in the litter.

Delayed births that prevent a piglet from breathing for 2 or 3 min are known to cause significant increase in neonatal death. This form of death is frequently associated with laceration, puncture or compression of the umbilical cord caused by the pressure exerted by fetal or placenta tissues on the umbilical cord. Physical pressure on the umbilical cord reduces blood flow causing death due to hypoxia, or weakness and depression at the time of expulsion (Spicer et al., 1990). According to Randall (1972b) and Svendsen et al. (1986), 70–90% of stillborn pigs are born with ruptured umbilical cords or pre-mature loosening of the fetal membranes.

The birth order and the time interval between expulsions of two successive piglets are also key factors leading to porcine stillbirths (Alonso-Spilsbury et al., 2004). It has been documented that pigs from the cervical end of the uterus are less likely to die during farrowing than those located toward the ovarian end of the uterus, which are expelled during the last phases of parturition. According to some studies, approximately 70–80% of intra-partum deaths were in piglets expelled at the end of parturition (Randall, 1972a; Spicer et al., 1990; Mota et al., 2003a,b).

Hypoxia in utero has been shown to increase intestinal peristalsis and relaxation of the anal sphincter causing the expulsion of meconium into the amniotic fluid, gasping by fetuses and subsequent inhalation of amniotic fluid contaminated with meconium (Randall and Penny, 1967; Curtis, 1974; Stanton and Carroll, 1974). Pigs suffer-

ing from lack of oxygen during birth are often born covered in meconium (Spicer et al., 1990).

It has been suggested that uterotropic drugs such as oxytocin, commonly used in farrowing sows (Straw et al., 2000), can have a negative effect on the rate of type II stillbirths, the magnitude of meconium expulsion and the frequency of meconium aspiration (Mota et al., 2001a,b). Similarly, greater amounts of oxytocin administered to women prior to delivery notably increase the risk for umbilical cord disorders and hypoxia (Morel et al., 1994). Furthermore, in human neonatology, routine management which involves administration of prophylactic oxytocin before delivery of the placenta, early cord clamping and cutting, and controlled cord traction of the umbilical cord is superior to 'expectant management' in terms of blood loss, post-partum hemorrhage and other serious complications of the third stage of labor (Prendiville et al., 2000).

The use of uterotropic drugs is particularly intriguing for veterinarians and producers because oxytocin is commonly used in pigs to induce parturition and reduce farrowing time. Yet, this hormone has also been associated with porcine dystocia and increased need for manual assistance during delivery (Welp et al., 1984; Dial et al., 1987; Alonso-Spilsbury et al., 2004).

The plasticity and tensile characteristics of the umbilical cord are also important determinants in farrowing outcomes. According to Jones (1966), the cord is capable of considerable stretching before it ruptures. He noted that piglets could be suckling from the caudal teats of a sow with the umbilical cord still intact. The time required for umbilical detachment varied considerably, ranging from 1 to 30 min, with an average of 2–6 min per piglet. Elevated tensile stress on the umbilical cord during parturition often results in cord injury, increased risk of intra-partum anoxia and a greater rate of prenatal mortality (Gilbert, 1999; Mota et al., 2005). Because damaged umbilical cords are more common in stillbirths than in viable pigs, it has been suggested that oxytocin may adversely increase tensile stress and, therefore, the risk of intra-partum mortality in piglets (Ramirez et al., 1999; Lucia et al., 2002; Mota et al., 2002b; Alonso-Spilsbury et al., 2004).

2.2. Pathophysiology of perinatal asphyxia

The word asphyxia comes from the Greek and means "without pulse". However, there is no universal agreement in what constitutes clinical asphyxia. According to the dictionary, the term "perinatal" denotes that the problem precedes or continues immediately at birth and that "asphyxia" constitutes a cessation in breathing (Braham, 1995). Asphyxia could occur in utero, at the onset of parturition, or immediately thereafter (Lacouis, 1987). Other common terms related to asphyxia include hypoxia, which is defined as a low oxygen concentration. Another is isohemia, defined as a transitory or permanent decrease in tissue perfusion caused by reduced blood flow (Gilstrap et al., 1989; Braham, 1995).

Laboratory studies have shown that respiratory movements are the first vital signs that are altered when a human newborn is deprived of oxygen. After an initial period of rapid respiratory movements, there is a transitory period of primary apnea. If oxygen deprivation continues, the fetus makes several attempts to gasp and then enters a period of secondary apnea. The heart rate begins to decline at about the same time that the fetus enters primary apnea but blood pressure is usually maintained until the onset of secondary apnea (Provis and

Moynihan, 1999; Kattwinkel and Sort, 2000). The failure of the neonate to establish normal respiration results in vasoconstriction of the vasculature in the lungs, intestine, kidneys, muscles and skin while the blood flow to other organs, such as the heart and brain, remains intact. This redistribution of blood flow in the hypoxic fetus helps to preserve function in the vital organs. If oxygen deprivation continues, myocardial function and cardiac output eventually deteriorate and blood flow to all organs ceases (Kattwinkel and Sort, 2000).

Other incriminating biological factors that have been frequently associated with asphyxia and increased occurrence of stillbirths in swine are litter size, age and weight of the sow, previous history of stillbirths and strong uterine contractions. For example, asphyxia is more common in piglets from large litters (litter sizes greater than nine piglets). The incidence of intra-partum stillbirths is greater in older sows, probably due to poor muscle tone (English and Morrison, 1984). Also, prolonged farrowing (Randall, 1972b; Sprecher et al., 1974), the use of oxytocin (Mota et al., 2002a, 2005) and sow blood hemoglobin of less than 9 g/100 mL (Cutler et al., 1981; cited by Zaleski and Hacker, 1993b) are other factors related with neonatal asphyxia (for a review, see Zaleski and Hacker, 1993b). More recently, Lucia et al. (2002) published a list of eight potential risks factors for stillbirths: parity, breed, sow body condition, the use of oxytocin during parturition, obstetric intervention through vaginal palpation, farrowing duration, mummified fetuses, total litter size and litter birth weight.

According to the American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetrician and Gynecologists (American Academy of Pediatrics, 1992), perinatal asphyxia constitutes a profound hypoxic-ischemic insult in the human fetus and newborn and, as a result, there is a greater rate of permanent neuropathophysiological damage and mortality. In neonatal asphyxia, the severe acute insult pre-dominantly affects the thalamus, basal ganglia, hippocampus and brain stem with relative preservation of the cerebral cortex and the subcortical white matter (Roland et al., 1998).

Asphyxia triggers a cascade of cellular biochemical events that lead to temporary alterations in cellular function and/or cell death. Tissue hypoxia and ischemia lead to depolarization of neuronal membranes, alteration in cellular ion homeostasis and changes in energy metabolism (Gilstrap et al., 1989). These changes are accompanied by enhanced release and diminished reuptake of neurotransmitters, including the excitatory amino acid glutamate. Abnormal accumulation of calcium in neurons is produced by several factors, including the opening of voltage-sensitive Ca^{2+} channels, activation of excitatory amino acid mediated ion channels, diminished pumping of Ca^{2+} out of neurons increased release of free Ca^{2+} from the endoplasmic reticulum. Elevated intracellular Ca^{2+} concentrations appear to kill cells by the activation of proteases, lipases, protein kinase C and generation of free radicals. All these factors act synergistically within minutes to hours eventually leading to cellular necrosis (Wright et al., 1996).

Factors affecting oxygen delivery and removal of carbon dioxide through the placenta affect fetal breathing in the human fetus. Gas exchange is produced by simple diffusion and depends on the pressure gradients between maternal and fetal blood (Phibbs, 1994). As mentioned previously, intra-partum anoxia is quite harmful to swine. Apnea at birth, caused by respiratory center depression from greater carbon dioxide and lesser oxygen concentrations, is a frequent consequence of intra-partum anoxia (Stanton and Carroll, 1974). When there is an alteration in gas exchange causing a decrease in oxygen availability,

several physiological mechanisms in the fetus are stimulated by hypoxia (Lacoius, 1987). An example of one of these physiological responses is the ability of the fetus to release opioid peptides into the blood circulation following intrauterine hypoxia during parturition. These peptides, known as β -endorphins, reduce fetal pain perception and their concentration in blood has been positively correlated with the degree of acidosis in piglets during delivery (Chiang and Rodway, 1997).

2.2.1. Circulatory changes

The human fetus has well developed cardiovascular responses to protect vital organs against the deleterious effects of hypoxia and asphyxia. Some of these responses include bradycardia, increased systemic blood pressure and redistribution of the cardiac output (Da Silva et al., 2000). The first response to acute hypoxia involves a chemoreflex, mediated by the peripheral (particularly the carotid) arterial chemoreceptors. Activation of these receptors increase vagal activity to the heart producing bradycardia and an increase in sympathetic activity, which causes peripheral vasoconstriction and a rise in systemic blood pressure. In contrast to the reduced blood flow to non-vital parts of the body, there is an increased blood flow to vital organs such as the brain, heart and adrenal glands. All these vascular responses appear to be mediated pre-dominantly by the release of local vasodilator substances such as nitric oxide (NO) and adenosine (Oliver, 1965; Cohn et al., 1974).

The effect of asphyxia (breathing 9% carbon dioxide, 10% oxygen and 81% nitrogen) on cardiac output distribution in 4–5-day-old unanesthetized continuously monitored piglets, showed that asphyxia causes a decreased blood flow to the skin, small intestine and colon but blood flow to the brain, diaphragm, liver, heart and adrenal glands remains initially unaffected (Leffler et al., 1986).

The physiological responses by which redistribution of blood takes place in neonatal tissues relates well to two clinical findings commonly found in the skin of hypoxemic neonates. For instance, hypoxemic piglets suffering from asphyxia because of compressed umbilical cord tend to show cyanosis and a pale snout (Mota et al., 2005). Also, asphyxiated porcine neonates, whose dams were treated with oxytocin and showed an increased uterine contraction, had cardiac frequency decelerations (as shown in Fig. 3), “stained blue spots” and white discoloration of the skin caused by a peripheral vasoconstriction. Hypoxemic-induced changes in the skin have also been associated with intra-partum mortality and meconium stained stillborn piglets (Mota et al., 2003a).

In contrast to the mature fetus, the immature human fetus is able to tolerate and partially adapt to prolonged periods of severe asphyxia. During such episodes, the pre-term fetus becomes profoundly hypotensive, with both central and peripheral hypoperfusion. When hypotension is severe, there are notable changes in the blood vessels, which lead to an increase in microvascular permeability, edema and finally ischemia and tissue injury. There is also evidence that vascular dysfunction continues after reperfusion following asphyxia, as shown by secondary impairment of central and peripheral blood flow unrelated to perfusion pressure; extracellular edema results from an imbalance between transcapillary hydrostatic and oncotic pressure gradients.

Hydrops fetalis remains a significant cause of fetal and neonatal mortality and it is typically caused by diseases leading to cardiac failure (Lumbers et al., 2001). Abnormal cardiac function results in increased venous pressure, increased transcapillary hydrostatic

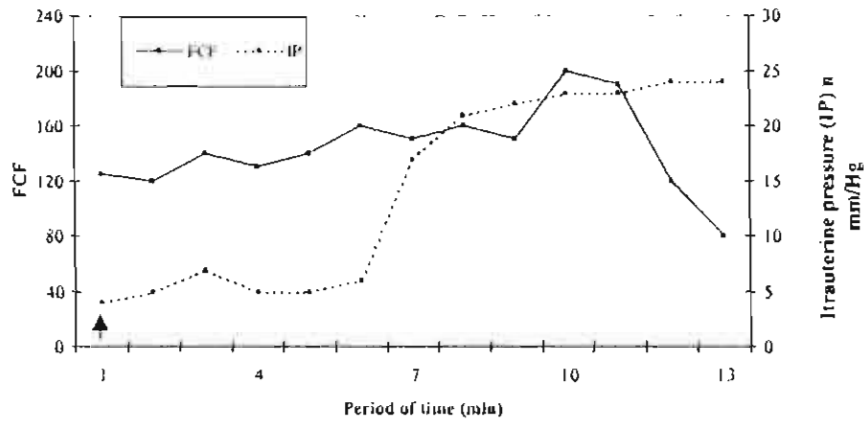


Fig. 3 Fetal cardiac frequency (FCF) and intrauterine pressure (IP) in mmHg measured through fetal electronic monitoring in a swine foetus model. (♣) Oxytocin injection.

pressure and edema. Fetal hydrops, in its most severe form, is the result of a generalized increase in interstitial fluid volume characterized by ascites and pleural effusions. In these severe cases, the umbilical cord and placenta may also be edematous.

Ascites, pericardial and pleural effusions are important gross findings in asphyxiated piglets and according to Mota and Ramirez (1997), these changes are present in 100% of the piglets that died of asphyxia during delivery. At necropsy, affected pigs have severe edema in the pericardial sac (hydropericardium) and in the thoracic (hydrothorax) and abdominal (hydroperitoneum) cavities. All these effusions are collectively referred to as ascites.

Petechial hemorrhages are also commonly found in neonates succumbing to asphyxia. The pathogenesis of these lesions involves first the atony of the capillary walls leading to severe visceral congestion, and finally, injury to the capillary endothelium resulting in multiple hemorrhages. According to Glastonbury (1977), the vast majority of piglets dying during delivery or immediately thereafter have these hemorrhages and the lungs appear red-purple, firm, moist with no evidence of aeration. Also, the livers in these piglets appear slightly enlarged, red-black in color, friable in texture and blood oozes on cut surface. The kidneys have a purple color and show variable numbers of subcapsular petechial hemorrhages.

The kidney is another organ that plays an important role in the pathophysiology of fetal and neonatal hypoxia and in the redistribution of blood. Experimental studies with porcine neonates have shown that asphyxia, hypercapnia and acidosis decrease renal blood flow. This reduction in blood flow is due to an increase of renal resistance caused by increased vascular tone of the afferent and efferent glomerular arterioles (Alward et al., 1978).

Being they are vascularized organs, the lungs play an important role in the intrinsic response of neonates to asphyxia and hypoxia. Persistent pulmonary hypertension occurs in the hypoxic newborn baby when the pulmonary vascular resistance fails to decrease immediately after birth. Elevated pulmonary pressure develops in spite of proper lung oxygenation and alveolar expansion. Although systemic vascular resistance increases with

the loss of the placental tissues, pulmonary vascular resistance remains equal to or greater than systemic vascular resistance. This increased vascular resistance results in persistent blood flow through the foramen ovale and ductus arteriosus. In later stages, loss of placental gas exchange and the inability to increase pulmonary blood flow cause the arterial oxygen tension to decline to dangerously low concentrations. If this situation is not reversed, the infant dies of severe hypoxemia (Fernández et al., 2003).

Because both the pulmonary and systemic resistances are increased during fetal and neonatal asphyxia, a large mechanical load is placed on the heart, especially the right portion of the heart, to sustain the blood flow through the body. With greater vascular resistance and subsequent hypoxemia, myocardial function may be notably compromised causing the right portion of the heart to dilate, tricuspid insufficiency and eventually right heart failure. Newborn babies sometimes develop myocardial dysfunction as a result of severe asphyxia at birth. Subendocardial or papillary muscle ischemia appears to be the basis for this myocardial dysfunction (Fernández et al., 2003). Asphyxia can lead to myocardial impairment in newborn piglets (Wu et al., 2003).

Asphyxia and hypoxemia have other systemic effects leading to prenatal and postnatal mortality by inducing profound alterations in blood pH. Intrauterine asphyxia alters the acid–base metabolism causing acidosis. This change in blood pH results in cell injury in multiple organs such as the heart, kidneys, liver and brain. In addition, lack of oxygen during hypoxemia causes a cellular shift to anaerobic metabolism. This metabolic shift results in excessive production of lactic acid and when this is not physiologically compensated for this leads to systemic metabolic acidosis (Fig. 1). Acidosis reduces myocardial contractility and impairs catecholamine response causing hypotension. It also reduces glomerular perfusion causing oliguria and impairs capillary blood flow causing an increase in capillary refill time. These circulatory alterations result in hypothermia. In some cases, sluggish flow of blood and endothelial alterations in small blood vessels lead to platelet adhesion and activation of the coagulation cascade. These changes eventually lead to the depletion of coagulation factors pre-disposing neonates to coagulopathies, hemorrhages and further loss of blood volume (Seri and Evans, 2001). Current research has also shown that piglets born with hypoxemia and meconium staining have reduced capillary filling and increased susceptibility to develop multisystemic hemorrhages (Mota et al., 2003b).

Just as in mature animals, neonates have several innate mechanisms to compensate the negative effects of asphyxia and acidosis. Several studies have demonstrated that neonates with metabolic acidosis develop tachycardia and rapid breathing. These compensatory changes in heart rate and respiratory movements are particularly important in the regulation of the acid–base balance in the neonate.

2.2.2. Catecholamine release and energetic metabolism

Catecholamines (CA) are an important group of hormones released from and resynthesized in the adrenal medulla in response to acute stress. Following a stress-induced stimulus in mature animals, secretion and synthesis-coupling of these hormones occur through transynaptic (neuronal) activity. In contrast, there is no CA release in response to stressors in the immature animal because the adrenal innervation is not functional. It is unknown if the release and biosynthesis of CA remains coupled in the neonate as it does in the mature organism (Cohen et al., 1982).

Birth has proven to be an effective physiological stimulant for CA release, particularly when a difficult labor leads to asphyxia (Greenough et al., 1987). Catecholamine release together with other endocrine responses (such as an increase of ACTH β -endorphin, vasopressin and glucocorticoid concentrations), contribute to the blood flow redistribution to vital organs (Challis et al., 1989; Provis and Moynihan, 1999).

Birth order in a litter is known to influence the concentrations of β -endorphins during parturition. One study revealed a significant peak in concentration of these hormones in the piglets born four-fifths of the way through the litter (Chiang and Rodway, 1997). Also, the concentrations of these hormones appear to change in response to acidosis. There was also a significant negative correlation between umbilical cord pH and β -endorphin concentrations. Furthermore, the concentration of β -endorphin was positively correlated with partial carbon dioxide pressure ($p\text{CO}_2$) in the cord. These results indicate that the release of fetal β -endorphin is clearly associated with the degree of acidosis in the piglets during delivery.

Maternal stress in the sow causes adrenergic activation, which could contribute to the rapid reduction in blood supply to the uterus. Catecholamines are known to antagonize actions of oxytocin in both milk ejection and uterine motility (Hansen and Curtis, 1981). Stress-related hormones such as adrenalin and noradrenalin have also been associated to neonatal hypoxemia and acidosis. Herpin et al. (1996) reported greater adrenalin and noradrenalin concentrations of 12.8 and 68.0 ng/mL, respectively, in neonate pigs which had suffered asphyxia. The same authors consider that greater concentrations of these hormones play an important role on fetal protection when there is lack of oxygen in the newborn. This view is not only supported by the fact that adrenalin is the primary hormone responsible for stimulating hepatic glycogenolysis through insulin secretion inhibition and glucagon secretion stimulation, but also due to the actions of this hormone in increasing glucose plasma concentrations (Randall, 1979; Mathews et al., 2002). Contrary to this, it has been speculated that hyperglycemia may be harmful during hypoxia-ischemia due to increased lipid peroxidation in newborn piglets (Chang et al., 1998; Park et al., 2001).

Adrenalin also has a notable regulatory effect in cardiac function by increasing the depth and frequency of heart contractions (Mathews et al., 2002). This is due to the lesser metabolic rate of the tissues which have a greater availability or fetal reserve of glycogen substrate (Cruz, 1994). In this regard, Randall (1979) found lesser concentrations of hepatic and cardiac glycogen in asphyxiated porcine fetuses when compared with fetuses of the same litter that did not suffer from asphyxia. Nevertheless, it was also noted that muscular glycogen remained similar between normal and asphyxiated piglets. These metabolic effects of adrenalin are particularly important in protecting tissues with greater cell energetic requirements of carbohydrates during asphyxia and hypoxemia (Vispo et al., 2002). Indeed, greater concentrations of adrenalin and noradrenalin have been reported in young with a pH lower than 7.25 (Greenough et al., 1987).

2.2.3. *Metabolic acidosis*

Metabolic acidosis is without doubt one of the most important clinical indicators of neonatal asphyxia (Fig. 1). As a result of poor tissue perfusion, hypoxemic cells invariably produce lactate in excess, accumulation of which leads to acidosis when hypoxia is not promptly compensated. It is well known in clinical settings that proper management of acid–base metabolism is pivotal in the survival of critically ill patients. Recent investigations

have drawn attention to the prognostic value of lactacidaemia in newborns with severe hypoxia (Deshpande and Platt, 1997; Da Silva et al., 2000). The time frame for and degree to which asphyxia evolves, are variable during hypoxemia. Sudden and severe asphyxia can be lethal in less than 10 min, while mild or moderate asphyxia can progressively get worse with time. In the early stages of asphyxia, acidemia can spontaneously regress if the cause of hypoxemia is suppressed (Phibbs, 1994). During prolonged or severe asphyxia the fetus shifts from aerobic oxidation to anaerobic glycolysis and through the utilization of carbohydrate reserves excessive amounts of lactate are produced in the neonatal piglet (Curtis, 1974; Flores, 1996).

When a patient starts breathing oxygen after a brief period of hypoxemia and anaerobic metabolism, the lactic acid is rapidly converted into pyruvic acid and NADH plus H^+ , which are immediately oxidized forming large amounts of ATP. This excess of ATP causes 75% of the remaining pyruvic acid to be converted back to glucose (Guyton and Hall, 1997). Similar observations were made when porcine neonates were experimentally provided large concentrations of oxygen through inhalation (Herpin et al., 2001). These investigators observed an increase of blood pH (7.40) in piglets after administration of oxygen immediately after birth when compared to the control group (pH 7.35); a gradual postnatal increase in blood lactate concentrations observed in the control group was prevented by the oxygen treatment (34.1 mg/dL versus 58.2 mg/dL in the oxygen and control groups). Herpin et al. (2001) assumed that the results were due to the huge and immediate supply of oxygen that stimulated oxidative metabolism and complete aerobic glucose oxidation at the cost of lactate production, thereby providing the piglet with an extra amount of ATP. Nevertheless, Zaleski and Hacker (1993a) did not find any differences in the number of stillbirths and low viability pigs with oxygen treatment in spite of an observed increase in partial oxygen pressure. Previous work by Randall (1971), however, concluded that piglets with low viability at birth had elevated blood pCO_2 , elevated blood lactic acid concentrations and decreased blood pH. Indeed, liveborn piglets dying before 3 weeks of age have greater blood lactate concentrations at birth than those surviving after this age (English and Wilkinson, 1982).

A reduction of respiratory ventilation during an episode of asphyxia results in an elevation of pCO_2 in extracellular fluid leading to an increase of H_2CO_3 concentration and H^+ which eventually culminates in respiratory acidosis. In addition, anaerobic metabolism exacerbates metabolic acidosis by converting pyruvate into lactate and disrupting the normal lactate–pyruvate equilibrium (Guyton and Hall, 1997; Vispo et al., 2002).

Under optimal conditions during hypoxemia, the body responds by stimulating pulmonary ventilation when the pH declines with metabolic acidosis. This increase in alveolar ventilation eliminates excessive carbon dioxide thus reducing pCO_2 and restoring the bicarbonate (HCO_3^-)/ $0.03 pCO_2$ concentration. This is a major defense mechanism in restoring normal blood pH following an episode of asphyxia (Cunningham, 1997). However, in cases in which the oxygen concentration is markedly reduced, the lesser pH interferes with the enzymatic activity in the cells (Vispo et al., 2002). The physiologic response of these enzymes to pH changes is of considerable importance for cellular catalytic activities because acceleration of these reactions depends largely on the ionization status of some groups; these catalyzers are only efficient within narrow pH ranges (Mathews et al., 2002).

In spite of extensive investigations in human neonatology, there is still controversy regarding which physiological variables could be reliably used to assess respiratory acidosis

and predict the outcome of asphyxia in neonates. Only 31% of neonates that had undergone fetal distress and had lesser Apgar scores at birth had an acidic umbilical cord blood pH (<7.1). Conventional wisdom suggests that all neonates with asphyxia should have not only respiratory acidosis, but also metabolic acidosis (Josten et al., 1987; Ghidini and Spong, 2001). What mechanisms protect some fetuses from acidemia following asphyxia is not clearly understood.

Randall (1971) reported that lesser viability scores determined at birth were directly correlated with lesser birth weights and lesser umbilical cord blood pH. This researcher established that acidemic and hypercapnic piglets with blood pH values of 6.5 and 6.95 and pCO₂ concentrations of 105 and 185 mmHg have lesser viability at birth compared with piglets with blood pH concentrations of 7.10–7.42 and pCO₂ values of 46–75 mmHg. These findings clearly show an association between blood pH, hypercapnia and mortality in neonatal pigs.

The use of a single biochemical predictor for neonatal mortality in asphyxiated animals is not considered reliable. Currently, umbilical cord blood pH is a good indicator for acidosis but not a reliable predictor of neonatal asphyxia as illustrated in Table 1. Some discrepancies are presumably due to other factors such as parturition duration, tolerance to greater concentrations of carbon dioxide, fetal age and weight, birth type and neonatal complications (López et al., 1994; Fariás, 1999). Also, it has been postulated that fetal anomalies in heart function, such as an increased or reduced cardiac frequency, induce imbalances in the acid–base equilibrium causing acidosis.

Similar to what has been reported in domestic animals, the relationship between blood pH and survival rates are not consistent in human perinatology. For instance, the survival of babies was not affected by an arterial pH of 6.6, 1 h after birth. The range between a normal and abnormal pH is, therefore, not that precise and the blood pH should always be evaluated along with other relevant clinical values (Steer et al., 1989). Lesser pH values

Table 1
New acid score (on the right) for the combined assessment of the newborn immediately after delivery, which should be used in combination with the Apgar score (on the left)

Apgar score		Umbilical acidity score		
Clinical score	Clinical state	Acidity score (Ua)	Ua ^a pH	Clinical characterization
10	Optimal	10	> 7.35	Optimal
9	Vigorous	9	7.30–7.24	
8		8	7.25–7.29	
7	Still normal	7	7.20–7.24	Still normal
6	Slight	6	7.15–7.19	Slight
5		5	7.10–7.14	
4	Moderate	4	7.05–7.09	Moderate
3		3	7.00–7.04	
2	Depressed	2	6.90–6.99	
1		1	6.80–6.89	
0	Severe	0	< 6.80	Severe

Source: Saling and Langner (1991).

^a Ua: umbilical artery.

may result from prolonged periods of hypoxia with the accumulation of fixed acids, or from a brief period of cord compression with the accumulation of carbon dioxide in the second stage of labor. The latter does not compromise fetus viability, and therefore, lesser pH values (Fig. 1) and asphyxia due to protracted hypoxia are not synonymous (Goldenberg et al., 1984). According to Piquard et al. (1991), measurements of metabolic acidosis may lack specificity when fetal acidosis comes from maternal acidosis and when lactic acid is produced via mechanisms other than those encountered during asphyxia, such as protein degradation, metabolic inhibition by endotoxins and septic shock. In addition, only 6% of fetal acidosis is due to maternal acidosis.

3. Consequences of asphyxia

3.1. *General aspects of asphyxia*

Prolonged or intermittent asphyxia in utero and during delivery weakens piglets and renders them less capable of adaptation to extrauterine life. Indeed, live-born piglets dying before 3 weeks of age have greater blood lactate concentrations at birth than those surviving after this age (Englisb and Wilkinson, 1982). Moreover, observations of Randall (1971) that piglets with lesser viability at birth have elevated blood $p\text{CO}_2$, elevated blood lactic acid concentrations and decreased blood pH support this suggestion. Also, the ability to thermoregulate during an acute cold stress was found to be inversely related to umbilical blood lactate concentrations (Stanton et al., 1973).

Newborn piglets have a notable variance in vigor at birth. In particular, these differences influence the time required by the newborn to contact the udder and begin suckling. The slower animals are in initiation of nursing the greater the mortality rates (Bünger and Kühn, 1984; cited by Fraser et al., 1995). Asphyxia is a life-threatening situation in human fetuses and survivors often develop serious consequences that affect postnatal viability (Bracci et al., 2001).

3.2. *Brain damage*

At birth, piglets are neurologically mature, but because of physiological immaturity in other organs, porcine neonates can withstand asphyxia only for a very short period before succumbing to hypercapnia (Svendsen et al., 1986). In the fetal pig, over 50% of the oxygenated umbilical blood bypasses the liver via vascular channels greater than 100 μm in diameter, these act as a fully functional ductus venosus. Significant differences in $p\text{O}_2$, carbon dioxide and oxygen content in carotid–femoral arteries have been observed in fetuses during both normoxaemia and hypoxaemia (Silver et al., 1988). A greater concentration of oxygen can be maintained to the fetal head and brain over a wide range of oxygenation concentrations.

In neonates, asphyxia is a common cause of neuronal injury and often results in seizures. Seizure activity during recovery from asphyxia and cardiac arrest has been associated with reduced neuronal viability in neocortex and corpus striatum (Brambrink et al., 1999).

Under normal physiologic conditions, the energy balance of the brain is maintained through oxidative phosphorylation and the production of ATP. Hypoxia-ischemia produces an imbalance in metabolic demand and cellular energy supply resulting in the disruption of critical cellular processes. Oxidative phosphorylation initially fails during a state of insufficient tissue oxygen concentrations, because oxygen is the ultimate electron acceptor in the electron transport chain of the citric acid cycle. During hypoxia, cells attempt to meet energy demands through increased cerebral blood flow and anaerobic metabolism. A reservoir of high potential phosphoryl groups exists in the form of phosphocreatine (PCr) in the cells. PCr concentrations can be depleted to maintain optimal amounts of ATP. When this fails to meet energy requirements, the uncompensated cells are injured.

Excessive stimulation of the *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor by glutamate can lead to further neuronal injury and degeneration. Increased extracellular glutamate concentrations can activate the NMDA receptor, leading to increased cytosolic (intracellular) calcium and the generation of oxygen free radicals. When Ca^{2+} influx is unregulated, the activation of phospholipases, proteases and endonucleases can cause cell membrane, organelle and nuclear disruption; the result is secondary neuronal cell injury and death (Marro, 2002).

During hypoxia there are several physiological abnormalities in the brain such as an elevation in cytoplasmic Ca^{2+} , release of free radicals and pre-inflammatory mediators and damage to mitochondria (Wyatt, 2002). Release of free radicals is the main insult in cerebral injury that follows an hypoxic-ischemic encephalopathy in fetuses (Bracci et al., 2001). Seemingly, decreased cerebral Na^+ , K^+ ATPase activity, simultaneous with an increase in lipid peroxidation products, reflects significant cellular membrane damage consistent with oxygen free radical formation during the recovery from acute asphyxia in the newborn piglet (Goplerud et al., 1992).

Hypoxia increases the generation of free radicals in the brain cortex of guinea pig fetuses and neonates which eventually leads to lipid peroxidation, disruption of cell membranes and decrease in ATPase, Na^+ and K^+ activities. Furthermore, an increase in intracellular Ca^{2+} may activate several enzymatic pathways such as A_2 phospholipase and the arachidonic acid metabolism; these also generate the release of free radicals with further cell membrane peroxidation and malfunction of the hypoxic brain. Therefore, the increase of susceptibility to hypoxia of the developing brain depends on the lipid composition of membrane cerebral cells, severity of lipid peroxidation, modulation and development of neurotransmitter receptors such as NMDA and intracellular and intranuclear Ca^{2+} . Antioxidant defenses play an important role in the fetal and neonatal integrity of the brain during episodes of hypoxia (Prakash and Delivoria, 1999). Also, hematopoietic neuroprotectors such as erythropoietin (EPO) could protect neurons against injury and cell damage induced by anoxia. According to Aydin et al. (2003), intraventricular injection of EPO immediately after the onset of ischemic hypoxia decreased the severity of brain hypoxic-ischemic damage in neonatal rats.

Asphyxia-induced brain blood flow alterations are equally as important for the understanding of the genesis of brain damage during birth. When there is a cardiac redistribution, a greater proportion of blood will flow to the brain and simultaneously there is an increase in 30–175% of the blood brain flow resulting in a loss of brain vascular self-regulation. Consequently, brain arterioles are not able to respond to changes in the perfusion pressure and

to increased carbon dioxide concentrations resulting in a passive brain flow which depends on pressure. Because of the loss of brain self-regulation, the arteriolar system is not able to respond to perfusion pressure deficits through vasodilatation creating a dramatic decrease in brain blood flow (Menkes, 1984).

Conversely, Da Silva et al. (2000) pointed out that the relationship between intra-parturition asphyxia and neurological abnormalities have been recently questioned, and quote several studies that show poor correlation between metabolic acidosis at birth and neonatal neurological outcome. Neonatal neurological abnormalities were correlated with maternal pyrexia during labor and with prenatal events such as maternal thyroxin treatment and premature membrane rupture (Adamson et al., 1995).

3.3. Meconium aspiration syndrome

Meconium aspiration syndrome (MAS) is a cause of significant morbidity and mortality in the perinatal period and it has been implicated in the pathogenesis of airway dysfunction in fetuses (Greenough, 1995; Amir et al., 1999). The human fetus does not normally defecate into the amniotic fluid (Wong et al., 2002). During asphyxia redistribution of blood from the intestine to vital organs causes an increase of intestinal peristalsis and relaxation of the anal sphincter. These two responses to hypoxia eventually lead to the discharge of meconium into the amniotic fluid. If anoxia persists, increased respiratory movements with an opened glottis results in aspiration of amniotic fluid contaminated with meconium into the lung (Jasso, 2002). Therefore, the passage of meconium into the amniotic fluid is generally considered an indicator of fetal distress. However, it is also well known that not all infants with fetal distress and passage of meconium into the amniotic fluid develop MAS. Only 2.1% of those born with meconium stained skin suffered MAS (Brown and Gleicher, 1981). Some newborns with severe airway obstruction caused by the meconium die at birth (Davis et al., 1985).

Regardless of its primary cause, anoxia in fetal pigs leads to blood redistribution, increases intestinal peristalsis, relaxation of the anal sphincter and defecation of meconium into the amniotic fluid (Stanton and Carroll, 1974; Mota et al., 2001a,b, 2002c). As with human fetuses during severe anoxia, hypoxemic fetuses gasp violently for air inside of the amniotic sac causing the inhalation of amniotic fluid and meconium into the lungs. Amniotic fluid mixed with meconium is observed in the stomach of intra-partum stillborn pigs, and in some cases, meconium can also be found in the larynx and trachea (Svendsen et al., 1986).

Clinically, MAS is defined as the respiratory malfunction in an infant born with meconium stained amniotic fluid showing symptoms and radiographic findings that cannot be otherwise explained. MAS is a major cause of respiratory distress among neonates (Wiswell and Bent, 1993); 8–20% of human infants have meconium in amniotic fluid, and of these, 57% of the newborns have meconium in trachea and almost 50% have clinical and radiological evidence of MAS (Jasso, 2002).

Meconium is a viscous greenish and sterile substance composed of a mixture of gastrointestinal secretions, bile, mucus, pancreatic juice, cellular detritus, amniotic fluid, vernix caseosa, lanugo and blood (Rapoport and Buchanan, 1950; Srinivasan and Vidyasagar, 1999). Mucopolysaccharides constitute approximately 80% of the meconium dry weight.

Meconium can be found in the gastrointestinal tract between weeks 10 and 16 of gestation and from 60 to 200 g may be passed by a full-term neonate at birth (Antonowicz and Shwachman, 1979). In utero meconium passage is not common under normal conditions due to the lack of peristalsis, strong anal sphincter tone and a plug of viscous meconium in the rectum (Srinivasan and Vidyasagar, 1999).

The morbidity and mortality associated with meconium aspiration, and its impact on neonates, has been well documented in human fetuses but remains poorly understood in domestic and laboratory animals (López, 1995; Martínez-Burnes et al., 2001, 2002). In human obstetrics, the degree of meconium staining in the amniotic fluid and in the skin have for many years been used as a visual predictor of intra-partum anoxia and impending MAS in newborn babies (Starks, 1980). The presence of meconium in the amniotic fluid can be taken as an indicator of prenatal asphyxia in pigs as well (Fig. 2C) (Curtis, 1974), although this procedure has rarely been utilized in veterinary neonatology even though several reports have indicated that calves, lambs and foals born with meconium stained skin are weaker and more susceptible to perinatal death than non-stained neonates (Radostits et al., 2000). Clinical and experimental evidence indicates that passage of meconium into the amniotic fluid is common during parturition in pigs; however, the relationship between meconium passage and intra-partum anoxia, and the staining of the skin and umbilical cord damage has not been properly investigated. Intra-partum anoxia and aspiration of amniotic fluid have been linked to increased rates of type II stillbirths and a decreased rate of postnatal survival in piglets (Randall and Penny, 1967).

There is still controversy regarding the issue of whether meconium stain and acid pH of the umbilical artery are true predictors for fetal distress in human neonates (Wong et al., 2002). Meconium alone, in the absence of fetal cardiac frequency (FCF) abnormalities is not associated with poor fetal outcome but fetuses with both abnormalities (in FCF and meconium) are more likely to be acidotic at birth and require resuscitation (Steer and Danielian, 1995; cited by Westgate et al., 2002).

3.3.1. Pathophysiology of meconium aspiration syndrome

Meconium aspiration syndrome is caused by fetal hypoxia due to umbilical cord or fetal head compression in utero. In utero hypoxia causes blood redistribution in the fetus with an increased intestinal peristalsis and an anal sphincter relaxation that allows meconium passage into the amniotic fluid. The neonate, in a breathing attempt, inhales meconium. After meconium aspiration, a complex cascade of events result in the development of MAS (Wiswell and Bent, 1993; Srinivasan and Vidyasagar, 1999).

The pathophysiology of MAS is remarkably complex and the mechanisms for its development are incompletely understood. After meconium is aspirated, there is an intense inflammatory response with polymorphonuclear leukocytes in the bronchoalveolar spaces throughout the lungs (López and Bildfel, 1992; Blackwell et al., 2001). This inflammatory reaction is a response to the meconium that is rapidly phagocytosed by alveolar macrophages and subsequently by neutrophils (Martínez-Burnes et al., 2001). Activation of pulmonary macrophages is also associated with increased pulmonary vascular permeability that leads to exudation of proteinaceous edematous fluid into the alveolar spaces. The inflammatory response and edema has been incriminated with the inactivation of pulmonary surfactant that culminates in decreased lung compliance (Wiswell et al., 1990). Amniotic fluid alone

induces a foreign body type inflammatory response in the lung; it has been suggested that the magnitude of this response may be related to the number of particles of keratin and squamous cells in aspirated fluid (Carvajal-de la Fuente et al., 1998; Martínez-Burnes et al., 2002).

The aspiration of large quantities of meconium can lead to a complete obstruction of major respiratory airways, and produce severe hypoxia, respiratory failure and death. Nevertheless, it is more common that small particles of meconium reach the distal lung inducing partial airway obstructions, multifocal atelectasis and alveolar inflammation. A complete obstruction of the bronchioles can cause atelectasia and malfunction in perfusion ventilation (Srinivasan and Vidyasagar, 1999).

In some cases of MAS, particles of meconium have a valve effect causing air trapping, air leaking with formation of pneumothorax, pneumomediastinum or interstitial emphysema. The obstructing properties of meconium produce distinctive histologic lesions characterized by loss of air spaces due to atelectasis or inflammation. In some cases, atelectasis occurs with hyperinflation or emphysema (Katz and Bowes, 1992; Cleary and Wiswell, 1998). Irritation caused by the biliar salts is another mechanism of lung injury in MAS known as “chemical pneumonitis” (Tyler et al., 1978; Wiswell et al., 1992). The activation of macrophages and production of oxygen radicals, and the release of inflammatory mediator such as cytokines, interleukin-1 and 8, and tumoral necrosis factor (TNF α) play an important role in the host response caused by meconium in the lung (Kojima et al., 1994; De Beaufort et al., 1998).

More recent studies have suggested an additive pathogenic mechanism in which the meconium washes away or inactivates the surfactant, which is critical in preventing the collapse of the alveolus (Moses et al., 1991). All the above mechanisms favor hypoxemia, acidosis and hypercapnia, and finally produce lung vasoconstriction leading to persistent pulmonary hypertension of the neonate (PPHN) (Murphy et al., 1984). PPHN, is a frequent and fatal complication of meconium aspiration in mortinates, and is commonly attributed to a thickening of lung arterial muscles and vaso-reactivity as a chronic intrauterine stress reaction (Fox et al., 1977; Bancalari and Berlin, 1978; Murphy et al., 1984). Therefore, infants subjected to prolonged intrauterine hypoxemia are prone to failure of normal adaptation in lung circulation after birth (Levin et al., 1983; Perlman et al., 1989). There is an increase in catecholamine concentrations in umbilical cord arterial blood in meconium stained fetus that suggests the sympathetic nervous system activity is associated with meconium passage (García-Alix et al., 1992; cited by Westgate et al., 2002). Nevertheless, other authors suggest that greater catecholamine concentrations could inhibit meconium passage (Hofmeyr et al., 1993; cited by Westgate et al., 2002).

MAS is a pulmonary condition that contributes to significant morbidity but relatively low mortality in newborns. This syndrome is associated with severe hypoxemia due to intrapulmonary shunt and pulmonary hypertension. These effects have been attributed to the concentration of meconium in the aspirate and not to the liquid vehicle per se. Animal models of meconium aspiration focused on hemodynamic changes during conventional and high frequency mechanical ventilation have been characterized. Meconium aspiration increases pulmonary and systemic vascular resistance while cardiac output decreases (Wiswell et al., 1990).

Physiological understanding of the neonatal transitional circulation and regulation of pulmonary blood flow form the basis of treatment of PPHN. Current therapies for PPHN

include ventilation with large amounts of oxygen, induction of alkalosis and the use of intravenous vasodilators. Vasodilators are described as either non-selective or selective. Non-selective vasodilators (tolazoline) are non-specific and can cause both pulmonary and systemic vasodilatation. Tolazoline was the most extensively used non-selective vasodilator and has been shown to increase oxygen tension. However, tolazoline has not undergone a controlled clinical trial and will soon cease to be manufactured. Many other vasodilators, including nitroprusside, PGI₂, fentanyl, isoproterenol and chlorpromazine have also been given in both intravenous and intratracheal forms to neonates with PPHN. Unfortunately, none of these agents is a selective pulmonary vasodilator. They all decrease both pulmonary and systemic vascular resistance, and thus, their use is often associated with significant systemic hypotension (Goetzman et al., 1976).

Infants with PPHN due to various causes have been successfully treated with high frequency oscillatory ventilation (HFOV). This kind of ventilation decreases $p\text{CO}_2$ and increases oxygenation in infants with PPHN. HFOV appears to improve oxygenation through the safer use of greater mean airway pressures to maintain lung volume and prevent atelectasis (Kinsella et al., 1991).

Recent studies have shown that the inhalation of nitric oxide, which relaxes pulmonary vascular smooth muscle, has been successful in lessening pulmonary hypertension of MAS, with reduced intrapulmonary right-to-left shunting and increased arterial oxygenation. Conventional mechanical ventilation or HFOV maintains adequate lung volumes and airway patency, inhaled nitric oxide can be added. Inhaled NO increases oxygenation in PPHN and appears to be effective in many of the diseases associated with PPHN, except in congenital diaphragmatic hernia (Boynton et al., 1991; Finer and Barrington, 2001; Fernández et al., 2003; Villanueva et al., 2003).

3.4. Neonatal viability and thermoregulation

The survival and normal growth rate of a newborn pig, the ultimate indicators of vigor, reflect proper maturation and adaptation. Maturation prepares the newborn animal for the transition from the intrauterine to the extrauterine environment, whereas adaptation allows the neonate to adjust to the demands of a harsh, extrauterine environment (Stanton and Carroll, 1974).

The vigor at the time of birth among piglets of the same litter varies considerably and this variation is due in part to factors related to the interruption of oxygen flow during birth (Randall, 1971). Differences in piglet vigor are related to a variety of host factors such as genetic background, birthweight, blood iron concentration and various hormonal concentrations (for a review, see Fraser et al., 1995). Some studies revealed a strong positive correlation among birth weight, vigor and postnatal survival rates (England, 1974). However, the precise mechanisms which determine vigor in neonates are incompletely understood. Hammond (1949) suggested "physiological immaturity" as a possible cause of death among under-sized newborn pigs, and Pomeroy (1960) supported this view regarding fetal development. The anatomical differences between the largest and smallest fetuses within a litter remained apparent after postnatally feeding on greater and lesser amount of feed. Also, the undersized piglets have immature muscle mass making them less able to compete for food and more susceptible to cold environments. Although postnatal ther-

inoregulation and hypothermia results primarily from lack of energy, other factors such as neonatal asphyxia, lesser vigor and reduced colostrum intake are also involved. This view is strongly supported by experimental studies in which newborn rats undergoing experimental hypoxia had depressed hypothalamic thermoregulation. Hypoxia has also been shown to impair thermoregulation in neonatal lambs (Eales and Small, 1985).

Prior to birth, the uterine environment of the sow provides the piglet with a constant and comfortable temperature. At the time of birth, the piglet is suddenly exposed to fluctuant and cold environmental temperatures and survival depends almost exclusively on thermoregulation (Curtis, 1974). It is well known that piglets suffering from asphyxia are particularly prone to hypothermia. One study showed lesser rectal temperatures 1 h after birth in pigs suffering from asphyxia. This deleterious effect of intra-partum hypoxia has also been reported in asphyxiated piglets in which thermoregulation was impaired (Herpin et al., 1996; Herpin and Le Dividich, 1998). According to Herpin et al. (1996), neonatal asphyxia reduces postnatal vitality by increasing the time required to find the udder and by hampering the ability of the piglet to maintain body temperature during the first 24 h of life. This delayed feeding and hampered thermoregulation results in reduced growth rates and decreased neonatal survival during the first 10 days after birth. However, because asphyxiated piglets exposed to moderate cold at birth show some thermogenic and shivering capabilities, it has been assumed that the effect of thermoregulation on vigor may be indirect. Piglets with reduced vigor have less aggressive suckling behavior, and consequently, a reduced opportunity for colostrum intake (Herpin and Le Dividich, 1998). This reduced intake of colostrum leads to an inadequate transfer of passive immunity and an increase in neonatal infections (Edwards, 2002).

In the newborn human fetuses, thermoregulation is almost exclusively dependent on non-shivering thermogenesis via mechanisms that involve the uncoupling of oxidative phosphorylation by the protein thermogenin in the mitochondria of brown fat (Oliver, 1965). The balance of body temperature depends on heat production to replenish heat loss. In the coldest environments, oxygen consumption increases abruptly to maintain core temperature. When the environmental temperature is elevated above the thermoneutral zone, oxygen consumption abruptly decreases to neutral amounts, even when the core temperature is initially low.

Shivering is rare in newborn humans and most investigators assume that muscle activity in neonates contributes little to heat production (Oliver, 1965). Therefore, neonatal thermogenesis largely results from a generalized enhancement of oxidative metabolism and enhancement of a specific metabolic activity in brown fat. Indeed, the brown fat is the major non-shivering source of thermogenesis in babies. The chemical mechanism involves hydrolysis of triglyceride, followed by the oxidation of some fatty acid molecules and the resynthesis of other such molecules to triglyceride. Unlike the newborns of other domestic species, piglets lack of brown fat and, therefore, lipid storage can not be used as a major metabolic fuel. Piglets, however, mobilize free fatty acids during starvation and cold exposure but their thermoregulation primarily results from shivering (Svendsen et al., 1986; Herpin and Le Dividich, 1998). It has been reported that the thermogenic response in neonates exposed to lesser temperatures is rapidly triggered and regulated by sympathetic stimulation (Curtis and Rogler, 1970). Thermoregulation after birth is also mediated through the effect of catecholamines on the cardiovascular system (Mayfield et al., 1986).

The newborn piglet has only a limited capacity for gluconeogenesis, thus unsuckled or starved piglets become hypoglycemic within 15–20 h after birth (Svendsen et al., 1986). Such hypoglycemia causes metabolic disturbances, impairs chemical thermogenesis and triggers a metabolic acidosis in porcine neonates. In this situation, catecholamines play a major role in maintaining normal body temperatures in the newborn (Quisber, 1995), as the body loses heat through four mechanisms (Cunningham, 1997), evaporation, conduction, convection and radiation.

4. Measuring vigor after asphyxia

4.1. Newborn humans

The sequels that follow perinatal hypoxia in babies can be predicted at the time of birth using several clinical indicators such as Apgar scores, blood pH, CO₂ and oxygen concentration in blood as well as a variety of cardiopulmonary and neurologic function tests.

In 1953, Virginia Apgar proposed a clinical score that could appraise an infant's clinical status immediately after birth. This clinical approach is referred to as the Apgar score and provides a numerical value obtained from five clinical signs: heart rate, respiratory effort, reflex irritability, muscle tone and skin color. Each sign is scored with a value ranging from 0 to 2, and a baby having a cumulative Apgar score of 7–10 is considered healthy (Apgar and James, 1962). The Apgar score has gained worldwide acceptance and it is used routinely in pediatrics as a marker of a child's vitality at the time of birth. However, some clinical researchers question the accuracy of this score as a predictor for long-term disabilities in children (Moster et al., 2002). It is important to emphasize that a lesser Apgar score is by itself no evidence of intra-partum asphyxia, because lesser scores may be attributed to pre-mature birth, congenital malformations, perinatal infections or a secondary effect of maternal sedation or anaesthesia. Furthermore, a lesser Apgar score may be due to neuromuscular responses depressed by asphyxia or simply because the infant is not mature or strong enough to mount a normal response (Goldenberg et al., 1984). Hypoxia, hypercapnia and acidosis are the result of neonatal asphyxia and, therefore, it would be prudent to quantify these abnormalities in addition to the Apgar scores to assess the overall status of the newborn (Hollander et al., 1987). Neurological abnormalities such as coma, seizures or hypotonia and evidence of cardiovascular, gastrointestinal, hematologic, pulmonary or renal dysfunctions are serious life-threatening conditions in neonates with lesser Apgar scores (American Academy of Pediatrics, 1992).

Diagnosis and risk analysis of intrauterine fetal hypoxia is commonly done by electronic fetal monitoring (EFM). Nevertheless, the only clinically significant application of routine EFM has been in the reduction of neonatal seizures (Lacouss, 1987; Feinberg and Krebs, 1991). However, the long-term benefit of continuous EFM or intermittent auscultation during labor are unclear and, therefore, the decision to use EFM should be reached jointly by the pregnant woman and her attending physician (Buchmann et al., 2002; James et al., 2002). Also, the reliability of cardiotocography as predictor of neonatal abnormalities caused by meconium aspiration, acidosis and other disorders has been recently questioned because

some researchers have found poor correlations between cardiotochograms and neonatal abnormalities in clinical settings (Steer et al., 1989).

4.2. Newborn piglets

Vigorous piglets are more likely to withstand environmental problems and poor management practices at birth. It is known that piglet vigor can be enhanced genetically by crossbreeding as well as by implementing good management practices aimed to improve farrowing, reduce risk of anoxia and increase birthweights (English, 1988). The Apgar score so widely used in human medicine has been modified and occasionally applied for swine research. In swine, the score uses five clinical variables as follows: respiration and heart rates, muscle tone, attempts to stand and skin color (Randall, 1971; De Roth and Downie, 1976; Mota et al., 2005). Similar to its human counterpart, the porcine score is based on discreet numeric values that range between 0 and 2 (0, 1 or 2). A score is assigned to each individual variable during the first minute of extrauterine life and once the umbilical cord has ruptured. Lesser scores do not necessarily imply intra-partum asphyxia because congenital infections or malformations can cause similar results (Moster et al., 2002). The Apgar score, however, may be more effective in assessing asphyxia when it is used in combination with other clinical and ethological indices. The most commonly used indicators of health and vigor in piglets are the time interval between birth and first inspiratory attempts, standing, teat contact and suckling as well as rectal temperature at 24 h after birth, as well as survival and growth rates during the first week after birth (Herpin et al., 1996).

According to Randall (1979), hyperglycemia is a pivotal feature of asphyxiation in neonatal pigs, a point of view that has been supported by Svendsen et al. (1991), who found that intra-partum stillborn piglets have greater glucose and lesser hemoglobin concentrations. These investigators suggest that the survival and postnatal development in the newborn pig are related to hemoglobin concentrations, and two macroglobulins, alpha₂-macroglobulin s (AMS) and alpha₂-macroglobulin f (AMF) in the blood serum at birth. There is a known positive correlation between hemoglobin and insulin for the underweight intra-partum stillborn, and low alpha₂-macroglobulin concentrations in pigs surviving the perinatal period. Lesser alpha₂-macroglobulin concentrations increase the susceptibility of piglets to neonatal infections. More recently, Tuchscherer et al. (2000) analyzed the relationships between farrowing traits, early postnatal vitality and blood chemistry, including immunity of piglets at birth. Compared with dead piglets, surviving piglets were significantly heavier at birth, were born earlier in birth order, reached the udder and took in first colostrum faster, and had a smaller decline in rectal temperature 1 h after birth. This study also showed greater concentrations of inorganic phosphorus, calcium and urea, but a lesser concentration of alpha₂-macroglobulin in blood collected from dead piglets. Interestingly, the mitotic index for lymphocytes stimulated with poked mitogen was reduced in dead piglets as well.

Alterations in the acid–base balance and in the saturation of gases in blood are some of the most reliable indicators of asphyxia in the neonate. Herpin et al. (1996) reported that blood obtained during delivery from the umbilical cord of asphyxiated piglets had elevated $p\text{CO}_2$, a lesser pH and elevated lactate concentrations. Cerebral hemodynamics and oxygenation have also been used to evaluate neonatal asphyxia. Cerebral

oxyhemoglobin (HbO), deoxyhemoglobin (Hb) and total hemoglobin (HbT) are monitored at birth by optical spectroscopy to measure neonatal asphyxia in piglets. However, Stankovic et al. (1998) reported that none of the optical variables (Hb, HbO and HbT) alone can be used as reliable correlates of cerebral hemodynamics and oxygenation, however, all three variables combined reflect changes on cerebral hemodynamics and oxygenation.

Recent work (Castro-Nájera et al., unpublished) has shown that the grade of meconium staining of the skin is a reliable indicator of fetal hypoxia and acidosis in piglets. Meconium staining and umbilical cord pH were associated indicating that as reported by others, hypoxia leads to neonatal acidosis in piglets (Curtis, 1974; Randall, 1971). However, meconium staining appears to be a poor predictor for meconium aspiration or MAS in piglets (Castro-Nájera et al., unpublished). Ongoing research will help determine if the Apgar scoring used together with ethophysiological and biochemical variables are reliable indicators of perinatal asphyxia.

5. Conclusions

Despite technological advances and improved husbandry techniques, piglet mortality due to asphyxia remains a serious problem. There are several and distinct mechanisms by which the neonate may become hypoxic prior, during, or immediately after birth. Most of these mechanisms cause interruption of the oxygen flow through the umbilical cord causing asphyxia and metabolic acidosis. Farrowing and umbilical cord problems are the two most important factors leading to neonatal asphyxia. Expulsion of meconium and staining of the skin are common sequels to perinatal asphyxia but aspiration of meconium is rare and the pathophysiology of this problem remains incompletely understood (Mota et al., 2002a,c). Reduced vigor, poor thermoregulation, failure of passive transfer of immunity, poor performance and greater susceptibility to infections are also important secondary problems associated with neonatal asphyxia and acidosis. Cerebral hypoxia and neurological signs later in life are one of the most devastating consequence of asphyxia. Although there are numerous biochemical and clinical predictors of asphyxia in the neonate, there are few practical approaches that can prevent or reduce the effects of intra-partum asphyxia in veterinary medicine. Tachography and biochemical analyses of umbilical cords have only shown value under experimental conditions. It is imperative to continue research in veterinary neonatology to refine methods for the prediction of asphyxia and most importantly, obstetric techniques to reduce the morbidity and mortality of intra-partum asphyxia. Also, it is necessary to continue investigations aimed at controlling the effect of asphyxia in the neonate such as acidosis, lack of vigor, impaired absorption of colostrum immunoglobulins, cerebral ischemia and susceptibility of infections.

References

- Adamson, S.J., Alessandri, L., Badawi, N., Burton, P.R., Pemberton, P.J., Stanley, F., 1995. Predictors of neonatal encephalopathy in full term infants. *Br. Med. J.* 311, 598–602 (cited by da Silva et al., 2000).

- Alonso-Spilsbury, M., Mota, R.D., Trujillo, O.M.E., Martínez-Burnes, J., Arch, T.E., López-Mayagoitia, A., Ramírez-Necouchea, R., Olmos, H.S.A., 2004. Use of oxytocin in penned sows and its effect on fetal intrapartum asphyxia. *Anim. Reprod. Sci.* 84, 157–167.
- Alward, C.T., Hook, J.B., Helmrath, T.A., Bailie, M.D., 1978. Effects of asphyxia on renal function in the newborn piglet. *Pediatr. Res.* 12, 225–228.
- American Academy of Pediatrics, 1992. College of Obstetricians and Gynecologists. Relations between perinatal factors and neurologic outcome. In: Poland, R.L., Feeman, R.K., (Eds.), *Guidelines for Perinatal Care*, third ed. ELK ed, Grove Village, pp. 221–224.
- Amir, M.K., Faten, M.S., James, W.K., Kevin, P.L., 1999. Effects of dexamethasone on meconium aspiration syndrome in newborn piglets. *Pediatr. Res.* 46, 179–183.
- Antonowicz, I., Shwachman, H., 1979. Meconium in health and in disease. *Adv. Pediatr.* 26, 275–310.
- Apgar, V., James, L.S., 1962. Further observations of the newborn scoring system. *Am. J. Dis. Child.* 104, 419–427.
- Arbay, O., Cifli, F., Cahit, T., Ibrahim, K., Nebil, B., Akgun, H., 1996. In utero defecation by the normal fetus: a radionuclide in the rabbit. *J. Pediatr. Surg.* 31, 1409–1412.
- Aydin, A., Gen, K., Akhisaroglu, M., Yorukoglu, K., Gokmen, N., Gonullu, E., 2003. Erythropoietin exerts neuroprotective effect in neonatal rat model of hypoxic-ischemic brain injury. *Brain Dev.* 25, 494–498.
- Bancalari, E., Berlin, J.A., 1978. Meconium aspiration and other asphyxial disorders. *Clin. Perinatol.* 5, 317–334.
- Blackwell, C.S., Moldenhauer, J., Hassan, S.S., Redman, E.M., Refuerzo, S.J., Berry, M.S., Sorokin, Y., 2001. Meconium aspiration syndrome in term neonates with normal acid–base status at delivery: is it different? *Am J. Obstet. Gynecol.* 184, 1422–1426.
- Boynton, B.R., Villanueva, D., Vreeland, P.N., Frantz III, I.D., 1991. Effect of mean airway pressure during high frequency oscillatory ventilation. *J. Appl. Physiol.* 70 (2), 701–707.
- Bracci, R., Perrone, S., Buonocore, G., 2001. Red blood cell involvement in fetal/neonatal hypoxia. *Biol. Neonate* 79, 210–212.
- Braham, C., 1995. *Webster's School and Office Dictionary* Random House, Inc, p. 26.
- Brambrink, A.M., Martin, L.J., Hanley, D.F., Becker, K.J., Koehler, R.C., Traystman, R.J., 1999. Effects of the AMPA receptor agonist NBQX on outcome of newborn pigs after asphyxial cardiac arrest. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 19, 927–938.
- Brown, B.L., Gleicher, N., 1981. Intrauterine meconium aspiration. *Obstet. Gynecol.* 60, 26–29.
- Buchmann, E.J., Pattinson, R.C., Nyathikazi, N., 2002. Intrapartum-related birth asphyxia in South Africa—lessons from the first national perinatal care survey. *S. Afr. Med. J.* 92, 897–901.
- Bünger, B., Kühn, M., 1984. Ethologische vitalitätseinschätzung neugeborener ferkel und das verlustgeschehen in den ersten 21 lebensstagen. *Tierzucht* 38, 451–454 (cited by Fraser et al., 1995).
- Carvajal-de la Fuente, V., López-Mayagoitia, A., Martínez-Burnes, J., Barrón-Vargas, C., Loredó-Ostí, J.C., 1998. Efecto antiinflamatorio del líquido amniótico en el pulmón de ratas inoculadas intratraquealmente con sílice. *Vet. Méx.* 29, 147–153.
- Challis, J.R., Fraher, L., Oosterhuis, J., White, S.E., Bocking, A.D., 1989. Fetal and maternal endocrine responses to prolonged reductions in uterine blood flow in pregnant sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 160, 926–932.
- Chang, Y.S., Park, W.S., Lee, M., Kim, K.S., Shun, S.M., Choi, J.H., 1998. Effect of hyperglycemia on brain cell membrane function and energy metabolism during hypoxia-ischemia in newborn piglets. *Brain Res.* 798, 271–280.
- Chang, F.E., Rodway, R.G., 1997. Determinations of umbilical cord beta-endorphin concentration and blood gas parameters in newborn piglets. *Res. Vet. Sci.* 63, 107–111.
- Cleary, G.M., Wiswell, T.E., 1998. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome: an update. *Pediatr. Clin. N. Am.* 45, 511–529.
- Cohen, W.R., Piasecki, G.J., Jackson, B.T., 1982. Plasma catecholamines during hypoxemia in fetal lamb. *Am J. Physiol.* 243, R520–R525.
- Cohn, H.E., Sacks, E.J., Heymann, M.A., Rudolph, A.M., 1974. Cardiovascular responses to hypoxemia and acidemia in fetal lambs. *Am. J. Gynaecol. Obstet.* 120, 817–824.
- Cruz, H.M., 1994. *Tratado de Pediatría*. Espaxs, Barcelona, p. 142.
- Cunningham, J.G., 1997. *Fisiología Veterinaria* McGraw-Hill-Interamericana, México, pp. 662, 697–703.
- Curtis, S., 1974. Responses of the piglet to perinatal stressors. *J. Anim. Sci.* 38, 1031–1036.

- Curis, S.E., Rogler, J.C., 1970. Thermoregulatory ontogeny in piglets. sympathetic and adipokinetic responses to cold. *Am. J. Physiol.* 218, 149–152.
- Cutler, R., Hurtgen, J.P., Leman, A.D., 1981. Reproductive system. In: Leman, A.D., et al. (Eds.), *Diseases of Swine*. Iowa State University Press, Iowa, pp. 96–129 (cited by Zaleski and Hacker, 1993b).
- Da Silva, S., Hennebert, N., Denis, R., Wayenberg, J.L., 2000. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Paediatr.* 89, 320–323.
- Davis, R.O., Philips, J.B., Harris, B.A.J., 1985. Fetal meconium aspiration syndrome occurring despite airway management considered appropriate. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 151, 731–736.
- De Beaufort, A.J., Pelikan, D.M., Elfennk, J.G., Berger, H.M., 1998. Effect of interleukin 8 in meconium on in-vitro neutrophil chemotaxis. *Lancet* 352, 102–105.
- De Roth, L., Downie, H.G., 1976. Evaluation of viability of neonatal swine. *Can. Vet. J.* 17, 275–279.
- Deshpande, S.A., Platt, M.P.W., 1997. Association between blood lactate and acid–base status and mortality in ventilated babies. *Arch. Dis. Child.* 76, 15–20.
- Dial, G.D., Almond, G.W., Hilley, H.D., Repasky, R.R., Hagan, I., 1987. Oxytocin precipitation of prostaglandin-induced farrowing in swine: determination of the optimal dose of oxytocin and optimal interval between prostaglandin $F_{2\alpha}$ and oxytocin. *Am. J. Vet. Res.* 48, 966–970.
- Eales, F.A., Small, J., 1985. Effects of acute hypoxia and heat production capacity in newborn lambs. *Res. Vet. Sci.* 39, 212–215.
- Edwards, S.A., 2002. Perinatal mortality in the pig: environmental or physiological solutions? *Livest. Prod. Sci.* 78, 3–12.
- England, D.C., 1974. Husbandry components in prenatal and perinatal development in swine. *J. Anim. Sci.* 38, 1045–1049.
- English, P.R., 1988. Reducing piglet losses from management and climatic factors in UK. In: 10th International Pig Veterinary Society Proceedings, August 14–17, Brazil, p. 336.
- English, P.R., Wilkinson, V., 1982. Management of the sow and litter in late pregnancy and lactation in relation to piglet survival and growth. In: Cole, D.J.A., Foxcroft, G.R. (Eds.), *Control of Pig Reproduction*. Butterworths, London, pp. 479–506.
- English, P.R., Morrison, V., 1984. Causes and prevention of piglet mortality. *Pig News Info.* 5, 369–376.
- Fahmy, M.H., Flipot, P., 1981. Duration of farrowing and birth and nursing order in relation to piglet growth and survival. *World Rev. Anim. Prod.* 18, 17–24.
- Fariás, M.G., 1999. Factores que determinan la cantidad de oxígeno transportado por la sangre. In: *Gasometría Equilibrio Ácido Base en la Clínica. El Manual Moderno*, México, pp. 23–28.
- Feinberg, B., Krebs, B.H., 1991. Intrapartum fetal heart rate patterns. In: Spencer, A.J. (Ed.), *Fetal Monitoring. Physiology and Techniques of Antenatal and Intrapartum Assessment*. Oxford University Press, pp. 150–154.
- Fernández, M.P., Villanueva, G.D., Hernández, A.M.I., 2003. Hipertensión arterial pulmonar persistente del recién nacido. In: *Insuficiencia Respiratoria Neonatal. Programa de Actualización Continua en Neonatología. PAC Neonatología*, vol. 1, pp. 189–196.
- Finer, N.N., Barrington, K.J., 2001. Nitric oxide for respiratory in infants born at or near term. *Cochrane Library*, Issue 4. <http://www.updatessoftware.com/ccweb/cochrane/revabstr/ab000399.htm>.
- Flores, S.M., 1996. Reanimación del recién nacido. In: Rodríguez, S.R., Velásquez, J.L., Valencia, M.P., Nieto, Z.J., Serrano, S.A. (Eds.), *Urgencias en Pediatría*. Interamericana-McGraw-Hill, México, pp. 97–100.
- Fox, W.W., Gewitz, M.H., Dinwiddie, R., Drummond, W.H., Peckham, G.J., 1977. Pulmonary hypertension in the perinatal aspiration syndrome. *Pediatrics* 59, 205–211.
- Fraser, D., Phillips, P.A., Thompson, B.K., Pajor, E.A., Weary, D.M., Braithwaite, L.A., 1995. Behavioural aspects of piglet survival and growth. In: Varley, M.A. (Ed.), *The Neonatal Pig. Development and Survival*. CAB International, UK, pp. 287–312.
- Friend, D.W., Cunningham, H.M., Nicholson, J.W.G., 1962. The duration of farrowing in relation to the reproductive performance of Yorkshire sows. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.* 26, 127–130.
- García-Alix, A., Perlman, J.M., Amon, E., 1992. Catecholamine levels and associated cardiovascular responses in infants with meconium-stained amniotic fluid. *Eur. J. Pediatr.* 151, 855–860 (cited by Westgate et al., 2002).
- Ghidini, A., Spong, C.Y., 2001. Severe meconium aspiration syndrome is not caused by aspiration of meconium. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 185, 931–938.
- Gilbert, C.L., 1999. Oxytocin secretion and management of parturition in the pig. *Reprod. Dom. Anim.* 34, 193–200.

- Gilstrap, L.C., Leveno, K.J., Burnis, J., Williams, M.L., Little, B.B., 1989. Diagnosis of birth asphyxia on the basis of fetal pH, Apgar score, and newborn cerebral dysfunction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161, 825–830.
- Glastonbury, J.R.W., 1977. Prewearing mortality in the pig. Pathological findings in piglets dying before and during parturition. *Aust. Vet. J.* 53, 282–286.
- Goldenberg, R.L., Huddleston, J.F., Nelson, K.G., 1984. Apgar scores and umbilical arterial in preterm newborn infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 149, 651–654.
- Greenough, A., Lagercrantz, H., Pool, J., Dahlin, I., 1987. Plasma catecholamine levels in preterm infants. *Acta Paediatr. Scand.* 76, 54–59.
- Greenough, A., 1995. Meconium aspiration syndrome: prevention and treatment. *Early Hum. Dev.* 41, 183–195.
- Goetzman, B.W., Sunshine, P., Johnson, J.D., Wennberg, R.P., Hackel, A., Merten, D.F., Bartoletti, A.L., Silverman, N.H., 1976. Neonatal hypoxia and pulmonary vasospasm: response to tolazoline. *J. Pediatr.* 89, 617–621.
- Goplerud, J.M., Mishra, O.P., Delivoria-Papadopoulos, M., 1992. Brain cell membrane dysfunction following acute asphyxia in newborn piglets. *Biol. Neonate* 61, 33–41.
- Guyton, A.C., Hall, J.E., 1997. *Tratado de Fisiología Médica*. McGraw-Hill-Interamericana, México, pp. 933–935.
- Hammond, J., 1949. Nutrition and fertility. *Br. J. Nutr.* 3, 79.
- Hansen, K.E., Curtis, S., 1981. Prepartal activity of sows in stall or pen. *J. Anim. Sci.* 51, 456–460.
- Herpin, P., Le Dividich, J., Claude, H.J., Fillaut, M., De Marco, F., Bertin, R., 1996. Effects of the level of asphyxia during delivery on viability at birth and early postnatal vitality of newborn pigs. *J. Anim. Sci.* 74, 2067–2075.
- Herpin, P., Le Dividich, J., 1998. Termorregulación y Entorno. In: Varley, M.A. (Ed.), *El Lechón Recién Nacido*. Acricbia, España, pp. 87–97.
- Herpin, P., Hulin, J.C., 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.
- Hofmeyr, G.L., Esser, J., Nikodem, V.C., Lawson, M., Kramer, T., Gulmezoglu, A.M., 1993. Do high fetal catecholamine levels affect heart rate variability and meconium passage during labour? *S. Afr. Med. J.* 83, 739–742 (cited by Westgate et al., 2002).
- Hollander, D.I., Wright, L., Nagey, D.A., Wright, J.N., Pupkin, M.J., Koch, T., 1987. Indicators of perinatal asphyxia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 157, 839–843.
- James, C., George, S.S., Gaunekar, N., Seshadri, L., 2002. Management of prolonged pregnancy: a randomized trial of induction of labour and intrapartum foetal monitoring. *Nat. Med. J. India* 14, 270–273.
- Jasso, L., 2002. *Neonatología Práctica*. El Manual Moderno, México, pp. 363–378.
- Jones, J.E.T., 1966. Observations on parturition in the sow. Part II. The parturient and post-parturient phases. *Br. Vet. J.* 122, 471–478.
- Josten, B.E., Johnson, T.R.B., Nelson, J.P., 1987. Umbilical cord blood pH and Apgar scores as an index of neonatal health. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 157, 843–848.
- Katwinkler, J., Sort, J., 2000. *Neonatal Resuscitation Textbook*, fourth ed. American Academy of Pediatrics, USA, pp. 1–6.
- Katz, V.L., Bowes, W.A.J., 1992. Meconium aspiration syndrome: reflections on a murky subject. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 166, 171–183.
- Kinsella, J.P., Gertsman, D.R., Clark, R.H., 1991. High-frequency oscillatory ventilation versus intermittent mandatory ventilation: early hemodynamic effects in the premature baboon with hyaline membrane disease. *Pediatr. Res.* 29, 160–166.
- Kojima, T., Hattori, K., Fujiwara, T., Sasaki, T.M., Kobayashi, Y., 1994. Meconium-induced lung injury mediated by activation of alveolar macrophages. *Life Sci.* 54, 1559–1562.
- Lacoux, P.A., 1987. *Asphyxia*. Plenum Medical Book Co., NY, pp. 17–59.
- Leffler, C.W., Busija, D.W., Beasley, D.G., Fletcher, A.M., Green, R.S., 1986. Effects of indomethacin on cardiac output distribution in normal and asphyxiated piglets. *Prostaglandins* 31, 183–190.
- Levin, D.L., Weinberg, A.G., Perkin, R.M., 1983. Pulmonary microthrombi syndrome in newborn infants with unresponsive persistent pulmonary hypertension. *J. Pediatr.* 102, 299–303.
- López, A., 1995. The respiratory system. In: McGavin, M.D., Carlton, W.W. (Eds.), *Special Veterinary Pathology*, second ed. Mosby, Philadelphia, pp. 116–174.
- López, A., Bildfell, R., 1992. Pulmonary inflammation associated with aspirated meconium and epithelial cells in calves. *Vet. Pathol.* 29, 104–111.
- López, A., Lofstedt, J., Bildfell, R., Horney, B., Burton, S., 1994. Pulmonary histopathology, acid base status and absorption of colostral immunoglobulins in clinically normal newborn calves. *Am. J. Vet. Res.* 55, 1303–1307.

- Lucia, T., Correa, M.N., Deschamps, J.C., Bianchi, I., Douin, M., Machado, A.C., Meincke, W., Jairo, E.M., 2002. Risk factors for stillbirths in two swine farms in the south of Brazil. *Prev. Vet. Med.* 53, 285–292.
- Lumbers, E.R., Gunn, A.J., Zhang, D.Y., Wu, J.J., Maxwell, L., Bennet, L., 2001. Nonimmune hydrops fetalis and activation of the renin-angiotensin system after asphyxia in preterm fetal sheep. *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 280, R1045–R1051.
- Marro, P.J., 2002. The etiology and pharmacologic approach to hypoxic-ischemic encephalopathy in the newborn. *Neo. Rev.* 3, 99.
- Martinez-Burnes, J., Lopez, A., Horney, B., MacKenzie, A., Brnacomb, M., 2001. Cytologic and biochemical changes associated with inoculation of amniotic fluid and meconium into lungs of neonatal rats. *Am. J. Vet. Res.* 62, 1636–1641.
- Martinez-Burnes, J., López, A.G.M., Wright, G.M., Ireland, W.P., Wadowska, D.W., Dobbin, G.V., 2002. Microscopic changes induced by the intratracheal inoculation of amniotic fluid and meconium in the lung of neonatal rats. *Histol. Histopathol.* 17, 1067–1076.
- Mathews, C.K., van Holde, K.E., Ahern, K.G., 2002. *Bioquímica*. Addison Wesley, España, pp. 503–519.
- Mayfield, S.R., Stonestreet, B.S., Brubakk, A.M., Shaul, P.W., Oh, W., 1986. Regional blood flow in newborn piglets during environmental cold stress. *Am. J. Physiol.* 251, G308–G313.
- Menkes, J.H., 1984. Trauma y asfíxia perinatal. In: Avery, M.E., Tacusch, W. (Eds.), *Manual del Recién Nacido*. Interamericana-McGraw-Hill, México, pp. 694–695.
- Morel, M.I., Anyaegbunam, A.M., Mikhail, M.S., 1994. Oxytocin augmentation in arrest disorders in the presence of thick meconium: influence on neonatal outcome. *Gynecol. Obstet. Invest.* 37, 21–24.
- Moses, D., Holm, B.A., Spitalo, P., Liu, M., Enhorn, G., 1991. Inhibition of pulmonary surfactant function by meconium. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 164, 477–481.
- Moster, D., Lie, R.T., Markestad, T., 2002. Joint association of Apgar scores and early neonatal symptoms with minor disabilities at school age. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal* 86, F16–F21.
- Mota, R.D., Ramírez, N.R., 1997. Observaciones clínicas sobre lechones nacidos muertos intraparto. In: *Memorias del VII Congreso de la Asociación Latinoamericana de Especialistas en Cerdos (ALVEC)*, Río Cuarto, Córdoba, Argentina, p. 139.
- Mota, R.D., Martínez-Burnes, J., Ramírez-Necoechea, R., López, M.A., Alonso-Spilsbury, M., de la Cruz, D., García, A.C., Gallegos, R., 2001a. Nacimiento de lechones con líquido amniótico teñido con meconio y su relación con muertes intraparto. In: *Memorias del XXXVI Congreso Nacional de la Asociación Mexicana de Veterinarios Especialistas en Cerdos, Querétaro, México*, p. 71.
- Mota, R.D., Martínez-Burnes, J., Ramírez-Necoechea, R., López-Mayagoitia, A., Trujillo, M.E., Alonso-Spilsbury, M., García-Contreras, A., 2001b. El SAM, patología común entre neonato humano y porcino. *Los Porcicultores y su Entorno* 4, 4–10.
- Mota, R.D., Martínez-Burnes, J., Trujillo, O.M.E., Alonso-Spilsbury, M., Ramírez-Necoechea, R., López-Mayagoitia, A., 2002a. Oxytocin administration during parturition and effects on umbilical cord and neonatal mortality in pigs. *Am. J. Vet. Res.* 63, 1571–1574.
- Mota, R.D., Martínez-Burnes, J., Trujillo, O.M.E., Alonso-Spilsbury, M., Ramírez-Necoechea, R., López-Mayagoitia, A., 2002b. Use of oxytocin during farrowing: effects on the umbilical cord and neonatal deaths in pigs. In: *17th International Pig Veterinary Society Proceedings, June 2–5, Iowa, USA*, p. 685.
- Mota, R.D., Martínez-Burnes, J., Alonso-Spilsbury, M., López-Mayagoitia, A., Ramírez-Necoechea, R., Trujillo, O.M.E., de la Cruz, N.D., García, C.A., Gallegos, S.R., 2002c. Meconium aspiration syndrome, a common pathology between newborn infants and piglets. In: *17th International Pig Veterinary Society Proceedings, June 2–5, Iowa, USA*, p. 300.
- Mota, R.D., Trujillo, O.M.E., Martínez-Burnes, J., López, M.A., Rosales, T.A.M., Ramírez, N.R., Orozco, H.G., Bermúdez, C.A., Merino, P.A., Alonso-Spilsbury, M., 2003a. Monitoreo del feto hipóxico in utero y al nacimiento en cerdas al parto tratadas con oxitocina. In: *Memorias IV Jornada Internacional en Producción Porcina, FMVZ, UNAM, México*, pp. 53–68.
- Mota, R.D., Martínez-Burnes, J., López, M.A., Trujillo, O.M.E., Merino, P.A., Bermúdez, C.A., Ramírez, N.R., Alonso-Spilsbury, M., 2003b. Efecto del tratamiento con oxitocina sobre el grado de tunción, sexo, peso, pH y llenado capilar en neonatos teñidos de meconio. In: *Memorias XXXVII Congreso Nacional AMVEC, Guadalajara, Jalisco*, pp. 53–68.

- Mota, R.D., Martínez-Burnes, J., Trujillo, O.M.E., López, M.A., Rosales, T.A.M., Ramirez, N.R., Orozco, G.H., Merino, P.A., Alonso-Spitsbury, M., 2005. Uterine and fetal asphyxia monitoring in parturient sows treated with oxytocin. *Anim. Reprod. Sci.* 86, 131–141.
- Murphy, J.D., Vawter, G.F., Reid, L.M., 1984. Pulmonary vascular disease in fatal meconium aspiration. *J. Pediatr.* 104, 758–762.
- Oliver, T.K., 1965. Temperature regulation and heat production in the newborn. *Pediatr. Clin. N. Am.* 12, 765–779.
- Park, W.S., Chang, Y.S., Lee, M., 2001. Effects of hyperglycemia or hypoglycemia on brain cell membrane function and energy metabolism during immediate reoxygenation-reperfusion period after acute transient global hypoxia-ischemia in the newborn piglet. *Brain Res.* 901, 102–108.
- Perlman, E.J., Moore, G.W., Hutchins, G.M., 1989. The pulmonary vasculature in meconium aspiration. *Hum. Pathol.* 20, 701–706.
- Pernoll, M.L., Benson, R.C., 1988. *Current Obstetric and Gynecological Diagnosis and Treatment*, sixth ed. Appleton and Lange, Norwalk, CT (cited by Zalski and Hacker, 1993b).
- Perry, J.S., 1954. Parturition in the pig. *Vet. Rec.* 66, 706–709.
- Phibbs, R.H., 1994. Bases fisiológicas para la reanimación. In: Sola, A., Urman, J. (Eds.), *Cuidados Intensivos Neonatales*. Científica Americana, pp. 16–18.
- Piquard, F., Schaefer, A., Dellenbach, P., Haberey, P., 1991. Is fetal acidosis in the human fetus maternogenic during labor? A reanalysis. *Am. J. Physiol.* 261, R1294–R1299 (cited by da Silva et al., 2000).
- Pomeroy, R.W., 1960. Infertility and neonatal mortality in the sow. IV. Further observations and conclusions. *J. Agric. Sci.* 54, 57–66.
- Prakash, M.O., Delivoria, P.M., 1999. Cellular mechanisms of hypoxic injury in the developing brain. *Brain Res. Bull.* 48, 233–238.
- Prendiville, W.J., Elbourne, D., McDonald, S., 2000. Active versus expectant management in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2, CD000007.
- Provis, V.N., Moynham, M., 1999. Neonatal resuscitation in the isolated setting. *Aust. J. R. Health* 7, 115–120.
- Quisber, V.L., 1995. *Neonatología Interamericana*-McGraw-Hill, México.
- Radostits, O.M., Gay, C.C., Blood, D.C., Hinchcliff, K.W., Arundel, J.H., Jacobs, D.E., Leslie, K.E., Ikede, B.O., McKenzie, R.A., Bildfell, R.J., 2000. *Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses*. Saunders, GB.
- Ramirez, N.R., Mota, R.D., Alonso, S.M., 1999. La oxitocina reduce la duración del parto, pero no la mortalidad intra-parto. In: *Memorias del VII Congreso de la Asociación Latinoamericana de Veterinarios Especialistas en Cerdos (ALVEC) y VII Congreso del Organismo Iberoamericano de Porcicultores (OIP), Universidad de Colima, Col. 10 al 14 de Noviembre*, pp. 88–89.
- Randall, G.C.B., 1971. The relationship of arterial blood pH and $p\text{CO}_2$ to the viability of the newborn piglet. *Can. J. Comp. Med.* 35, 141–146.
- Randall, G.C.B., 1972a. Observations on parturition in the sow. I. Factors associated with the delivery of the piglets and their subsequent behaviour. *Vet. Rec.* 90, 178–182.
- Randall, G.C.B., 1972b. Observations on parturition in the sow. II. Factors influencing stillbirth and perinatal mortality. *Vet. Rec.* 90, 183–186.
- Randall, G.C.B., 1979. Studies on the effect of acute asphyxia on the fetal pig in utero. *Biol. Neonate* 36, 63–69.
- Randall, G.C.B., Penny, R.H.C., 1967. Stillbirths in pigs: the possible role of anoxia. *Vet. Rec.* 81, 359–361.
- Rapoport, S., Buchanan, D.J., 1950. The composition of meconium: isolation of blood-group-specific polysaccharides. Abnormal composition of meconium in meconium ileum. *Science* 112, 150–153.
- Ruland, E.H., Poskitt, K., Rodriguez, E., Lupton, B.A., Hill, A., 1998. Perinatal hypoxic-ischemic thalamic injury: clinical features and neuroimaging. *Ann. Neurol.* 44, 161–166.
- Salng, E., Langner, K., 1991. Fetal acid-base measurements in labour. In: Spencer, J.A. (Ed.), *Fetal Monitoring. Physiology and Techniques of Antenatal and Intrapartum Assessment*. Oxford University Press, UK, pp. 172–177.
- Seri, I., Evans, J., 2001. Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. *Curr. Opin. Pediatr.* 13, 116–123.
- Silver, M., Barnes, R.J., Fowden, A.L., Comline, R.S., 1988. Preferential oxygen supply to the brain and upper body in the fetal pig. *Adv. Exp. Med. Biol.* 222, 683–687.

- Singer, D., 1999. Neonatal tolerance to hypoxia: a comparative physiological approach. *Brain Res. Bull.* 48, 233–238.
- Spicer, E.M., Fahy, V.A., Cutler, R.S., 1990. Management of the farrowing sow. In: Gardner, J.A.A., Dunkin, A.C., Lloyd, L.C. (Eds.), *Pig Production in Australia*. Butterworths, Sydney, pp. 252–256.
- Sprecher, D.J., Leman, A.D., Dziuk, P.D., Cropper, M., DeDrecker, M., 1974. Causes and control of swine stillbirths. *JAVMA* 165, 698–701.
- Srinivasan, H.B., Vidyasagar, D., 1999. Meconium aspiration syndrome: current concepts and management. *Compr. Ther.* 25, 82–89.
- Stankovic, M.R., Fujii, A., Maulik, D., Boas, D., Kirby, D., Stubblefield, P.G., 1998. Optical monitoring of cerebral hemodynamics and oxygenation in the neonatal piglet. *J. Matern. Fetal Investig.* 8, 71–78.
- Stanton, H.C., Carroll, J.K., 1974. Potential mechanisms responsible for prenatal and perinatal mortality or low viability of swine. *J. Anim. Sci.* 38, 1037–1044.
- Stanton, H.C., Brown, L.J., Mueller, R.L., 1973. Interrelationships between maternal and neonatal factors and thermoregulation in fasted neonatal swine (*Sus domesticus*). *Comp. Biochem. Physiol.* 44A, 97.
- Starks, G.C., 1980. Correlation of meconium-stained amniotic fluid, early intrapartum fetal pH, and Apgar scores as predictors of perinatal outcome. *Obstet. Gynecol.* 56, 604–609.
- Steer, P.J., Danielian, P.J., 1995. Fetal distress in labour. In: James, D.K., et al. (Eds.), *High Risk Pregnancy Management Options*. Saunders, London, pp. 1088–1093 (cited by Westgate et al., 2002).
- Steer, P.J., Eigbe, F., Lissauer, T.J., Beard, R.W., 1989. Interrelationships among abnormal cardiotocograms in labor, meconium staining of the amniotic fluid, arterial cord blood pH, and Apgar scores. *Obstet. Gynecol.* 74, 715–721.
- Siraw, B., Bush, E.J., Dewey, C.E., 2000. Types and doses of injectable medications given to periparturient sows. *JAVMA* 216, 510–515.
- Svendson, J., Svendsen, L.S., Bengtsson, A.C., 1986. Reducing perinatal mortality in pigs. In: Leman, A., et al. (Eds.), *Diseases of Swine*. Iowa State University Press, pp. 813–825.
- Svendson, L.S., Weström, B.R., Svensen, J., Olsson, A.C., Karlsson, B.W., 1991. Blood serum characteristics of newborn pigs: comparison of unaffected pigs with pigs belonging to five mortality groups. *Acta Vet. Scand* 32, 287–299.
- Tuchscherer, M., Puppe, B., Tuchscherer, A., Tiemann, U., 2000. Early identification of neonates at risk: traits of newborn piglets with respect to survival. *Theriogenology* 54, 371–388.
- Tucker, J.M., Hauth, J.C., 1990. Intrapartum assessment of fetal well-being. *Clin. Obstet. Gynecol.* 33, 515.
- Tyler, D.C., Murphy, J., Cheney, F.W., 1978. Mechanical and chemical damage to lung tissue caused by meconium aspiration. *Pediatrics* 62, 454–459.
- Villanueva, G.D., Fernández, M.P., Hernández, A.M.I., 2003. Óxido Nítrico. In: *Insuficiencia Respiratoria Neonatal. Programa de Actualización Continua en Neonatología. PAC Neonatología*, vol. 1, pp. 209–214.
- Vispo, S.N., Meana, J., Karatanasópulos, C., Casal, S.P., Casal, J.I., 2002. Sufrimiento fetal agudo. *Revista de Posgrado de la Via Cátedra de Medicina* 112, 21–25.
- Welp, C., Jöchle, W., Holtz, W., 1984. Induction of parturition in swine with prostaglandin analogue and oxytocin: a trial involving dose of oxytocin and parity. *Theriogenology* 22, 509–520.
- Westgate, J.A., Bennet, L., Gunn, A.J., 2002. Meconium and fetal hypoxia: some experimental observations and clinical relevance. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 109, 1171–1174.
- Wiswell, T.E., Bent, R.C., 1993. The meconium aspiration syndrome—unanswered questions. *Pediatr. Clin. N. Am.* 40, 955–981.
- Wiswell, T.E., Tuggle, J.M., Turner, B.S., 1990. Meconium aspiration syndrome: have we made a difference? *Pediatrics* 85, 715–721.
- Wiswell, T.E., Foster, N.H., Slayter, M.V., Hachey, W.E., 1992. Management of a piglet model of the meconium aspiration syndrome with high-frequency or conventional ventilation. *Am. J. Dis. Child.* 146, 1287–1293.
- Wong, S.F., Show, K.M., Ho, L.C., 2002. The relative risk of 'fetal distress' in pregnancy associated with meconium-stained liquor at different gestation. *J. Obstet. Gynecol.* 22, 594–599.
- Wrathall, A.E., 1971. An approach to breeding problems in the sow. *Vet. Rec.* 89, 61.
- Wright, L.L., Merenstein, G.B., Hirtz, D., 1996. Report of the Workshop on Acute Perinatal Asphyxia in Term Infants. National Institute of Child Health and Human Development—National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Rockville, Maryland. NIH Publication No. 96, p. 3823.

- Wu, L., Huang, G.Y., Lin, Q.S., Shao, X.M., Sun, B., 2003. Myocardial impairment in asphyxiated newborn piglets. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 10, 766–769.
- Wyatt, J., 2002. Applied physiology: brain metabolism following perinatal asphyxia. *Curr. Pediatr.* 12, 227–231.
- Zaleski, H.M., Hacker, R.R., 1993a. Effect of oxygen and neostigmine on stillbirth and pig viability. *J. Anim. Sci.* 71, 298–305.
- Zaleski, H.M., Hacker, R.R., 1993b. Variables related to the progress of parturition and probability of stillbirth in swine. *Can. Vet. J.* 34, 109–113.



ELSEVIER

ANIMAL
REPRODUCTION
SCIENCE

Animal Reproduction Science xxx (200) 1–xxx–xxx

www.elsevier.com/locate/anireprosci

Comparative routes of oxytocin administration in crated farrowing sows and its effects on fetal and postnatal asphyxia

Daniel Mota-Rojas^{a*}, Ma. Elena Trujillo^b, Julio Martínez^c, Ana Ma. Rosales^d, Héctor Orozco^a, Ramiro Ramírez^a, Héctor Sumano^e and María Alonso-Spilsbury^{a**}

^a *Embryology and Pig Production Laboratory, DPAI, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, Calzada del Hueso 1100, Col. Villa Guadalupe, Coyoacán, 04960, México D.F.*

^b *Departamento Producción Animal, Cereales, FMYZ, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Delegación Coyoacán, 04510, México D.F.*

^c *Unidad de Estudios de Posgrado e Investigación, UNAM, Universidad Autónoma de Tamaulipas, Carretera Victoria-Mante Km 5 CP 87000, Cd. Victoria Tamaulipas, México.*

^d *Unidad de la Reproducción, DPAI, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, Calzada del Hueso 1100, Col. Villa Guadalupe, Coyoacán, 04960, México D.F.*

^e *Departamento de Anatomía y Fisiología, FMYZ, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de la Investigación Científica, Unidad Universitaria, Delegación Coyoacán, 04510, México D.F.*

^{**} Corresponding author: María Alonso-Spilsbury, UAM-X, Calz. del Hueso 1100, Col. Villa Guadalupe, México D.F. 04960. Telephone/Fax: (+5255) 5483-7535.

E-mail: maaspilsbury@hotmail.com; marilal@correo.snc.uam.mx

Abstract

Oxytocin is used to induce and control parturition, nevertheless, an increase in uterine contractions decreases blood flow and gaseous exchange through the uterus predisposing to intra-partum mortality in pigs. The objective of the present study was to evaluate the effect of different oxytocin administration routes on myometrial activity, fetal intrauterine hypoxia and postnatal asphyxia in crated farrowing sows. Yorkshire x Landrace hybrid sows ($n = 300$) sows that were approaching the time of parturition were randomly assigned into six groups. Each group included 50 sows, 10 for each of the parities from 1 to 5. A 40 IU oxytocin dosage was administered by intramuscular (IM), or intravulvar (IVU) routes, or 20 IU was administered via the intravenous (IV) route. Groups 1 (G_1), 3 (G_3) and 6 (G_6) were administered 0.9% saline solution (NaCl) IM, IVU and IV, respectively, whereas Groups 2 (G_2), 4 (G_4) and 5 (G_5) were treated with oxytocin IM, IVU and IV, respectively. There was a significantly ($P < 0.05$) greater number of intra-partum stillbirths (IPS) for the oxytocin treatments, as compared with the control groups, especially with the IVU and IV routes, a lesser number of IPS and lesser IPS with broken umbilical cords was observed with the IM administration route. Oxytocin and control IV administration resulted in longer farrowing durations. Administration of IV-oxytocin resulted in a greater number ($P < 0.05$) of intrauterine distressed neonates compared with its corresponding control and interpreted through dips II, a fetal cardiac frequency deceleration which determines acute fetal suffering. Independent of the route of administration oxytocin, the treatments resulted in twice as many dips II compared with the respective control groups. The use of the cardioclograph proved to be an excellent tool to establishing the oxytocin response dose in farrowing sows. A

* This study is part of the preliminary results from the first co-author PhD studies from the Doctorate Program in Biological Sciences at the Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa-Xochimilco, Mexico.

greater number of piglets born alive which had undergone bradycardia, also showed severe acidosis and greater meconium staining in oxytocin-treated sows, indicating that the administration time (at birth of the first piglet) as well as the dosage used were not adequate treatment regimens in the present study. Further studies will be conducted to evaluate different dosages and oxytocin administration timing to determine the most desirable treatment regimen to increase myometrial contractibility without compromising fetal welfare and neonatal survival.

Keywords: Pig - asphyxia, fetal monitoring, cardiotocograph, oxytocin, uterine activity, farrowing sow

1. Introduction

The presence of stillbirths (fetal or neonatal death) in intensive production farms continues to be a prevailing problem in spite of the use of pharmacological products during farrowing husbandry (Straw et al., 2000). Oxytocin continues to be the most common drug used worldwide to induce and control parturition (Mucio, 1996). In spite of oxytocin advantages when used appropriately and at a precise timing in human medicine (Rezapour et al., 1996), the inadequate usage and even abuse of this drug creates severe problems such as decrease of placental blood flow and fetal oxygenation failures (Graves, 1996). Maternal death due to hypertensive episodes, uterine rupture, hydric intoxication and fetal death (Katzung, 2002) are reported as adverse reactions with the administration of oxytocin in humans. Recent reports in sows indicate an increase of intra-partum mortality due to the use of oxytocin at the onset of birth (Mota et al., 2002b, 2005).

The administration route (AR) of oxytocin has an effect on the time of action of the hormone. The most used AR is intramuscular with oxytocic action starting 3 to 5 minutes thereafter, and lasting 30 to 45 minutes resulting in a rapid but short period action (Litter, 1986). Oxytocin is administered intramuscularly in women after the placenta is expelled (Katzung, 2002).

Currently, the intravulvar and intramuscular routes are the more frequently used routes of oxytocin administration in confined sows. There are no reports either of treatments with administered oxytocics by different routes in sows during parturition, or with the usage of electronic fetal monitoring that assess *in utero* fetal asphyxia.

The use of a cardiotocograph in humans allows for assessment of fetal status as parturition progresses, and to measure the dose-response during birth, and therefore, it is possible to reduce fetal suffering and allow for obstetric intervention in lengthy parturitions (James et al., 2002) without compromising neonatal viability (Thacker, 2001). The cardiotocograph has not been used to monitor farrowing in sows (Alonso-Spilsbury et al., 2005, in press); nevertheless, its use could be very useful to identify normal myometrial contraction patterns and fetal cardiac status in oxytocin-treated sows (Mota et al., 2005). The objective of the present study was to evaluate the use of different routes of oxytocin in farrowing sows, and its effect regarding intrauterine- and post natal asphyxia through the identification of fetal hypoxia signs by electronic fetal and uterine monitoring.

2. Materials and methods

2.1. Experiments and number of animals

The research took place at an intensive production commercial porcine farm located in the central area of Mexico from March to May, 2003. Yorkshire x Landrace hybrid sows (n = 300) that were approaching parturition were included in this study. Time of parturition was synchronized in all sows with administration of prostaglandins (Lutalyse®, Pharmacia & Upjohn, Mexico D. F., Mexico, 1 ml IM per sow) 24 hrs before the probable farrowing date. Sows were allocated 5 days prior to expected time of parturition to individual crates, and remained there until weaning for a period of 21 days.

Sows were arranged at random into six groups according to the administration route of oxytocin. Each group included 50 sows, 10 for each of the parities from 1 to 5. A 40 IU oxytocin dosage was administered by intramuscular (IM), or intravulvar (IVU) routes, or 20 IU was administered via the intravenous (IV) route. Groups 1 (G₁), 3 (G₃) and 6 (G₆) received 0.9% saline solution (NaCl) IM, IVU and IV, respectively, whereas Groups 2 (G₂), 4 (G₄) and 5 (G₅) were treated with oxytocin (Oxipar®, Boehringer-Ingelheim, VetMédica, Guadalajara, Mexico) IM, IVU and IV, respectively. All treatments were administered immediately after the expulsion of the first piglet.

2.2. Procedures

2.2.1. *In utero* fetal monitoring

Fetal cardiac frequency (FCF) and intensity and frequency of the myometrial contractions (mm Hg) were measured through a digital electronic cardiotocograph (Fetal Monitor Chronometric®, Medical Systems Inc. Co, CT, USA) during farrowing. Monitoring was followed from the expulsion of the first to the last piglet. Before the transducers were set "electrode" Spectrum 360® gel was abundantly spread on the sow's abdomen. The uterine transducer was set on the caudolateral abdominal region; monitoring started when a change in the uterine activity was observed in the tocogram and ended when uterine activity returned to pre-oxytocin levels of activity. The fetal transducer was attached at the site where fetal heart rate was optimally detected through a phono-mode which measures the number of heart contractions per minute in a digital monitor. Sows from the sixth parity onwards or those at any parity which showed more than 28 mm

backfat at farrowing as determined by ultrasonography, were excluded from the study, as the auscultation FCF spot was noticeably difficult to identify, and FCF evaluation was therefore, not possible.

Previous observations have shown that when heart contractions are over 160^{-1} min piglets show signs of acidosis; therefore, criteria used to evaluate FCF was as follows: bradycardia was considered to occur when FCF was less than 120 heart contractions per minute, and tachycardia when basal FCF was greater than 160 heart contractions per minute. Furthermore, FCF decelerations defined as "dips II" were identified to corroborate the extent of asphyxia experienced by the fetus *in utero*. Umbilical dips II or variable decelerations in humans are attributed to the transitory occlusion of umbilical vessels due to the contracted uterus. When the occlusions are for short periods of time, and for less than 40 sec, only a vagus nerve reflex is produced, but if the occlusion lasts more than 40 sec, fetal hypoxia develops. Umbilical dips II are, therefore, considered to equate to acute fetal suffering (Vispo et al., 2002).

FCF was examined before, during, and immediately after the myometrial contraction to clinically detect unfavorable dips. Unfavorable dips II were considered to have occurred when these lasted for more than 60 sec, and FCF was less than 70 heart contractions per min (Schwarcz et al., 1995; Ruoti, 2000). Special care was taken to observe the contraction peak. The period of oxytocin action was considered when there was a change in myometrial contraction pattern where the contractions increased both in intensity and frequency; this activity is only modified during the period of action of oxytocin, as immediately after this resides, frequency and intensity of myometrial contraction return to their normal pattern.

2.2.2. Variables evaluated at birth

Evaluated variables in the sow included: sow weight at birth, farrowing duration (total expulsion length from the first to the last piglet), expulsion interval between piglets and litter size. Electronic monitoring included *in utero* fetal cardiac frequency, and both intensity and frequency of myometrial contractility.

The number of piglets born alive, intra-partum deaths, number of meconium stained and degree of meconium staining of skin, cardiac contraction presence, inhalation movements and umbilical cord morphology were evaluated at the time of piglet birth. A Randall (1971), modified by Zaleski and Hacker (1993), neonatal viability scale was also used (Table 1).

Latency to inspiration attempt was considered from the time of piglet birth until the apnea period stopped (Fig. 1A). Newborn cardiac frequency was measured immediately after expulsion with a stethoscope (Fig. 1B). Respiratory frequency was evaluated observing thoracic movements of the newborn.

2.2.3. Asphyxia degree classification

At birth, piglets were classified as alive or dead and non-stained or stained with meconium on the skin. Meconium stained piglets were classified according to a scale based on meconium concentration. Staining degrees were: light, moderate and severe (Fig. 2; Mota et al., 2002a). Skin color was evaluated as well, to measure lack of oxygen. Umbilical cord pH was determined in all piglets by a Hanna Instruments Checker ® digital potentiometer (Fig. 1C).

To classify pre-partum mortality (Type I stillbirths) and intra-partum or Type II stillbirths, criteria from Mota et al. (2002b) were used, based on the previous studies by Randall and Penny (1967), Randall (1972); Sprecher et al. (1974, 1975), and Svendsen et al. (1986). Briefly, type I stillbirths have a rather characteristic edematous and hemorrhagic appearance, sometimes with a grayish-brown discoloration because of autolysis; occasionally the process may have advanced far enough so the fetuses are dehydrated and are beginning to lose their hair. Whereas type II stillbirths have a similar appearance as their normal littermates with the exception that they do not breathe; these pigs die of oxygen starvation during the farrowing process (Leman, 1985).

To evaluate intrauterine damage related to the magnitude of circulatory changes which results in vascular fluid in the umbilical cords of dead intra-partum fetuses, umbilical cords were classified as broken (Fig. 1D) or adhered (normal); the adhered ones were subclassified in three categories: edematous, congested and hemorrhagic (Mota et al., 2002b).

2.2.4. Statistical analysis

Results are presented as means and standard errors. To evaluate the effect of the treatments on *in utero* neonatal and postnatal variables, one way ANOVA test followed by the Tukey test were used and analyzed using a completely randomized design including a factorial 3^2 arrangement with the model being:

$$Y_{ijk} = \mu + A_i + B_j + (AB)_{ij} + E_{ijk}$$

$$i = 1, 2, 3$$

$$j = 1, 2$$

Where:

Y_{ijk} = Response variable (IPS's, uterine intensity and frequency contractions, dip's II, etc.)

μ	=	General mean
A_i	=	Effect of factor A at level i (route administration)
B_j	=	Effect of factor B at level j (with or without oxytocin)
$(AB)_{ij}$	=	Effect of interaction AB at level ij
E_{ijk}	=	Randomized error on the K repetition, level j of B and level i from A

A X^2 test was used to evaluate the effect of treatments on the number of born alive stained piglets according to the neonatal viability grading scale. The effect of the number of parity on the treatments was evaluated through the one-way ANOVA.

3. Results

Data for neonatal variables are shown in Table 2. There was a greater ($P < 0.05$) number of intra-partum stillbirths (IPS) for groups G_2 , G_4 and G_6 , treated with oxytocin, compared with the respective control groups (G_1 , G_3 and G_5). The greater number ($P < 0.05$) of IPS in oxytocin-treated sows occurred as a result of the intravulvar and intravenous administration routes. The percentage of IPS decreased 28.8% with the intramuscular route of administration when compared with the other two routes. There were also differences ($P < 0.05$) among the control groups in number of IPS indicating that the route of administration of carrier for oxytocin influenced rate of IPS.

Data in Table 2 are for the farrowing duration with the different treatments. Groups with oxytocin treatments, and especially the group with an IV route of administration, had an increase of 52 min ($P < 0.05$) in the expulsion length compared with the other two routes. On the other hand, sows administered saline solution via the IV route had longer parturitions ($P < 0.05$) compared with the other control routes.

Expulsion interval between piglets was less ($P < 0.05$) in the oxytocin-treated compared with the control groups. Expulsion intervals were not significantly different in the oxytocin IM- and IVU- treated groups. The expulsion interval was, nevertheless, longer ($P < 0.05$) in IV oxytocin-treated sows.

The IV route of oxytocin-administration produced a greater number ($P < 0.05$) of intrauterine distressed neonates compared with the corresponding control and interpreted through dips II as depicted in Figure 3. There were no significant differences ($P > 0.05$) observed, nevertheless, with the other oxytocin treatments.

Data for uterine variables are included in Table 3. Results indicate a significant increase ($P < 0.05$) in the number of uterine contractions during farrowing in the oxytocin-treated compared with the control groups. Furthermore, contraction intensity was also greater ($P < 0.05$) in the oxytocin-treated groups.

In the present study, the uterine contraction frequency during the expulsion phase (min) for the six groups was: G_1 5.3, G_2 2.4, G_3 5.09, G_4 2.3, G_5 5.42 and G_6 3.5, respectively; there were no significant differences among the oxytocin-treated groups (G_2 , G_4 and G_6). Nevertheless, to adequately interpret the data for this variable it is necessary to describe the way uterine contractions were distributed during birth, as the contraction mean number could lead to confusion. The period of oxytocin activity as assessed from the variables evaluated for IM, IVU and IV routes of administration was 31.36, 19.58 and 9.34 minutes, respectively. This means that the contraction number for IV and IVU administration routes occurred over shorter periods of time compared with the IM route.

Intensity mean of the uterine contraction within oxytocin-treated groups was greater ($P < 0.05$) compared with the control groups (Table 3). Data in Table 3 indicate that the contraction duration was different ($P < 0.01$) in the oxytocin-treated groups, independent of the route of administration used compared with the control groups.

Data in Table 4 provide information regarding the number and percentage of IPS according to skin meconium staining. Meconium stained IPS number was less ($P < 0.01$) with the intramuscular AR (G_2), compared with the IVU (G_4) and IV (G_6) routes of administration. An increased number of IPS ($P < 0.05$) with a severe staining was quite evident in the oxytocin-treated compared with the control groups.

Intravulvar and IV routes of administration provided for a greater tendency to have skin meconium stained stillbirths. Additionally, in the group that had IV administration eight sows (16%) had uterine atony and dystocia.

Figure 4 depicts the number of IPS with ruptured umbilical cords (UC), which was greater ($P < 0.01$) in the oxytocin-treated compared with the control groups; a lesser number of IPS with ruptured UC was observed with the IM treatment. The total number of piglets born alive was 2,671; out of these, 7.6% (203 neonates) were meconium stained and 92.4% (2,468 neonates) were non-stained, independent of treatments.

Data in Table 5 indicate that the number of meconium-stained piglets born alive (BASP) was greater ($P < 0.01$) in the oxytocin-treated compared with the control groups, although no significant differences between the different administration routes existed. A greater number of BASP with severe staining ($P < 0.01$) in the oxytocin-treated groups was evident when compared with the control groups.

Data for BASP according to the fetal cardiac frequency grading scale are included in Table 6. The number of BASP with bradycardia was greater ($P < 0.01$) in the oxytocin-treated compared with the control groups. Nevertheless, for this variable no significant difference ($P > 0.05$) between oxytocin-treated groups was detected.

Data for the BASP according to the latency period for standing on a foot grading scale are included in Table 7. Stained BASP number with a grade = 0 had a delay of more than 5 min to standing on their foot and this number was greater ($P < 0.01$) in the oxytocin-treated compared with the control groups. There were, however, no significant differences in any of the three latency scales ($P > 0.05$) among the different oxytocin treatment groups.

Data for BASP according to the inspiration attempt latency grading scale are also included in Table 7. The IM administration provided evidence for a lesser number of piglets which were delayed more than 1 min to breath inspiration, whereas the BASP for the IV route was greater compared with that of the control group; nevertheless, this effect was not different among the groups with the three administration routes.

Regarding the snout color of meconium in BASP, data in Table 7 indicate that pale and cyanotic frequencies were significantly greater ($P<0.01$) in oxytocin-treated groups. Furthermore, there were also differences ($P<0.01$) among the groups with the different administration routes in the oxytocin treated groups regarding the cyanotic color in snouts of fetuses with BASP; the lesser number in these groups was observed with the IM route and the highest with the IV route of administration.

Data in Table 8 indicate that there was a decrease ($P<0.05$) in pH in non-stained piglets that were born alive in IVU and IV oxytocin-treated groups. A greater number of non-stained piglets with a broken umbilical cord was found with the oxytocin treated groups.

Data in Table 8 also indicate that the pH value of BASP was less and was observed only in the IM oxytocin-treated when compared to the control group. There were no differences in this regard among the oxytocin-treated groups. Furthermore, number of broken umbilical cords was greater ($P<0.05$) in the oxytocin-treated groups but there were no significant differences among the oxytocin-treated groups when mean values for damaged UC were assessed.

4. Discussion

The lesser number of IPS and also the lesser IPS with broken umbilical cords were observed in the group with the IM oxytocin administration route in the present study. This finding is most likely related to the more homogeneous distribution of uterine contractions over a longer period of time, due to the lengthier duration of activity of oxytocin with this group.

The period of oxytocin action was very short when oxytocin was administered by the IV route (9.34 ± 0.21 min); nevertheless, the farrowing duration was longer compared with the groups with the other two routes of administration. After oxytocin begins to act, sows begin a uterine atony process, which lengthened the period of fetal expulsion. In human medicine, this process has been described by Rezapour et al. (1996) as a persistent dystocia or oxytocin-resistant parturition. This pattern was more evident in sows that were treated intravenously with oxytocin in the present study. Uterine atony has been described in parturient women when the infusion of oxytocin was lengthened, as a consequence of a lesser uterine contraction response (Phaneuf et al., 2000); this could have been due to myometrial receptor loss or desensitization (loss of sites) of oxytocin receptors (Zeeman et al., 1997).

Studies with women (Rezapour et al., 1996) showed that if oxytocin is administered intravenously in small dosages initially, and then increased so as to attain three contractions every 10 min; this contraction pattern is similar to the one found in sows when oxytocin was provided with the IV route of administration.

Oxytocin-treated groups had twice the number of dips II which indicates acute fetal suffering, independent of the administration route compared with the control groups. This indicates that the dosage used in the present study is not the most ideal, and therefore, it will be necessary to evaluate smaller dosages in future research. Comparatively, in human medicine when oxytocin is administered intravenously the dosage administered is smaller than it would be with other routes of administration.

The IM oxytocin treatment compromised the welfare of fetuses to a lesser extent during the expulsion phase, and therefore, there were fewer numbers of dips II expected; nevertheless, this did not happen. The number of late FCF decelerations with oxytocin-treated sows with different routes was very similar, and there were no significant differences ($P>0.05$) among groups. This could be explained due to the fact that the cardiotransducer identified a lesser number of dips II as expected with the IVU and IV routes of administration, as there was a greater number of *in utero* asphyxiated fetuses in these groups ($G_2=32$, $G_4=46$, $G_6=47$) and the FCF, and therefore, the decelerations or dips II could not be ascertained because the piglets had already died.

The number of fetuses per group in which dips II were identified through electronic monitoring ($G_1=15$, $G_2=37$, $G_3=19$, $G_4=16$, $G_5=16$ and $G_6=42$) does not coincide, and the number of stained piglets born alive was less per group ($G_1=21$, $G_2=46$, $G_3=24$, $G_4=45$, $G_5=19$ and $G_6=48$). The question then is: why didn't the fetal transducers detect those *in utero* asphyxiated fetuses as assessed by FCF decelerations? This question could be answered in two ways: the first explanation is linked to studies by Wong et al. (2002) who reported that not all fetuses with meconium staining experience acidosis and stress. Another explanation could be related to the findings of Low et al. (2001) that electronic monitoring of the FCF during the period of parturition is not enough to identify all fetuses which experience asphyxia, and it is concluded that electronic monitoring of FCF should be complemented with other studies which evaluate the acid-base balance of gases in the neonate's blood. Nevertheless, FCF electronic monitoring is an important tool to prevent a light, moderate, or severe asphyxia during the second stage of parturition.

Taking into account the above mentioned, oxytocin-treated sows in the IVU group would need a second application of oxytocin, whereas those sows administered oxytocin intravenously would need two more applications if it is intended that sows continue the parturition process under the oxytocin effect comparable to what occurred with the IM

route of administration. This has been corroborated by reports in humans, as dosage repetitions by the IV route are successfully applied (Rezapour et al., 1996).

In spite of there being no significant differences among the oxytocin-treated groups with the number of IPS, all asphyxiated fetuses had meconium staining. Severe meconium staining on the skin was found in a greater proportion of IPS in the oxytocin-treated groups, whereas there was light meconium staining on the skin in the saline treated groups. There were no significant differences between the different oxytocin administration routes on the BASP, but there was a greater proportion of meconium staining of the severe classification, whereas the lighter staining was of a greater percentage in the control groups.

The oxytocin treatment resulted in an increase in BASP which had a more than 5 minute delay in standing on their feet at birth, indicating a severe anoxia and an extreme weakness, as hepatic glucogen reserves had been depleted during the period of *in utero* survival. Nevertheless, oxytocin administration route did not modify this latency to the time of standing on feet.

The greatest paleness and cyanosis of snouts of piglets born alive in oxytocin-treated sows corroborates the effect of oxytocin on umbilical cord compression through the increased duration and intensity of uterine contractions, and lack of irrigation and mucosal hypoxia. This is also supported by the greater frequency of ruptured UC, severe meconium stained piglets, and intra-partum stillbirths in oxytocin-treated compared with the control groups. The oxytocin administration route also had an effect on the above mentioned variables, and could explain the variation in period of hormone action. The group with IM administration had greater oxytocin activity periods, less contraction intensity, less ruptured umbilical cords, less meconium staining, and less intra-partum stillbirths. Whereas the groups with IVU and IV administration had a lesser period of hormone action, but greater numbers of uterine contractions over a lesser time span, a longer expulsion time, and therefore, a greater extent of hypoxia, with a greater tendency for acidosis, meconium staining and intra-partum mortality.

The extent and intensity of asphyxia are determining factors regarding changes within the analyzed variables. Piglets initiating an asphyxia process by compression and umbilical cord rupture also initiate an acidosis state, but not all piglets have meconium. If the intensity of the contractions is increased over a shorter period, the extent of hypoxia increases, as well as broken UC, acidosis and fetal stress.

Recent studies by Westgate et al. (2001) conducted close to the time of parturition in sheep showed that as UC occlusion in ovine fetus lasts longer, dips II are evident and the pH is lowered, both are indicators of acute fetal asphyxia. Seemingly, in human medicine a pH of 7.25 suggests extreme fetal stress and 7.1 indicates a cesarean section is necessary (Behrman and Vaughan 1998; Vispo et al., 2002).

5. Conclusion

Oxytocin administration to farrowing sows had an adverse effect on neonatal viability, caused by an increase in the number, intensity, and frequency of myometrial contractions. Oxytocin application route, and period of action were determining factors on changes in the variables. The IV administration route with its shorter time of action resulted in reduced uterine tone and prolonged expulsion time, a greater number of intra-partum deaths, and an increase in percentage of meconium stained piglets at birth with a severe staining as a consequence of hypoxia during the farrowing process. IM administration resulted in a longer period of hormone activity more piglets born alive, lesser intra-partum stillbirths with ruptured UC, and lesser fetal stress than the other routes of administration in the present study.

The use of the cardiocotograph, already used in humans for three decades proved to be an excellent tool for establishing the response dosage for oxytocin in farrowing sows. The greater number of piglets born alive which underwent bradycardia, that had severe acidosis, and a great amount of meconium staining in oxytocin-treated sows, indicated that the time of administration (at birth of the first piglet) as well as the dosage used were not optimal as a treatment regimen in the present study. It will be important in future studies to evaluate different dosages and times for oxytocin administration to determine a more desirable treatment regimen for increasing myometrial contractibility without compromising fetal welfare and neonatal survival.

Acknowledgements

Daniel Mota-Rojas is being supported by the scholarship No. 176363 from CONACYT. M. E. Trujillo, J. Martínez, A. M. Rosales, H. Sumano and M. Alonso-Spilsbury, and are being supported, as members, by the Sistema Nacional de Investigadores. The study was not supported in any form by any pharmaceutical company.

References

- Alonso-Spilsbury, A., Mota-Rojas, D., Villanueva-García, D., Martínez-Burnes, J., Orozco, H., Ramírez-Necochea, R., López M. A., Trujillo, M. E., 2005. Perinatal asphyxia pathophysiology in pig and human: a review. *Anim Reprod. Sci.*, (In press).
- Behrman, R. E., Vaughan, V.C., 1998. La fisiopatología de los líquidos corporales. En: Nelson, W.E. (Ed.), *Pediatría Interamericana*. McGraw-Hill. México pp 180-199.

- Graves, C.R., 1996. Agents that cause contraction or relaxation of the uterus. In: Gardman, J.G., Gilman, A.G., Linbird, L.E. (Eds.). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. NY, McGraw-Hill. pp. 939-949.
- James, C., George, S.S., Gaunekar, N., Seshadri, L., 2002. Management of prolonged pregnancy: a randomized trial of induction of labour and intrapartum foetal monitoring. *National Medical J. India*, 14: 270-273.
- Katzung, G.B., 2002. *Farmacología Básica y Clínica. El Manual Moderno*. México. pp. 696-697.
- Lcman, A. 1985. Stillbirths greatest cause of death. *International Pigletter* 4, 1.
- Litter, M., 1986. *Compendio de Farmacología. El Ateneo. España*. pp. 477, 481.
- Low, J.A., Pickersgill, H., Killen, H., Derrick, J.B.A., 2001. The predictor and prevention of intrapartum fetal asphyxia in term pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 184: 724-730.
- Mota, R.D., Martínez-Burnes, J., Alonso, S.M., López, M.A., Ramírez, N.R., Trujillo, O.M.E., de la Cruz, N.D., García, C.A., Gallegos, S.R., 2002a. Meconium aspiration syndrome, a common pathology between newborn infants and piglets. 17th International Pig Veterinary Society (IPVS) Congr. Proc. June 2-5. Iowa, USA. p. 300.
- Mota, R.D., Martínez-Burnes, J., Trujillo, O.M.E., Alonso-Spilsbury, M., Ramírez-Necoechea, R., López-Mayagoitia, A., 2002b. Effect of oxytocin treatment in sows on umbilical cord morphology, meconium staining, and neonatal mortality of piglets. *Am. J. Vet. Res.*, 63: 1571-1574.
- Mota-Rojas D, Martínez-Burnes J, Trujillo O.M.E, López, M.A, Rosales, T.A.M., Ramírez, N.R., Orozco, G.H., Merino, P.A., Alonso-Spilsbury, M, 2005. Uterine and fetal asphyxia monitoring in parturient sows treated with oxytocin. *Anim. Repr. Sci*, 86:131-141.
- Mucio, B., 1996. Inducción del parto. *Archiv. Ginecol. Obstet.*, 34: 1-30.
- Phaneuf, S., Rodriguez, B., Tamby, R.L., MacKenzie, I.Z., López-Bernal, A., 2000. Loss of myometrial oxytocin receptors during oxytocin-induced and oxytocin-augmented labour. *J. Reprod. Fertility*, 120: 91-97.
- Randall, G.C.B., Penny, R.H.C., 1967. Stillbirths in pigs: the possible role of anoxia. *Vet. Rec.*, 81: 359-361.
- Randall, G.C.B., 1971. The relationship of arterial blood pH and pCO₂ to the viability of the newborn piglet. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.*, 35: 141-146.
- Randall, G.C.B., 1972. Observations on parturition in the sow. II. Factors influencing stillbirth and perinatal mortality. *Vet. Rec.*, 90: 183-186.
- Rezapor, M., Bäckström, T., Ulmsten, U., 1996. Myometrial steroid concentration and oxytocin receptor density in parturient women at term. *Steroids*, 61: 338-344.
- Ruoti, A.M., 2000. *Salud Reproductiva: Obstetricia y Perinatología. Efacim-Eduana. Asunción. Cap 5*. pp. 373-387.
- Sprecher, D.J., Leman, A.D., Dziuk, P.D., Cropper, M., DeDrecker, M., 1974. Causes and control of swine stillbirths. *JAVMA*, 165: 698-701.
- Sprecher, D.J., Lcman, A.D., Carlisle, S., 1975. Effects of parasymphomimetics on porcine stillbirth. *Am. J. Vet. Res*, 36: 1331-1333.
- Schwarcz, R.L., Duverges, C.A., Día, A.G., Fescina, R.H., 1995. *Obstetricia. El Ateneo. Buenos Aires. Cap. 12*. pp. 477-487.
- Straw, B.E., Bush, E.J., Dewey, C.E., 2000. Types and doses of injectable medications given to periparturient sows. *JAVMA*, 216: 510-515.
- Svendsen, J., Bengtsson, A.C., Svendsen, L.S., 1986. Occurrence and causes of traumatic injuries in neonatal pigs. *Pig News and Info*, 7: 159-170.
- Thacker, S.B., Stroup, D., Chang, M., 2001. Continuous electronic heart rate monitoring for fetal assessment during labour. *The Cochrane Library*, 2.
- Vispo, S.N., Meana, J., Karatanasópuloz, C., Casal, J.P., Casal, J.I., 2002. Sufrimiento fetal agudo. *Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina*, 112: 21-25.
- Westgate, J.A., Bennet, L., Brabyn, C., Williams, E., Gunn, A.J., 2001. ST waveform changes during repeated umbilical cord occlusions in near-term fetal sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 184: 743-751.
- Wong, S.F., Chow, K.M., Ho, L.C., 2002. The relative risk of fetal distress in pregnancy associated with meconium-stained liquor at different gestation. *J. Obstet. Gynecol.*, 22: 594-599.
- Zaleski, H.M., Hacker, R.R., 1993. Effect of oxygen and neostigmine on stillbirth and pig viability. *J. Ani. Sci.*, 71: 298-305.
- Zeeman, G.G., Khan-Dawood, F.S., Dawood, F.Y., 1997. Oxytocin and its receptor in pregnancy and parturition: current concepts and clinical implications. *J. Obstet. Gynecol.*, 89: 873-883.

Table 1. Neonatal viability scale

Neonatal variables	Grading scale		
	0	1	2
Cardiac frequency (beats per minute)	<120	>160	Between 120 and 160
Latency at inspiration attempt	More than 1 min	Between 16 sec and 1 min	Before 15 sec
Skin color	Pale	Cyanotic	Pink
Latency at standing on feet	> 5 min	1 to 5 min	< 1 min

Modified from Zaleski and Hacker (1993).

Table 2. Mean and standard error of farrowing variables according to the three routes of oxytocin administration.

Farrowing performance	Intramuscular		Intravulvar		Intravenous	
	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	G ₅	G ₆
	Control n=50	Oxytocin n=50	Control n=50	Oxytocin n=50	Control n=50	Oxytocin n=50
Litter size	9.3 ± 0.1a	9.9 ± 0.2b	9.7 ± 0.1c	9.7 ± 0.1d	9.4 ± 0.1e	9.6 ± 0.1f
Intra-partum stillbirths (number)	0.5 ± 0.1a	0.6 ± 0.1b	0.4 ± 0.01c	0.9 ± 0.1d	0.4 ± 0.03c	0.8 ± 0.1e
Farrowing duration (min)	212.1 ± 0a	137.2 ± 9b	211.0 ± 9c	135.4 ± 3.9b	225.8 ± 3.7d	187.3 ± 8.4e
Interval between piglets (min)	23.1 ± 0.4a	13.8 ± 0.3b	21.8 ± 0.3c	13.9 ± 0.3b	24.6 ± 0.7a	19.3 ± 0.7d

Different superscripts between columns show significant differences ($p < 0.01$) between groups according to the Tukey's test. n = number of sows per treatment.

Table 3. Mean and standard error of the intrauterine monitoring according to the three routes of oxytocin administration.

Intrauterine variables	Intramuscular		Intravulvar		Intravenous	
	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	G ₅	G ₆
	Control n=50	Oxytocin n=50	Control n=50	Oxytocin n=50	Control n=50	Oxytocin n=50
Number of uterine contractions	39.5 ± 0.7a	56.7 ± 1.0b	41.4 ± 0.5c	57.1 ± 0.8b	41.6 ± 0.4c	52.5 ± 0.3b
Uterine contraction intensity (mm/Hg)	7.2 ± 0.2a	15.0 ± 0.4b	7.3 ± 0.2a	15.1 ± 0.2c	6.8 ± 0.2a	14.2 ± 0.3d
Uterine contraction duration (sec)	9.66±0.38a	16.14±0.44b	8.24±0.15c	14.92±0.46b	8.44±0.18c	15.74±0.34b

^{a,b,c,d} Different superscripts between the columns show significant differences (P<0.01) between groups according to the Tukey test.

Table 4. Administration route of oxytocin effect on intra-partum stillbirths: number according to the skin meconium stain degree.

Intra-partum stillbirths (IPS) variables	Intramuscular		Intravulvar		Intravenous	
	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	G ₅	G ₆
	Control N=50	Oxytocin n=50	Control n=50	Oxytocin n=50	Control n=50	Oxytocin n=50
Intra-partum stillbirth number	18	32*	24	46*	21	47*
IPS- lightly meconium stained	14	1*	15	2*	10	3*
IPS- moderately meconium stained	4	8	7	12	8	8
IPS- severely meconium stained	0	23*	2	32*	3	36*

* Significant statistical differences (P<0.01) to the X² test.

Table 5. Meconium non stained and stained born alive piglets: number according to skin stain degree in the different oxytocin administration routes.

Stained born alive piglets' (BAP) variables	Intramuscular		Intravulvar		Intravenous	
	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	G ₅	G ₆
	Control n=50	Oxytocin n=50	Control n=50	Oxytocin n=50	Control n=50	Oxytocin n=50
BAP-Non stained	420	416	431	393	425	383
BAP-Stained:	21	46*	24	45*	19	48*
Light	17	7	19	1	15	4
Moderate	3	6	3	6	3	7
Severe	1	33*	2	38*	1	37*

BAP: Born alive piglets.

* Significant statistical differences (P<0.05) to the X² test.

Table 6. Skin meconium stained born alive piglets' number, according to the fetal cardiac frequency grading scale in the different oxytocin administration routes.

Fetal cardiac frequency (heart-beats) grading scale	Intramuscular		Intravulvar		Intravenous	
	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	G ₅	G ₆
	Control N=50	Oxytocin n=50	Control N=50	Oxytocin n=50	Control n=50	Oxytocin n=50
< 120/min = 0	1	31*	2	28*	3	33*
> 160/min = 1	2	11	4	12*	6	11
Between 120 and 160 = 2	18	4*	18	5*	10	4*

* Significant statistical differences (P<0.01) to the X² test.

Table 7. Skin meconium stained born alive piglets' number, according to the latency standing on foot, the gasping attempt latency, and skin color grading scale for the three routes of oxytocin administration.

Latency (minutes) to standing on foot grading scale	Intramuscular		Intravulvar		Intravenous	
	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	G ₅	G ₆
	Control n=50	Oxytocin n=50	Control n=50	Oxytocin N=50	Control n=50	Oxytocin n=50
More than 5 = 0	2	29*	2	31*	2	33*
1 a 5 = 1	7	11	7	10	5	10
< a 1 = 2	12	6	15	4	12	5
Inspiration attempt latency grading scale						
More than 1 min = 0	1	25*	2	27*	2	32*
Between 15 sec and 1 min = 1	6	12*	9	11	4	13*
Before 15 sec = 2	14	9	13	7	13	3*
Born alive piglets' skin color grading scale						
Pale = 0	2	27*	4	21*	2	12*
Cyanotic = 1	5	17*	11	23*	6	32*
Pink = 2	14	2*	9	1*	11	4*

* Significant statistical differences (P<0.01) to the x² test.

Table 8. Mean and standard error of pH values and umbilical cord damages of meconium stained and non-stained born alive piglets, according to the three routes of oxytocin administration.

Stained born alive piglets pH values and umbilical cord morphology	Intramuscular		Intravulvar		Intravenous	
	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	G ₅	G ₆
	Control n=21	Oxytocin n=46	Control n=24	Oxytocin n=45	Control n=19	Oxytocin n=48
pH	7.50±0.09a	7.30±0.07b	7.21±0.05b	7.23±0.06b	7.22±0.1b	7.23±0.12b
Adhered umbilical cord	0.86±0.03a	0.37±0.05b	0.79±0.06a	0.11±0.01b	0.68±0.08a	0.10±0.003b
Broken umbilical cord	0.14±0.01a	0.63±0.07b	0.21±0.02a	0.89±0.05b	0.32±0.03a	0.90±0.09b
Non-stained born alive piglet pH values and umbilical cord morphology						
pH	7.46±0.06a	7.43±0.07a	7.44±0.09a	7.39±0.03b	7.42±0.1a	7.36±0.04c
Adhered umbilical cord	0.90±0.08a	0.86±0.1a	0.90±0.09a	0.78±0.04b	0.91±0.08a	0.77±0.05b
Ruptured umbilical cord	0.097±0.01a	0.14±0.02b	0.093±0.01a	0.22±0.03b	0.091±0.005a	0.23±0.06b

** Different literals between columns express significant differences (p<0.01) between groups according to Tukey's test.

PREMIOS OTORGADOS

- 1) Mota-Rojas, D.; Trujillo-Ortega, M.E.; Martínez-Burnes, J.; Ramírez-Necoechea, R.; Orozco, G.O.H; Alonso-Spilsbury, M. 2004. Efecto de la vía de administración de oxitocina en cerdas al parto y su efecto sobre la dinámica uterina y asfixia perinatal. **Mención Honorífica** otorgada por el Comité Científico del Área de Reproducción de la Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Cerdos (AMVEC). Julio 2004, Mazatlán, Sinaloa.

- 2) Mota-Rojas, D.; Villanueva-García, D.; Alonso-Spilsbury, M.; Martínez-Burnes, J.; Ramírez-Necoechea, R.; Trujillo-Ortega, M.E.; Nava-Ocampo, A.A. 2005. Determinación de la dosis óptima de oxitocina en cerdas al parto, a través de la dinámica uterina y asfixia perinatal. **Mención Especial del Premio INFARVET-CONACYT 2004**. "Dr. Alfredo Tellez Giron Rode" en Investigación Básica. Abril 2005, México D.F.

ASOCIACION MEXICANA DE VETERINARIOS ESPECIALISTAS EN CERDOS



*Otorga el Reconocimiento
a:*

D. Mota, M.E. Trujillo, J. Martínez, R. Ramírez, H. Orozco
M. Alonso

*Por haber obtenido mención honorífica en el área de Reproducción
en presentación oral.*

MVZ LUIS FERNANDO MORALES SANTINI

PRESIDENTE DE AMVEC

Mazatlán, Sin. 31 de Julio

**Premio
INFARVET-CONACYT**



Dr. Alfredo Téllez Girón Rode

**OTORGAN LA PRESENTE MENCIÓN
PREMIO INFARVET-CONACYT
"DR. ALFREDO TÉLLEZ GIRÓN
en Investigación Básica**

A

Dr. Daniel Mota R

M.D. Dina Villanueva García, PhD. María Al
PhD Julio Martínez Burnes, PhD. Ramiro Ran
Dra. Ma. Elena Trujillo Ortega y Dr. Alejandr

POR EL TRABAJO:

"Determinación de la dosis óptima de oxitocina
a través de la dinámica uterina y asfixia

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Arturo Bravo Valdés'.

Lic. Arturo Bravo Valdés
PRESIDENTE DE INFARVET

Ing. Pa
PR