



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY



Facultad de Veterinaria  
Universidad de la República  
Uruguay

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA**

**FACULTAD DE VETERINARIA**

**Programa de Posgrados**

**EFFECTO DE LOS CAMBIOS METABÓLICOS PRODUCIDOS  
EN OVEJAS CON TOXEMIA DE LA GESTACIÓN  
SUBCLINICA AL PARTO SOBRE VARIABLES  
DETERMINANTES DE LA SOBREVIDA DE SUS CORDEROS**

**Mayra Cecilia Abreu Palermo**

**TESIS DE MAESTRÍA EN SALUD ANIMAL**

**URUGUAY**

**2020**



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY



Facultad de Veterinaria  
Universidad de la República  
Uruguay

## Programa de Posgrados

# EFFECTO DE LOS CAMBIOS METABÓLICOS PRODUCIDOS EN OVEJAS CON TOXEMIA DE LA GESTACIÓN SUBCLINICA AL PARTO SOBRE VARIABLES DETERMINANTES DE LA SOBREVIDA DE SUS CORDEROS

**Mayra Cecilia Abreu Palermo**

---

Luis Cal Pereyra  
DMTV PhD  
Director de Tesis

---

Andrés Gil Rodríguez  
DMTV PhD  
Co-Director de Tesis

---

Alejandro Benech Gulla  
DMTV PhD  
Co-Director de Tesis

**2020**

INTEGRACIÓN DEL TRIBUNAL DE  
DEFENSA DE TESIS

**2020**



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY



Facultad de Veterinaria  
Universidad de la República  
Uruguay

Programa de Posgrados

## ACTA DE EXAMEN

**CURSO:** Defensa de Tesis de Maestría

**LUGAR Y FECHA DE LA DEFENSA:** Salón Nuevo Plan, Facultad de Veterinaria, UdelaR,  
martes 20 de octubre de 2020

**Tribunal:** Dra. Ana Meikle (Presidente), Dr. José M. Verdes, Dra. Karina Neimaur

CI ESTUDIANTE	NOMBRE	CALIFICACIÓN	NOTA
4.389.982-2	ABREU PALERMO, Mayra Cecilia	S S S	12

PRESENTADOS	NO PRESENTADOS	APROBADOS	APLAZADOS	INSCRIPTOS
1	0	1	0	1

### TRIBUNAL

Dra. Ana Meikle (Presidente)

Dr. José M. Verdes

Dra. Karina Neimaur

### FIRMA

**NOTA:** Las calificaciones de aprobación de la Tesis de Maestría pueden ser:  
B.B.B. - 6 , o S.S.S. - 12

## AGRADECIMIENTOS

“El conocimiento es luz y el amor su calor”

Rudolf Steiner

Nada en el Mundo se logra individualmente, es por ello que debo agradecerles a todos los que colaboraron directa o indirectamente en la realización y escritura de este trabajo.

A las primeras personas que me brindan calor y amor todos los días, mi hija María Emilia y mi compañero de ruta, Sebastián, por el tiempo que les robé para poder realizar este trabajo, no es fácil encontrar el equilibrio entre la vida familiar y profesional, situación que día a día se aprende a equilibrar.

A mi madre Matilde, mi padre Edgardo, mis hermanos Viviana y Jean Pablo, mis sobrinos Benjamín y Valentín y a mis cuñad@s, por el tiempo que me obsequiaron en el cuidado de mi hija para que yo pudiera dedicarme a la profesión y sobre todo a mi abuela, Nonna que, mediante su tenacidad italiana ancla a toda la familia.

A mis suegros, Cecilia y Cristóbal y a mi cuñada Vero, por regalarnos sus tardes para cuidar a Emilia cuando Sebastián y yo trabajamos.

Al Tutor de tutores, Dr. Luis Cal, por la dedicación, la confianza, y el cariño puesto en cada detalle de este trabajo, por ser un excelente tutor, compañero, y sobre todo generoso, permitiendo que camine a la par en el Mundo de la investigación, profesional y docente.

A mis co-tutores, Dr. Alejandro Benech, por ser tan minuciosos a la hora de corregir y por acompañar con alegría esta tarea. Al Dr. Andrés Gil, por facilitarme el programa estadístico y por motivarme a incursionar en él.

A la directora del campo experimental N° 2 de Libertad, Elena De Torres y a Gustavo Cazard que siempre está dispuesto a trabajar con humildad y confianza, a la querida Lula, la perra de trabajo, que sin ella el manejo de la majada no hubiera sido el mismo ¡Te extrañamos!

A la ANII (Agencia Nacional de Investigación e Innovación) por haber creído en este proyecto y por haberme brindado una beca de Maestría.

A la CSIC (Comisión Sectorial de Investigación Científica) por la financiación del proyecto de investigación.

A mi amigo José Payque, que tiene el poder de hacer que todas las conexiones fluyan, que ninguna información se pierda, y que siempre está para salvarte de la ignorancia informática.

A mi compañero de Tesis, Pablo Rodríguez por la dedicación, compromiso y solidaridad en el trabajo de campo y por el esmero en el manejo de las muestras y de los datos.

A los tesistas de grado y pasantes de la “Pasantía de manejo de ovinos” que trabajaron con mucha tenacidad, entusiasmo y proactividad en el campo, estando atentos a no perder ningún dato, comprometidos con el proyecto. Hermosas personas, deseo que la vida nos siga encontrando.

A un ángel que, sin saberlo, con los minutos que me regaló, me iluminó enormemente en este trabajo, Dra. Karina Neimaur.

A mi amigo, Dr. Hugo Ochs, quien me inició en el mundo de la investigación y me alentó a ser docente, quien me remarcó la importancia de trabajar en equipo, ¡lo beneficioso que es estar en un buen clima laboral y ¡lo importante que es mantenerlo!

A mi primer maestro, Dr. Carlos Nemetchek, por haberme dedicado tiempo y por abrirme las puertas a la docencia desde los inicios de mi carrera y que aún sigue alentándome con cariño.

Muy especialmente al doble Doc. José Pedro Pacheco, que desde el cielo me sigue guiando en el camino de la profesión, con su conocimiento y humildad lo recuerdo con cariño, todos los días. Donde quieras que estés ¡Muchas gracias!

A mi gran amiga Sofía, que me regaló el know how de escribir un trabajo académico y por sus ricos mates en los cortes entre paper y paper, por ayudarme en las traducciones y por estar dispuesta en todo. A Valentina Perini, por las revisiones del inglés, por estar siempre que la necesito.

A mis amigas de siempre, Irene y las Cecis (Villamarín y Russi) que me acompañan y alientan en el camino, y a las que se fueron sumando, Fiorella Scaglione, Inés Cantou y Florencia Espel.

A mis compañeros de trabajo, Dres. José Manuel Verdes, Kanji Yamasaki, Belén Varela, Camila Larrañaga, Victoria, Victoria Machín, Emilia Rossini y a los queridos honorarios Dra. Elena Landoni, Dra. Gimena Feijó, Alex Denis, y Alexis,

por regalarme parte de su tiempo y trabajo para que pudiera terminar con esta tesis.

A Alejandra, Julia y las demás funcionarias de Biblioteca, que me proporcionaron y facilitaron los artículos que no podía encontrar, por su gran disposición, fuera día de semana o fin de semana, ellas siempre al pendiente, ¡Muchas gracias!

A todas aquellas personas que no nombré pero que de alguna forma me ayudaron ¡Muchas, muchas gracias!

“Soy solo una parte de todo aquello que he encontrado en mi camino”

Alfred Tennyson

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN.....	8
2. SUMMARY .....	10
3. INTRODUCCIÓN .....	12
4. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS .....	17
4.1 TOXEMIA DE LA GESTACIÓN .....	17
4.1.1 Etiología .....	17
4.1.2 Epidemiología .....	19
4.1.3 Patogenia.....	20
4.1.4 TOXEMIA DE LA GESTACIÓN CLÍNICA.....	26
4.1.4.1 Manifestación de signos clínicos.....	26
4.1.4.2 Afecciones reproductivas ocasionadas por la toxemia de la gestación.....	28
4.1.4.3 Corderos nacidos de madres con toxemia de la gestación Clínica .....	29
4.1.5 TOXEMIA DE LA GESTACIÓN SUBCLÍNICA.....	29
4.1.6 DIAGNÓSTICO DE TOXEMIA CLÍNICA Y SUBCLÍNICA.....	30
4.2 PLACENTA OVINA Y PASAJE DE METABOLITOS.....	33
4.2.1 Clasificación anatómica de la placenta en el ovino:.....	33
4.2.2 Clasificación histológica de la placenta: .....	33
4.2.3 Pasaje de metabolitos hacia la placenta .....	34
4.3 EL PARTO OVINO .....	36
4.3.1 Etapas del parto .....	37
4.3.1.1 Primera etapa: Dilatación.....	37
4.3.1.2 Segunda etapa: Expulsión del feto .....	38
4.3.1.3 Tercera etapa: expulsión de placenta o secundinización .....	38
4.3.2 TIPOS DE PARTO .....	39
4.4 MORTALIDAD DE CORDEROS .....	39
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	44
6. HIPÓTESIS:.....	45
7. OBJETIVOS.....	45

10.1 OBJETIVOS GENERALES:.....	45
10.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	45
8. MATERIALES Y MÉTODOS.....	46
8.1 DISEÑO EXPERIMENTAL.....	46
8.1.1 Animales y tratamientos .....	46
8.1.2 Determinaciones en las ovejas.....	48
8.1.2.1 Determinaciones séricas.....	48
8.1.2.2 Determinaciones reproductivas.....	49
8.1.3 Determinaciones en los corderos .....	50
8.1.3.1 Determinaciones séricas.....	50
8.1.3.2 Evaluación del comportamiento .....	50
8.1.3.3 Temperatura rectal .....	50
8.1.3.3 Peso corporal .....	51
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	52
10. RESULTADOS .....	53
10.1 PARÁMETROS DEL METABOLISMO ENERGÉTICO EN OVEJAS PREVIO AL PARTO.....	53
10.2 PARÁMETROS DEL METABOLISMO ENERGÉTICO EN OVEJAS LUEGO DEL PARTO .....	58
10.3 VALORES DE LOS PARÁMETROS REPRODUCTIVOS Y DEL METABOLISMO ENERGÉTICO EN OVEJAS POST PARTO .....	61
10.3.1 Duración de la gestación.....	62
10.3.2 Tipo, duración del parto y tiempo de expulsión de placenta .....	62
10.4 RESULTADOS REGISTRADOS EN CORDEROS .....	64
10.4.1 Metabolitos en corderos .....	64
10.4.3 Comportamiento de los corderos .....	67
10.4.4 Temperatura en corderos .....	68
10.4.5 Peso de corderos .....	69
10.4.5.1 Ganancia relativa de peso de corderos.....	71
11. DISCUSIÓN .....	72
11.1 PARÁMETROS DEL METABOLISMO ENERGÉTICO EN OVEJAS PREVIO AL PARTO .....	72
11.2 PARÁMETROS DEL METABOLISMO ENERGÉTICO EN OVEJAS LUEGO DEL PARTO .....	76
11.3 DURACIÓN DE LA GESTACIÓN.....	78

11.4 TIPO DE PARTO EN LAS OVEJAS.....	79
11.5 DURACIÓN DEL PARTO .....	80
11.6 TIEMPO DE EXPULSIÓN DE LA PLACENTA .....	80
11.6 PARÁMETROS DEL METABOLISMO ENERGÉTICO EN CORDEROS .....	81
11.8 TEMPERATURA DE CORDEROS EN LAS PRIMERAS 72 HORAS DE VIDA.....	85
11.9 PESO DE CORDEROS DURANTE LAS PRIMERAS 72 HORAS DE VIDA .....	85
11.10 GANANCIA DE PESO RELATIVA EN CORDEROS A LAS 72 HORAS DE VIDA .....	86
12. CONCLUSIONES.....	88
13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	89

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

	Página
Tabla 1. Valor nutricional de Pastura de campo natural y fardo de alfalfa.....	47
Tabla 2. Glicemia y Betahidroxibutirato en ovejas preparto sometidas a restricción alimentaria y alimentadas a campo natural.....	55
Tabla 3. Valores de Glicemia y Betahidroxibutirato en ovejas posparto.....	58
Tabla 4. Parámetros reproductivos medidos en ovejas. Duración del parto y tiempo de expulsión de placenta según el tipo de parto.....	61
Tabla 5. Glicemia y betahidroxibutirato en corderos.....	64
Tabla 6. Comportamiento de los corderos luego del parto.....	67
Tabla 7. Evolución de la temperatura en corderos.....	68
Tabla 8. Evolución del peso de corderos nacidos únicos y mellizos.....	69
Tabla 9. Ganancia relativa de peso de los corderos.....	71
Figura 1. Evolución de la glicemia en ovejas sometidas a restricción alimentaria pre parto y alimentadas a campo natural.....	56
Figura 2. Evolución del Betahidroxibutirato en ovejas sometidas a restricción alimentaria pre parto y alimentadas a campo natural.....	57
Figura 3. Evolución de la glicemia en ovejas posparto.....	60
Figura 4. Evolución del Betahidroxibutirato en ovejas posparto.....	60
Figura 5. Evolución de la glicemia en corderos.....	66
Figura 6. Evolución de peso de corderos.....	70

## 1. RESUMEN

La toxemia de la gestación subclínica es caracterizada por hipoglicemia e hipercetonemia en ausencia de signos clínicos. La misma tiene una incidencia mayor al 20% y gran importancia económica. Los corderos necesitan pararse y mamar rápidamente luego del parto para lograr una máxima supervivencia, la cual podría verse afectada por los cambios metabólicos producidos en ovejas con toxemia de la gestación subclínica. Los objetivos de este trabajo fueron, estudiar el efecto de la toxemia de la gestación subclínica inducida al parto, sobre parámetros metabólicos y reproductivos en ovejas gestando fetos únicos y mellizos, evaluando la influencia de estos, sobre la concentración de diferentes metabolitos en sus corderos durante las primeras 72 horas de vida; y determinar la incidencia de cambios en los metabolitos séricos de los corderos, sobre parámetros determinantes del vigor al nacimiento, así como, durante las primeras 72 horas de vida. Cincuenta y una ovejas Corriedale adultas, con fecha de gestación conocida y alimentadas en campo natural fueron divididas al azar al día 145 de la gestación en cuatro grupos. Los grupos A (n=13, gestando un cordero) y C (n=12, gestando mellizos) continuaron alimentándose. Los grupos B (n= 15, gestando un cordero) y D (n=11 gestando mellizos) fueron sometidos a una restricción de alimentos del 75% hasta que la glicemia alcanzó valores que definen la toxemia de la gestación subclínica. Se determinó en todas las ovejas glicemia y  $\beta$ -hidroxibutirato (BOHB) desde el día 145 de la gestación hasta las 72 horas posparto. Asimismo, se registró la duración de la gestación, el tipo de parto (eutócico/distócico), el largo del parto y el tiempo de expulsión de la placenta. En los corderos se determinó glicemia, BOHB, peso y temperatura corporal dentro de la primera hora de nacidos, así como a las 24, 48 y 72 horas de vida. Se registraron en todos los corderos inmediatamente luego del parto, los tiempos parto-primera estación y parto-primera succión. Se calculó, además, la ganancia de peso relativa a las 72 horas. Se concluyó que la toxemia de la gestación subclínica inducida por restricción de alimentos al final de la gestación produce una disminución de la glicemia y un aumento de los cuerpos cetónicos (CC), los cuales regresan a valores normales luego del parto. Los cambios metabólicos registrados antes del parto no alteraron el largo de la gestación, no aumentaron el porcentaje de partos

distócicos, así como tampoco influyeron en el largo del parto, ni en el tiempo de expulsión de la placenta. La disminución de la concentración de glicemia y el aumento de los CC en las madres sometidas a restricción, ocasionó una disminución de la glicemia de sus corderos en la primera hora de vida, sin embargo esta situación no provocó un aumento de los CC en los mismos. Los cambios metabólicos provocados por la toxemia de la gestación subclínica al momento del parto, no presentaron efectos negativos en el vigor de los corderos al nacimiento, al no verse afectados el peso, temperatura, ni el tiempo que tardaron en pararse y mamar. Sin embargo, los cambios metabólicos mencionados, afectaron de forma negativa la ganancia relativa de peso, en el período crítico de las primeras 72 horas de vida de los corderos.

## 2. SUMMARY

Subclinical pregnancy toxemia is characterized by hypoglycemia and hyperketonemia in the absence of clinical signs. It has a greater incidence than 20% and great economic importance. Lambs need to stand up and suckle rapidly after parturition to achieve maximum survival, which may be affected by metabolic changes in ewes with subclinical pregnancy toxemia. The objectives of this work were to study the effect of subclinical pregnancy toxemia induced at parturition on metabolic and reproductive parameters in ewes carrying single fetuses and twins, evaluating the influence of these, on the concentration of different metabolites in their lambs during the first 72 hours of life, and to determine the incidence of changes in serum metabolites on vigor determining parameters of lambs at birth, as well as during the first 72 hours of life. Fifty-one adult Corriedale ewes, with known gestation date and fed in the wild, were randomly divided at day 145 of gestation into four groups. Group A (n = 13, carrying single lamb) and C (n = 12, carrying twins) continued to feed. Groups B (n = 15, carrying single lamb) and D (n = 11 carrying twins) were subjected to a 75% food restriction until glycemia reached the values that define subclinical pregnancy toxemia. Glycemia and BOHB were determined in all ewes from day 145 of gestation to 72 hours postpartum. Likewise, the duration of gestation, type of lambing (eutocic/dystocic), lambing length and placental expulsion time were recorded. Glycemia, BOHB, body weight and body temperature were determined in lambs, within the first hour of birth, as well as at 24, 48 and 72 hours of life. Times of lambing-first station and lambing-first sucking were recorded in all lambs immediately after parturition. Relative body weight gain at 72 hours was also calculated. It was concluded that food restriction-induced subclinical pregnancy toxemia at the end of gestation produces a decrease in glycemia and an increase in ketone bodies, which return to normal values after lambing. The metabolic changes recorded before delivery did not alter the duration of gestation, did not increase the percentage of dystocic lambings, nor did they influence the lambing length, or the placental expulsion time. The decrease in glycemia concentration and the increase in serum ketone bodies in mothers subjected to food restriction caused a decrease in the glycemia of their lambs in the first hour of life, however

this situation did not cause an increase in serum ketone bodies in lambs. The metabolic changes caused by subclinical pregnancy toxemia at lambing did not present negative effects on the vigor of the lambs at birth, as body weight, body temperature, and the time it took lambs to stand up and suckle were not affected. However, said metabolic changes negatively affected relative weight gain in the critical period of the first 72 hours of life of lambs.

### 3. INTRODUCCIÓN

La ganadería y la agricultura se han desarrollado en nuestro país gracias a su rica dotación ecológica, transformándose en ejes centrales de la economía nacional, y dentro de esta, la producción ovina durante décadas se ha comportado como uno de los principales baluartes de la economía uruguaya (Lapitz et al., 2004).

Actualmente la producción ovina es responsable directa del aporte de un 20% del producto bruto agropecuario y representa el 4% de las exportaciones del Uruguay (0.9% para la carne ovina y 3.1% de lana). La carne ovina representó 42 mil toneladas, y la producción de lana fue de 25.5 mil toneladas en el año 2018 (DIEA, 2019).

Según el anuario estadístico agropecuario, la región ganadera dedicada a la producción ovina, ocupa una superficie de 507 mil ha, región que se ha reducido en un 65% comparada a la superficie ocupada en el año 2000 (DIEA, 2019).

A partir del año 2004, la producción ovina comenzó a experimentar importantes cambios que representaron nuevos desafíos para este sector en el país. Existiendo nuevas propuestas y alternativas de producción, como corderos pesados y lanas finas, las cuales ampliaron las posibilidades de inversión dentro del sector (Cardelino, 2004; Salgado, 2004).

La producción de carne de cordero, ha logrado consolidarse como una alternativa productiva (Ganzábal et al., 2003), constituyéndose en el principal ingreso de los sistemas de producción intensivos y semi-extensivos (Ganzábal et al., 2012).

El incremento internacional de precios y mercados para lana y carne ovina brindan ventajosas perspectivas para el sector ovino nacional, expresándose en una buena recuperación de su rentabilidad. En este sentido, Uruguay creó el modelo de compartimento ovino, que representa un innovador procedimiento para la habilitación de establecimientos de alta bioseguridad sanitaria para producción de carne ovina, según la normativa de la Organización Mundial de Sanidad Animal, especialmente para colocar carne con hueso en mercados más exigentes, como Estados Unidos (Uruguay Presidencia, 2019).

La expectativa es que el ingreso a dicho país, facilite la apertura de otros mercados de alto valor: Canadá, México, la Unión Europea (UE) e Israel como las principales metas por venir (Blasina y Asociados, 2017).

Sin embargo, persisten aún graves problemas productivos que parecen haberse agudizado en los últimos años, como la baja eficiencia reproductiva y los elevados índices de mortandad ovina, los cuales constituyen unas de las principales restricciones productivas (Salgado, 2004). Los bajos índices de destete de corderos logrados, fueron en parte responsables de la drástica reducción del Censo Ovino Nacional, contando el país actualmente con 6.4 millones de ovinos (DIEA, 2019).

Son numerosos los temas a considerar, pero sin dudas uno de los aspectos a tener en cuenta, es evitar la mortalidad de las madres, así como lograr un alto número de corderos destetados por oveja cubierta, lo que constituye uno de los objetivos básicos de toda explotación ovina. Una causa importante de muerte de ovejas en nuestro país es sin dudas la Toxemia de la Gestación (Cal Pereyra et al., 2012; Cal Pereyra, 2007).

La Toxemia de la Gestación es un trastorno metabólico que afecta a las ovejas preñadas durante el último tercio de la gestación, especialmente en las últimas seis semanas, como consecuencia de la incapacidad del organismo para mantener la homeostasis energética al enfrentarse, en esta etapa, a un balance energético negativo (Harmeyer y Schlumbohm, 2006; West, 1996). Si bien en otros países se la describe como una enfermedad asociada con gestaciones múltiples (Van Saun, 2000; Henze et al., 1998; Andrews, 1997), en Uruguay esta patología se puede presentar en ovejas con gestaciones simples, principalmente en inviernos rigurosos con grandes carencias nutricionales (Cal Pereyra et al., 2012; Cal Pereyra, 2007).

La causa determinante de esta patología es una alteración del metabolismo energético, siendo esta enfermedad esencialmente una forma severa de cetosis, caracterizada por una baja circulación de glucosa en sangre y altos niveles de CC circulantes (Kasimanickam, 2016; Raoofi et al., 2015; Sorondo y Cirio, 2011; Rook, 2000; Andrews, 1997). Esto último se produce por una excesiva síntesis de cuerpos cetónicos y una disminución en su utilización (Sigurdsson, 1988). En ovejas en ayuno, el  $\beta$ -hidroxibutirato (BOHB)

representa entre el 70 y el 90% del total de cuerpos cetónicos que son producidos por el hígado (Brockman y Laarveld, 1985).

Muchos tejidos periféricos tales como el corazón, el músculo esquelético, los riñones, los tejidos uterinos no fetales y la glándula mamaria pueden obtener una importante cantidad de energía al oxidar los CC (Heitmann et al., 1987; Michaux et al., 1981). El cerebro y los tejidos fetales no son capaces de utilizar los CC como fuente de energía (Heitmann et al., 1987). Los cuerpos cetónicos se eliminan por múltiples vías; gracias al pequeño tamaño de las moléculas, a su solubilidad, a que son volátiles y muy difusibles, razones por las cual pueden ser eliminados por vía pulmonar; además de ser eliminadas por orina y por leche (Michaux et al., 1981).

El aumento de los cuerpos cetónicos en sangre, los cuales se comportan como ácidos fuertes (pKa 4), conduce a una acidosis metabólica. Asimismo, el paso de estos CC ionizados a la orina promueve la eliminación de ciertos cationes ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ), con lo que determina una expoliación electrolítica, produciendo deshidratación (González et al., 2000). El acetoacetato tiene un efecto directo sobre cerebro, provocando una disminución en el consumo cerebral de  $\text{O}_2$  y síntomas neurológicos (Marteniuk y Herdt, 1988; Bonino et al., 1987; Michaux et al., 1981). Otra causa que provoca signos nerviosos, probablemente sea la encefalopatía hipoglicémica (Radostits et al., 2002).

Se ha demostrado en humanos y en ratas que tanto la glucosa como los CC (en especial el BOHB, que es el producido en mayor cantidad y atraviesa la barrera placentaria) actúan sinérgicamente para producir retraso del crecimiento e inducir malformaciones, lo cual se acompaña de hipoxia, acidosis metabólica y aumento de las muertes perinatales (Polanco Ponce et al., 2005).

Las ovejas afectadas de toxemia de la gestación que se recuperan, a menudo paren un cordero muerto o pequeño y débil, que muere a los pocos días de nacer. Estas madres generalmente producen poca leche, sus corderos son susceptibles a la hipotermia y diarreas, y la mortalidad postparto suele ser alta (Andrews, 1997; West, 1996).

Cal Pereyra (2007) demuestra que el ayuno a partir del día 130 de gestación durante un máximo de seis días permite reproducir un cuadro clínico de toxemia de la gestación en ovejas Corriedale que portan un solo feto. Demostrando,

asimismo, que el ayuno provoca una rápida movilización de triacilglicéridos (TAG) desde el tejido adiposo, lo que se vio reflejado en el rápido ascenso de los valores de los ácidos grasos no esterificados (NEFA), representando el cambio sanguíneo más precoz en las ovejas sometidas a ayuno (Cal Pereyra, 2007). Varios autores proponen que el diagnóstico de toxemia de la gestación clínica se realiza cuando la concentración de BOHB sérico está por encima de los 3,0 mmol/l, aunque comúnmente supera los 5,0 mmol/L (Andrews, 1997; West, 1996; Scott, 1995).

Se ha demostrado que la evaluación de la glicemia, el BOHB y el cortisol sérico permiten delimitar y diagnosticar la toxemia de la gestación subclínica (Cal Pereyra et al., 2015), teniendo en cuenta para ello la definición de cetosis subclínica realizada por Duffield (2000): “la cetosis subclínica es caracterizada por la presencia de un excesivo nivel de cuerpos cetónicos circulando en ausencia de signos clínicos de cetosis”. El diagnóstico subclínico es de fundamental importancia, pues como proponen Rook (2000) y Marteniuk y Herdt (1988) la aparición de los primeros casos clínicos de Toxemia de la gestación, refleja la existencia de un importante problema metabólico en el resto de la majada. La enfermedad subclínica puede ser diagnosticada cuando la glicemia alcanza valores de  $28,62 \pm 4,33$  mg/dl, presentando en ese momento una tasa de BOHB en sangre de  $2,26 \pm 1,03$  mmol/l., alcanzándose estos valores a partir de las 48 horas de comenzado el ayuno (Cal Pereyra et al., 2015).

En la mayoría de los países donde se explota el ganado ovino las pérdidas de corderos al destete se sitúan entre un 15 y 20% de los corderos nacidos (Dwyer y Morgan, 2006; Corner et al., 2005). Estas muertes se producen fundamentalmente durante o inmediatamente después del parto, y principalmente en las primeras 72 horas de vida, citándose como principales causas la inanición y la exposición al frío (Mari, 1987). Inmediatamente después del parto el cordero es sometido a la acción directa del medio ambiente, y debe poner en funcionamiento sus mecanismos de termorregulación. La pérdida de calor puede ser debida a la evaporación de los líquidos fetales, la lluvia, la temperatura exterior y a las corrientes de aire, siendo los corderos más livianos

los que mayor cantidad de calor pierden, ya que tienen mayor relación área/peso corporal (Stephenson et al., 2001).

La generación de calor se produce fundamentalmente por dos vías, una física dependiente de las contracciones musculares debidas a los escalofríos que son responsables de aproximadamente el 55% del calor total producido y para lo cual se requiere glucosa y una segunda bioquímica, gracias a la combustión de la grasa parda, la cual proporciona el restante 45% del calor (Encinas et al., 2004, Clarke y Symonds, 1998). Los valores de glicemia de los corderos al parto, se relacionan con la concentración de glucosa sérica disponible en los últimos días de gestación de sus madres (Cal Pereyra et al., 2011).

Pararse y mamar lo más pronto posible luego del nacimiento, es de vital importancia para facilitar la ingestión de calostro, única fuente de inmunoglobulinas y energía, lo que asegura una máxima supervivencia neonatal, particularmente en sistemas de producción extensiva (O`Connor y Lawrence, 1992). Este comportamiento de los corderos, podría verse afectado por los cambios metabólicos producidos en ovejas con Toxemia de la gestación subclínica.

## **4. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS**

### **4.1 TOXEMIA DE LA GESTACIÓN**

La toxemia de la gestación, es una enfermedad bien conocida y altamente reportada, presenta varias sinonimias, entre ellas se destaca, cetosis ovina, enfermedad de los mellizos, enfermedad del hígado blanco (Cal Pereyra et al., 2012; Santos et al., 2011; Brozos et al., 2011; Moghaddam y Hassanpour, 2008; Rook, 2000).

#### **4.1.1 Etiología**

Es una patología metabólica, de origen multifactorial que se caracteriza por un disturbio en la homeostasis glucémica, caracterizada por hipoglicemia, hipercetonemia y cetonuria, producidas por excesiva movilización de lípidos, producto de un balance energético negativo (Sakha, 2016; Cal Pereyra et al., 2011; Brozos et al., 2011; Santos et al., 2011; Schlumbohm y Harmeyer, 2008; Moghaddam y Hassanpour, 2008; Lacetera et al., 2001; Rook, 2000; Andrews et al., 1996). La toxemia de la gestación se produce mayormente en pequeños rumiantes: ovinos y caprinos (Schlumbohm y Harmeyer, 2008; Rook, 2000).

Se reporta que su ocurrencia es en el último tercio de la gestación (Ratanapob et al., 2019; Moallem et al., 2016; Barbagianni et al., 2015a, El-Far et al., 2010), siendo el factor más importante para su desarrollo, la disminución del plano nutricional en las madres (Constable et al., 2017). Algunos autores proponen que, ocurre más precisamente en las últimas seis semanas de gestación (Cal Pereyra et al., 2012; Moghaddam y Hassanpour, 2008; Rook, 2000, Andrews et al., 1996), sin embargo otros autores mencionan que se produce más precisamente en el último mes de preñez (Constable et al., 2017; Rook, 2000); o en las últimas tres semanas previo al parto (Brozos et al., 2011; Schlumbohm y Harmeyer, 2008), presentando una incidencia máxima en las 2 últimas semanas previo al parto (Constable et al., 2017).

La principal causa es el gran incremento en la demanda energética por parte de/l feto/s en este período ya que alcanzan entre un 70 a 85% del peso que tendrán

al nacer (Ratanapob et al., 2019), demanda que excede al suministro materno, debido a la inhabilidad de las ovejas para satisfacer dichas demandas (Santos et al., 2011; El-Far et al., 2010; Schlumbohm y Harmeyer, 2008, Rook, 2000). En el último trimestre entre el 33-36% de la glucosa circulante de la oveja se dirige a la unidad feto-placentaria (Moallem et al., 2016), al mismo tiempo de que ocurre una disminución de la disponibilidad de nutrientes en la madre (Constable et al., 2017; Barbagianni et al., 2015a),

La toxemia de la preñez clínica se clasifica de acuerdo al manejo nutricional, ya que este es crítico para su control y prevención. Autores como Constable et al. (2017), Brozos et al. (2011); Rook (2000), Lacetera et al. (2001) y Andrews et al. (1996) lo clasifican de la siguiente forma:

1. Toxemia de la gestación primaria: Es la más común, resulta de la disminución en el plano nutricional, en la mitad última de la gestación. Puede estar exacerbado por un corto período de restricción de alimento asociado al manejo del establecimiento en dicho período de la gestación (por ejemplo, esquila, cambios de temperaturas, lluvias intensas). En ovejas en pastoreo, ocurre por disminución en el plano nutricional asociado a pasturas inadecuadas, pudiendo ocurrir a su vez en el período de nacimiento de corderos, donde el verdeo es insuficiente ya que proviene del remanente del otoño e invierno. Otras veces ocurre al ser cambiadas de potreros en el último mes de gestación, con el objetivo de mejorar la alimentación, pero si no están acostumbradas se reducirá la ingesta de energía metabolizable.

2. Toxemia de la gestación de la oveja gorda: Sucede sin un factor estresante específico en las ovejas que están muy bien alimentadas, y se encuentran en una condición de exceso de grasa en la gestación tardía. Las ovejas gordas tienen una menor ingesta de alimentos al final de la gestación cuando el volumen del rumen se reduce por la presión de la grasa intraabdominal y por el feto en desarrollo. Esto puede ocurrir especialmente cuando son alimentadas con ensilaje o cultivos de raíces que presentan alto contenido de agua.

3. Toxemia de la gestación por privación de alimento: Acontece en ovejas excesivamente delgadas. Es relativamente poco común, pero ocurre en sistemas de pastoreo extensivos donde hay una sequía prolongada y un suministro de alimento alternativo inadecuado.

4. Toxemia de la gestación secundaria: Sucede como una enfermedad esporádica como resultado del efecto de una enfermedad intercurrente, como foot rot o absceso de pie, que afecta la ingesta de alimentos. La presencia de parásitos internos, como *Haemonchus* o *Trichostrongylus*, provocan un drenaje similar en el metabolismo de la glucosa incrementando las posibilidades de desarrollo de esta afección.

5. Toxemia de la gestación inducida por stress: Es la variante menos común de esta condición, en la cual el estrés es el factor iniciador. Ejemplos son el encierro de ovejas que no están acostumbradas, el transporte de ovejas preñadas en su último tercio y brotes luego de ataques de perros (Constable et al., 2017; Rook, 2000).

#### 4.1.2 Epidemiología

La toxemia de la gestación es la enfermedad metabólica más importante en ovejas preñadas, destacándose como una enfermedad de rebaño (Moallem et al., 2016; Barbagianni et al., 2015a; Brozos et al., 2011). Esta enfermedad ocurre principalmente en ovejas criadas en sistemas intensivos, debido a que las razas con que se trabajan son más prolíficas, gestando más de 2 corderos. En estos sistemas es frecuente realizar encierros durante la temporada invernal, circunstancia que provoca que más del 20% de estas ovejas desarrollen cetosis (Constable et al., 2017; Santos et al., 2011; Lacetera et al., 2001).

Gestar dos o más fetos, es una condición que aumenta el riesgo a desarrollar la enfermedad (Araujo et al., 2014; Brozos et al., 2011; Santos et al., 2011; Schlumbohm y Harmeyer, 2008; Moghaddam y Hassanpour, 2008; Harmeyer y Schlumbohm, 2006; Lacetera et al., 2001).

Según Rook (2000) la enfermedad es poco común en las madres gestando un solo feto, sin embargo, Cal Pereyra et al. (2012) la reporta en Uruguay, en madres gestando fetos únicos, sobre todo en inviernos rugurosos con grandes carencias nutricionales (Andrews et al., 1996).

Las razas ovinas de sistemas de pastoreo extensivos suelen tener corderos únicos, y los brotes significativos de esta enfermedad son poco frecuentes, excepto cuando se presenta sequía o pastura insuficiente como resultado de un mal manejo (Constable et al., 2017). Sin embargo, Schlumbohm y Harmeyer (2008) expresan que bajo condiciones de campo, esta enfermedad ocurre esporádicamente y de forma impredecible.

#### 4.1.3 Patogenia

Aproximadamente, entre el 50% al 80% del peso fetal al nacer, se acumula durante las últimas 4 a 6 semanas de gestación, la toxemia resulta de una ingesta inadecuada de energía durante este período, siendo más exigente la homeostasis de energía en las madres que portan más de un feto (Raofi et al., 2015; Araujo et al., 2014; Fthenakis et al., 2012; El-Far et al., 2010; Harmeyer y Schlumbohm, 2006; González et al., 2000; Rook, 2000).

En los rumiantes, la principal fuente de obtención de glucosa ocurre por neoglucogénesis y en menor medida mediante la absorción intestinal, como ocurre en los monogástricos (Caldeira, 2005). Los principales precursores en un rumiante bien alimentado, son el propionato, el que se produce en mayor proporción (50-70%), seguido por el lactato (10-20%), dichos precursores provienen del tracto gastrointestinal, amino ácidos (AA) de origen alimentario y de la renovación de la proteína corporal, del lactato resultante de la glicólisis de los músculos, cerebro y eritrocitos, así como, del glicerol liberado de la hidrólisis de los triacilglicéridos (Caldeira, 2005).

Los requisitos en las madres, durante la gestación tardía, son aproximadamente del 150% por encima de los niveles de mantenimiento para las ovejas que portan un solo cordero y 200% en las ovejas gestando mellizos (Moallem et al., 2016; Cal Pereyra et al., 2012; Rook, 2000). Raofi et al. (2015),

sugieren que en la gestación tardía las ovejas portando mellizos requieren 180% más de energía que aquellas que portan corderos únicos. Durante la gestación tardía, la unidad fetal-placentaria es suministrada casi en su totalidad por glucosa y lactato, consumiendo casi 30% a 40% de la producción de glucosa materna (Rook, 2000).

Los requerimientos de glucosa fetal se propagan drásticamente justo cuando el feto en desarrollo compromete la capacidad del rumen, lo que genera una demanda adicional en el conjunto de glucosa materna (Rook, 2000). Además, la absorción fetal de glucosa parece funcionar independientemente de la regulación de glucosa en sangre de la madre, y a medida que disminuye la producción de glucosa en esta, las demandas de glucosa fetal igualmente son satisfechas (Cal Pereyra et al., 2012; Rook, 2000).

El flujo unidireccional de glucosa hacia el feto ocurre a expensas de la homeostasis de glucosa en la madre. Aunque la disminución de los niveles de glucosa en sangre es indiscutiblemente perjudicial para la madre (y, en última instancia, para el feto), este mecanismo de seguridad de la glucosa fetal garantiza la viabilidad fetal a corto plazo (Cal Pereyra et al., 2012; Rook, 2000). Sin embargo, para Schlumbohm y Harmeyer (2008) la principal causa que provoca la toxemia de la gestación no es un consumo elevado de glucosa fetal, sino la reducida producción de glucosa materna, provocada por una alteración de la homeostásis de glucosa.

En el caso de una subnutrición prolongada, ocurre una alteración de la proporción de estos precursores de glucosa. La producción de ácido propiónico y de proteína microbiana del retículo-rumen disminuyen drásticamente, resultando en el incremento de lipólisis y de proteólisis, aumentando sustancialmente la liberación de glicerol y AA respectivamente, que pasan a ser los principales sustratos para la síntesis de glucosa (Raofi et al., 2015; Caldeira, 2005).

Las ovejas que están predispuestas a la enfermedad tienen una respuesta gluconeogénica ineficaz a las continuas demandas de glucosa por parte de los

fetos en crecimiento, y a que está siendo conducida a la glándula mamaria, (Feijó et al., 2016; Campos et al, 2010) lo que resulta en hipoglucemia, movilización de lípidos y la acumulación de CC y cortisol. La razón de esta predisposición no se conoce con precisión, pero los cambios metabólicos están asociados con una excesiva movilización de lípidos (Constable et al., 2017).

Los CC de los rumiantes se obtienen por dos vías, mediante la liberación de butirato, a tasas similares por el epitelio ruminal durante el proceso de absorción, en el caso de la alimentación normal, y en situaciones de ayuno o restricción alimentaria, es producido por el hígado, utilizando como precursores los NEFA. La tasa de producción corporal de cetonas hepáticas generalmente aumenta de 4 a 5 veces en las ovejas durante la gestación tardía y la lactancia (Raofi et al., 2015; Caldeira, 2005).

En el rumiante en restricción alimentaria parcial o total, se produce un balance energético negativo (BEN), lo que ocasiona una deficiencia de oxalacetato, debido a una disminución del propionato obtenido de la dieta, situación que limita la obtención de energía mediante el ciclo de Krebs, ocurriendo la oxidación de grandes cantidades de acetyl-CoA, provenientes del metabolismo de ácidos grasos libres movilizados, y al no haber suficiente oxalacetato se desvía la obtención de energía hacia la cetogénesis hepática (Feijó et al., 2016; Sakha, 2016; Harmeyer y Schlumbohm 2006; Caldeira, 2005).

Cal Pereyra (2007) demostró que provocar un ayuno a los 130 días de la gestación induce a una rápida movilización de TAG desde el tejido adiposo, lo que se ve reflejado en el rápido ascenso de los valores de los NEFA, representando el cambio sanguíneo más precoz en las ovejas sometidas a ayuno.

La interrupción inmediata del mecanismo homeostático de glucosa en la madre en la gestación tardía, es teorizado como el evento metabólico que inicia la enfermedad, sin embargo, esta teoría por sí sola no explica el motivo por lo cual las ovejas desarrollan niveles bajos de glucosa en sangre (20 a 40 mg/dl) durante la gestación tardía, pero rara vez desarrollan cetonemia, cetonuria y

los signos clínicos asociados con toxemia (Rook, 2000). La hipoglucemia simple tampoco logra explicar la producción experimental de síntomas parecidos a la toxemia en ovejas no preñadas (Rook, 2000).

La disponibilidad reducida de glúcidos, principalmente de glucosa parece desempeñar un papel fundamental en el despertar de este proceso, encontrándose una correlación negativa entre glicemia y cetonemia (Caldeira, 2005). Según El-Far et al. (2010) durante los períodos de un balance energético negativo y una mayor demanda de glucosa, se puede sintetizar hasta el 23% de la glucosa a partir del glicerol liberado del tejido adiposo.

Bajo condiciones de suministro insuficiente de energía, manifestado por hipoglucemia, la cetogénesis alimentaria disminuye y la tasa de cetogénesis hepática por NEFA aumenta desproporcionadamente, siendo más extendido en ovejas gestando mellizos, que en ovejas gestando fetos únicos (Raofi et al., 2015; Schlumbohm y Harmeyer, 2008).

La concentración de BOHB tiene 2 orígenes en el rumiante, lo obtiene mediante la producción de butirato en el rumen, como se mencionó anteriormente y a través de su producción en el ayuno, a diferencia de los monogástricos que su producción es elevada solamente en el ayuno (Caldeira, 2005). Las concentraciones elevadas de este cuerpo cetónico, suprimen aún más la producción de glucosa endógena y exacerban el desarrollo de la cetosis. En esta etapa la oveja presenta reducida la capacidad de utilización del BOHB, promoviendo aún más la hipercetonemia, esta capacidad reducida es menor en las ovejas que gestan fetos múltiples (Raofi et al., 2015; Schlumbohm y Harmeyer, 2008). Esto produce una retroalimentación negativa entre la hipercetonemia y la producción de glucosa, conduciendo a un ciclo de autoperpetuación, dado que la hipercetonemia deprime la neoglucogénesis hepática (Constable et al., 2017; Harmeyer y Schlumbohm, 2006).

En las ovejas afectadas, se reporta un nivel anormalmente alto de cortisol en plasma, demostrando la participación del sistema endócrino, donde el páncreas probablemente esté involucrado en el desarrollo de la cetosis de los rumiantes

(El-Far et al., 2010). El estrés ambiental, las enfermedades crónicas, el apetito deprimido y un balance energético negativo conducen a alteraciones en la relación insulina-glucagón (Raofi et al., 2015). La insulina inhibe la cetogénesis cuando los niveles de ácidos grasos libres son altos, así como las secreciones de la hormona del crecimiento inhibidas por el cortisol y los ácidos grasos libres. La insulina también parece ser importante en la regulación de la utilización de cuerpos cetónicos como la absorción de BOHB y acetato (Constable et al., 2017, El-Far et al., 2010).

En teoría, el constante drenaje fetal de glucosa de la madre, puede reducir la producción de insulina por las células beta pancreáticas. La producción reducida de insulina disminuiría la capacidad de la madre para responder a las fluctuaciones en sus propios niveles de glicemia (Rook, 2000). Además, la concentración de insulina en plasma en ovejas preñadas es muy baja, en particular en ovejas melliceras, esta baja concentración de insulina en sangre reduce la utilización periférica de cuerpos cetónicos (Harmeyer y Schlumbohm, 2006).

Para Raofi et al. (2015) el sistema de homeostasis de glucosa de las ovejas que gestan corderos múltiples, se encuentra más susceptible al estrés hipoglicémico que aquellas que gestan solo un cordero, debido a que tienen una tasa de recambio de glucosa menor a su producción.

El cortisol es un regulador de la glucosa en los rumiantes, que actúa para aumentar la gluconeogénesis mediante la utilización de los AA. En rumiantes con bajo plano nutricional, la gluconeogénesis se mantiene por niveles elevados de glucocorticoides (Brozos et al., 2011; El-Far et al., 2010). A su vez, el aumento en las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos no esterificados deprime las respuestas inmunes celular y humoral en la enfermedad producida experimentalmente, pero la importancia clínica de esto para la enfermedad natural no está clara (Constable et al., 2017, Lacetera et al., 2001).

Los factores que determinan el desarrollo de esta patología, son las cantidades absolutas de nutrientes necesarios para el crecimiento fetal, que proviene del forraje (principal porción de alimento de esta especie) y la capacidad reducida del rumen (volumen) disponible para el consumo y uso de nutrientes, debido a que durante la gestación tardía, el tamaño del útero grávido compite con el rumen por una cantidad finita de espacio abdominal, provocando una restricción de la ingesta de materia seca por parte de la madre, lo que produce un balance energético negativo, con remoción de reservas corporales (Ratanapob et al., 2018; Moallem et al., 2016; Raoofi et al., 2015; Araujo et al., 2014; Cal-Pereyra et al., 2012; Harmeyer y Schlumbohm, 2006; Rook, 2000).

Durante la gestación tardía, la ingesta de energía y materia seca son factores determinantes que limitan la producción y contribuyen a la aparición de la patología, ya que la mala calidad del forraje agrava aún más el problema de la capacidad reducida del rumen, al limitar la ingesta y crear múltiples deficiencias nutricionales (energía, proteínas, calcio y fósforo), justo en un momento en que el crecimiento fetal requiere un soporte nutricional adecuado (Rook, 2000).

La toxemia de la preñez se centra en estos seis problemas de producción: (1) mayores demandas nutricionales de gestación tardía asociadas con el desarrollo de la unidad fetal-placentaria, (2) reducción de la capacidad del rumen como resultado de la competencia con el crecimiento fetal, (3) nutrición inadecuada, decreciente o interrumpida, (4) factores relacionados con el manejo, el clima, el transporte, la esquila y/o los depredadores, (5) enfermedades concomitantes y (6) la susceptibilidad individual de los animales a la toxemia de la gestación (Rook, 2000).

Según Rook (2000) la hipoglucemia está asociada con el estrés por falta de nutrición en la preñez tardía, pero el grado de hipoglucemia no parece predecir qué individuos expresarán la enfermedad clínica, sin embargo Constable et al. (2017) y Cal Pereyra et al. (2012) proponen que la diferencia entre las ovejas depende de la eficiencia metabólica del hígado, ya que este órgano es el regulador de la concentración de la glucosa sanguínea y del aporte de glucosa a los tejidos, y prácticamente es el único órgano donde se realiza la

neoglucogénesis (80 al 85%), a pesar de que existen pequeños aportes del riñón (Cal Pereyra et al., 2012; Caldeira 2005; González et al., 2000).

La morbilidad de la enfermedad suele ser del 1 a 2% del rebaño, pero si hay algún problema de manejo, puede alcanzar del 5 al 20% de las ovejas, y la mortandad supera el 80% (Campos et al., 2010; Rook, 2000) pudiendo acercarse al 100% (Constable et al., 2017) de los animales afectadas si no son tratadas a tiempo. Es la principal causa de muerte en ovejas en el pre parto (Campos et al., 2010). Cuando ocurren problemas de rebaño, los primeros casos clínicos son simplemente la punta del iceberg (Rook, 2000). El comienzo de las manifestaciones clínicas es relativamente brusco, aunque es probable que la enfermedad se venga desarrollando desde tiempo atrás, en forma subclínica (Cal Pereyra et al., 2012).

#### 4.1.4 TOXEMIA DE LA GESTACIÓN CLÍNICA

##### 4.1.4.1 Manifestación de signos clínicos

En las primeras etapas de la enfermedad los signos clínicos pueden ser inadvertidos, los animales afectados se muestran apáticos y lentos, alimentándose cerca del rebaño. A medida que la enfermedad progresa, las ovejas afectadas quedan rezagadas, presentan anorexia y depresión. No reaccionan ante la presencia del hombre, de perros o maquinaria. Presentan signos neurológicos, expresados como falta de coordinación, embotamiento mental; problemas de visión, ceguera, así como problemas de audición, la marcha se torna dificultosa, se chocan contra objetos, caminan en círculos. Algunos de ellos permanecen inmóviles, presionando sus cabezas contra objetos (Cal Pereyra et al., 2012; Santos et al., 2011; Cal Pereyra, 2007; Rook, 2000).

Se sugiere en la bibliografía, que en las primeras etapas ocurre una encefalopatía hipoglicémica (Constable et al., 2017, Brozos et al.; 2011 y Rook, 2000), cuando los niveles de glucosa en sangre descienden desde 50 a 70 mg/dl (valores fisiológicos para el ovino), hasta 20 mg/dl, causando lesiones cerebrales

irreversibles, responsables de la sintomatología nerviosa (Cal Pereyra et al., 2012).

El aumento incontrolado de CC conduce a una acidosis metabólica, ya que estos se comportan como ácidos fuertes ( $pK \cong 4$ ). El acetoacetato tiene asimismo un efecto directo sobre el cerebro, causando una disminución en el consumo cerebral de  $O_2$ , siendo responsable de los síntomas neurológicos en las etapas siguientes de esta patología (Cal Pereyra et al., 2012).

La encefalopatía y la enfermedad con frecuencia no son reversibles a menos que se traten en las primeras etapas. Se reporta que la aparición de los signos clínicos siempre está precedida por hipoglucemia e hipercetonemia, aunque no está relacionada con los niveles mínimos de glucosa en sangre o cetona, por lo que la hipoglucemia puede no ser la causa inicial o precipitante del síndrome (Constable et al., 2017). Sin embargo, Andrews et al. (1996) establecen que la gravedad de los signos del sistema nervioso central están relacionados con el grado de hipoglucemia.

Cuando la enfermedad continúa avanzando, adoptan posturas extrañas, levantan la cabeza como observando estrellas, se mantienen en posición de perro sentados, seguido de decúbito y coma. Además se observa rechinar de dientes, constipación con heces duras y secas (Cal Pereyra et al., 2012; Brozos et al., 2011; Santos et al., 2011; Cal Pereyra, 2007; Rook, 2000).

En las últimas etapas la acidosis metabólica desarrollada provoca aumento de la frecuencia respiratoria, pudiendo confundirse con neumonía, se presentan frecuentemente contracciones mioclónicas de la cabeza, espalda y extremidades (Cal Pereyra et al., 2012; Santos et al., 2011; Cal Pereyra, 2007; González et al., 2000; Rook, 2000).

#### 4.1.4.2 Afecciones reproductivas ocasionadas por la toxemia de la gestación

Si las ovejas que padecen toxemia sobreviven hasta el final de la gestación, sin tratamiento, o con este, generalmente ocurre distocia, asociada a una actividad uterina y abdominal débil, sumado a una pobre dilatación cervical, pudiendo conducir a retención de placenta y metritis (Barbagianni et al., 2015; Cal Pereyra et al., 2012; Brozos et al., 2011; Santos et al., 2011; Campos et al., 2010; Rook, 2000).

Se ha reportado desarrollo de mastitis en ovejas que presentaron toxemia de la gestación clínica (Barbagianni et al., 2015b; Campos et al., 2010), así como por infección de trematodos, donde hubo elevación de la concentración sanguínea de BOHB, lo que se atribuye a la disminución de la inmunidad celular a nivel de la glándula mamaria (Mavrogianni et al., 2014).

Un estudio reciente, realizado por Ioannidi et al. (2020) investigaron los efectos a largo plazo de la toxemia de la gestación sobre la involución uterina posparto y el rendimiento reproductivo posterior de ovejas, que habían desarrollado la enfermedad durante el período de gestación anterior, si bien los animales que presentaron valores de BOHB diagnósticos de toxemia de la gestación clínica y subclínica, presentaron signos clínicos genitales de metritis, como flujo vaginal fétido, espeso, purulento, de coloración que varía de amarillo a marrón y negro, hiperemia vaginal y edema vulvar, así como retención de membranas fetales; la performance reproductiva fue buena en todas las ovejas, presentando buena fertilidad, teniendo partos de corderos viables (Ioannidi et al., 2020).

La retención de membranas fetales se encuentra asociada a la deficiencia de energía en las ovejas preñadas, ya que presenta efectos sobre el metabolismo de las proteínas; pudiendo afectar las vías enzimáticas que conducen a la proteólisis de los cotiledones y, en consecuencia, a la retención de la placenta (Barbagianni et al., 2015).

Se ha reportado que el aislamiento de bacterias de muestras vaginales, como a la *E. coli*, bacteria que se encuentra en grandes cantidades, es resultado de una inmunodeficiencia producida inmediatamente luego del parto posterior a desarrollar toxemia de la preñez (Ioannidi et al., 2020; Barbagianni et al., 2015b). Además se reporta, baja cantidad de neutrófilos en el tracto genital de la oveja, condición que se explica debido a que una concentración de glicemia relativamente menor, puede afectar directamente la quimiotaxis de las células polimorfonucleares (Ioannidi et al., 2020).

Los animales pueden presentar una mejoría transitoria si el o los fetos mueren, si se realiza cesárea o se induce el parto con corticoesteroides, cualquiera de estas prácticas provoca el incremento de la concentración plasmática de glucosa en la madre, ya que se detiene flujo hacia los fetos (Cal Pereyra et al., 2012; Santos et al., 2011; Rook, 2000).

#### 4.1.4.3 Corderos nacidos de madres con toxemia de la gestación clínica

Las ovejas que padecen esta enfermedad, presentan una mortalidad significativamente mayor de sus corderos en el período neonatal del 30 al 70% (Miodovnik et al., 1982), es frecuente que nazcan muertos, y si nacen vivos, suelen ser pequeños, de bajo peso, débiles, suelen ser prematuros, muriendo a los pocos días nacidos. Estas madres además producen poca leche (Constable et al., 2017; Marutsova y Marutsov, 2017; Barbagianni et al., 2015b; Brozos et al., 2011; Miodovnik et al., 1982), ocasionando que sus corderos sean susceptibles a la hipotermia y diarreas (Cal Pereyra et al., 2012). Asimismo se cree que la mortalidad de los corderos es en parte a la cetoacidosis fetal (Miodovnik et al., 1982).

#### 4.1.5 TOXEMIA DE LA GESTACIÓN SUBCLÍNICA

La toxemia de la gestación subclínica, es caracterizada por presencia de hipoglicemia en los primeros estadios de la enfermedad e hipercetonemia en aumento constante, en ausencia de signos clínicos (Marutsova y Marutsov, 2017; Barbagianni et al., 2015; Cal-Pereyra et al., 2015; Lacetera et al., 2001; Duffield, 2000).

La toxemia de la gestación subclínica tiene una incidencia mayor al 20% en rebaños criados de forma intensiva (Feijó et al., 2016). Teniendo gran importancia económica debido a la pérdida de corderos y en ocasiones de madres (Moghaddam y Hassanpour, 2008).

Cal Pereyra et al. (2015) destacan que habitualmente en la práctica veterinaria, las muestras se colectan de los animales que manifiestan signos clínicos y que la toma de muestras de animales sin sintomatología solo son tomadas en situaciones especiales.

De los denominados CC, BOHB, acetato y acetona, el primero es el más estable, representando el 80% del total producido (Rook, 2000). Es el más utilizado como indicador debido a su estabilidad en suero (Fthenakis et. al., 2012; Caldeira, 2005) y es el recomendado para evaluar el estatus energético en el último mes de gestación en una majada (Sakha, 2016; Brozos et al., 2011; Moghaddam y Hassanpour, 2008).

Existen diferentes ideas sobre el punto de cohorte para determinar la toxemia de la gestación subclínica (Sakha, 2016).

#### 4.1.6 DIAGNÓSTICO DE TOXEMIA CLÍNICA Y SUBCLÍNICA

En la actualidad los parámetros utilizados como indicadores del estatus energético se encuentran, NEFA, BOHB y glucosa (Feijó et al., 2016; Araujo et al., 2014; Terres, 2012; Caldeira et al., 2007; Contreras et al., 2000), así como uremia, nitrógeno y concentraciones de calcio en sangre (Raofi et al., 2015; Moghaddam y Hassanpour, 2008). Sin embargo, González et al. (2000) propone que en condiciones de campo el aumento de las concentraciones de NEFA puede ocurrir por efecto de las catecolaminas liberadas por el estrés, en animales poco acostumbrados a la extracción de sangre, por tanto el parámetro indicado para evaluar las condiciones energéticas es el BOHB, siendo más estable en suero, reflejando las condiciones metabólicas de ese momento (Fthenakis et. al., 2012; Caldeira, 2005; Lacetera et al., 2001).

La glicemia, es un metabolito que determina la vía metabólica energética, está sujeta a un fuerte control homeostático, teniendo grandes variaciones poco evidentes que limita sus cualidades como indicador (Campos et al., 2010). En etapas avanzadas de la enfermedad se puede encontrar hipoglicemia, normoglicemia o hiperglicemia (Cal Pereyra et al., 2012; Campos et al., 2010; Contreras et al., 2000). Por tanto, debe ser interpretado en conjunto con otros parámetros, el BOHB lo está reemplazando, siendo el indicado para evaluar el balance energético (Caldeira, 2005; Lacetera et al., 2001; González et al., 2000).

Valores bajos de glicemia, indican niveles disminuidos de suministro de alimentos y de glucogénesis, demostrando la carencia de factores glucogenéticos, en momentos de mayores demandas; mientras que, valores elevados determinan generalmente fenómenos de resistencia a la insulina, encontrados frecuentemente en animales con condición corporal (CC) excesivos o con cuadro de estrés (Cal Pereyra et al., 2012). Animales con BEN prolongado presentan niveles altos de glucosa, demostrando un descontrol en la homeostasis de este metabolito, situación que se observa en la toxemia de la gestación clínica (Cal- Pereyra et al., 2012; Caldeira, 2005; Rook, 2000).

El BOHB puede ser medido, además, en orina y en leche, teniendo como beneficio la facilidad de colecta de estos fluidos, siendo analizados mediante reacciones colorimétricas rápidas, no presentan una elevada precisión en su determinación, pero son útiles para obtener un primer rastreo y para predecir la cetosis clínica durante el período periparto (Fthenakis et al., 2012; Caldeira, 2005).

Existe controversia en el punto de corte para determinar la condición de subclínica de la enfermedad. Se proponen valores de riesgo para desarrollarla, concentraciones superiores o iguales a 1.1 mmol/L sin distinción de la carga fetal (Barbagianni et al., 2015a; Raoofi et al., 2015; Moghaddam y Hassanpour, 2008; Contreras et al., 2000). Fthenakis et al. (2012) y Brozos et al. (2011), sugieren que, si se desconoce el número de fetos gestados, se debe considerar que concentraciones medias de 0,8 mmol/L, indicativas de riesgo de desarrollar

el trastorno y que la misma asciende a 1.1 mmol/L en aquellas que portan fetos múltiples.

Se reconocen valores de 0.8 a 1.6 mmol/L como indicativos de un balance energético negativo (Raofi et al., 2015; Andrews et al., 1996), o sugerentes de una desnutrición moderada (Marutsova y Marutsov, 2017; Lacetera et al., 2001; Rook, 2000). Araujo et al. (2014) presentan como punto de corte concentraciones superiores a 0.7 mmol/L. En cambio, Gibbons (1996) establece la presencia de una subnutrición moderada cuando las concentraciones de BOHB alcanzan valores de 1.1 mmol/L, y esta es considerada severa cuando dicha concentración supera los 1.6 mmol/L (Marutsova y Marutsov, 2017; Lacetera et al., 2001; Rook, 2000; Gibbons, 1996). Sakha (2016), en cambio utiliza como punto de corte entre la toxemia de la gestación clínica y subclínica concentraciones de BOHB de 0.8 mmol/L.

Gibbons (1996), reporta valores inferiores a 0.71 mmol/L de BOHB sérico en ovejas bien nutridas, mientras que Marutsova y Marutsov (2017), Lacetera et al., (2001) y Rook, 2000 sugieren 0.8 mmol/L el valor de corte entre la ausencia y presencia de la enfermedad. Sin embargo, Mohammadi et al. (2016) reportan valores normales en ovinos, concentraciones entre 0.47 y 0.63 mmol/L.

La presentación clínica de la enfermedad se evidencia cuando los valores medios de BOHB son superiores a 3.0 mmol/L pudiendo llegar a los 8.50 mmol/L (Cal Pereyra, 2007; Rook, 2000). Sin embargo, Barbagianni et al. (2015a) proponen que 1.1 mmol/L es el valor de BOHB de riesgo para desarrollar toxemia de la gestación. Determina que aquellos animales que tienen valores superiores a 1.2 mmol/L desarrollan la enfermedad clínica y aquellos que presentan valores menores a 1.0 mmol/L no presentan sintomatología.

## **4.2 PLACENTA OVINA Y PASAJE DE METABOLITOS**

La placenta, es el anexo embrionario propio de los mamíferos placentados, imprescindible para la supervivencia embriofetal (Furukawa et al., 2014; Roa et al., 2012; Fernández Abella, 1993), mediante esta estructura el feto recibe los suministros óptimos para su crecimiento (Fthenakis et al., 2012; Fernández Abella, 1993), la placenta actúa de barrera entre ambos sistemas inmunes, facilitando la supervivencia del feto dentro del útero, además de su capacidad de producir hormonas, cumpliendo una función endócrina importante (Roa et al., 2012; Fernández Abella, 1993).

La placenta presenta varias funciones, siendo de las más importantes el intercambio gaseoso entre la madre y el feto, seguida por la absorción de nutrientes, tales como agua, glucosa, lactato, AA, ácidos grasos libres, vitaminas, electrolitos, así como la excreción de productos de desecho por parte del feto, como anhídrido carbónico y urea (Roa et al., 2012).

### **4.2.1 Clasificación anatómica de la placenta en el ovino:**

En la especie ovina, la placenta es de tipo cotiledonearia, debido a que las vellosidades se agrupan en rosetas (Furukawa et al., 2014; Roa et al., 2012), denominadas cotiledones, formando una barrera epiteliocorial, su formación se realiza entre los 50 a 80 días de gestación, por las membranas fetales (amnios, alantoides, corion y saco vitelino) (Fernández Abella, 1993). Las estructuras uterinas denominadas carúnculas, presentan forma cóncava y se unen a las vellosidades coriónicas, las cuales en conjunto conforman una estructura llamada placentoma, siendo esta la unidad funcional (Furukawa et al., 2014; Roa et al., 2012; Fernández Abella, 1993).

### **4.2.2 Clasificación histológica de la placenta:**

En el ovino se denomina epiteliocorial, y está basado según el número de barreras que se interponen entre la sangre fetal y la materna, su número es de seis, siendo tres fetales y tres maternas (Furukawa et al., 2014). Los tejidos

fetales son: epitelio del corion fetal, tejido mesenquimático fetal y endotelio del capilar fetal. Los tejidos procedentes de la madre son: epitelio de la mucosa uterina, tejido conjuntivo materno, endotelio de los capilares maternos (Roa et al., 2012).

Los fluidos fetales (amniótico y alantoideo) actúan como reservorios de las eliminaciones fetales, como la orina, pero también son ricos en sustancias de origen uterino (vitaminas, glucosa, minerales). Estos líquidos protegen al feto y permiten su crecimiento simétrico, ya que no son regidos por la fuerza de la gravedad, favoreciendo el mantenimiento de la presión osmótica fetal, además de lubricar el cuello uterino y la vagina durante el parto (Fernández Abella, 1993).

El tamaño de la placenta es un factor que limita el crecimiento fetal al final de la gestación y se encuentra en relación directa con el nivel nutricional de la madre a pesar que el mayor crecimiento fetal se produce durante su involución (Gibbons, 1996). La placenta ovina se desarrolla a partir de los 30 días de gestación cuando el corion se fusiona con las carúnculas endometriales, experimentando un crecimiento exponencial, con un pico a los 90 días de gestación, momento en el cual su tamaño se estabiliza (Terres, 2012).

#### 4.2.3 Pasaje de metabolitos hacia la placenta

La glucosa es utilizada como combustible para el metabolismo aeróbico en el feto, es la principal fuente de carbono para la placenta y para la síntesis de tejidos y del metabolismo oxidativo fetal, y depende de la concentración de glucosa en la sangre materna (Cal- Pereyra et al., 2011; El-Far et al., 2010; Schlumbohm y Harmeyer, 2008; Morris et al., 1974).

La glucosa es el principal sustrato energético y regulador de la secreción de IGF-1 en los fetos ovinos e ingresa a la placenta mediante difusión facilitada, a través de transportadores GLUT-1 y GLUT-3, dependiente de la concentración (McMullen et al., 2005; Fernández Abella, 1993). Un total de 30-50% de la producción de glucosa materna en la gestación tardía es absorbida por los

tejidos uterinos y fetales (Kasimanickam, 2016) y, el 50 al 70% de esta cantidad es utilizada por la unidad uteroplacentaria (Schlumbohm y Harmeyer, 2008).

Existe evidencia emergente de la plasticidad placentaria que presenta en el equilibrio del suministro de nutrientes maternos, que varían según la demanda fetal, sugiriendo que esta plasticidad está mediada por modificaciones epigenéticas de genes que controlan el crecimiento celular placentario y el transporte de nutrientes hacia los fetos ovinos (Bell, y Greenwood, 2016). Estos autores sugieren, además, que una disminución en la nutrición materna al final de la gestación, no varía la cantidad de glucosa transportada hacia el feto.

Existe información limitada sobre la transferencia placentaria de CC y sus efectos cardiovasculares y metabólicos asociados en el feto (Miodovnik et al., 1982).

Los CC sirven como combustible alternativo para muchos tejidos, sin embargo, el feto ovino no utiliza ni el acetoacetato, ni el BOHB como combustible principal del metabolismo aeróbico (El-Far et al., 2010), incluso durante la privación de alimentos materna (Morris et al., 194). En cambio, al final de la gestación, las enzimas que utilizan CC aumentan en el tejido fetal y, por lo tanto, el feto tiene una mayor capacidad para su utilización (Miodovnik et al., 1982).

Morriss et al. (1974) demostraron en un modelo de ovejas preñadas, que durante un ayuno en las madres, los niveles de BOHB incrementan a 2 mmol/L, y este aumento lo asociaron a pequeños pero significantes incrementos de los niveles de este cuerpo cetónico en sus fetos. Asimismo, se reporta que el incremento de BOHB en los fetos está asociado a una disminución en la presión parcial de CO<sub>2</sub> en estos (Miodovnik et al., 1982).

Morriss et al. (1974) sugieren que un aumento de BOHB en las madres produce un aumento de este CC en sus fetos, atribuyendo esta situación a una posible transferencia placentaria de este metabolito, o debido a la lipólisis fetal ocasionada por la privación de alimentos en sus madres.

Bell, y Greenwood (2016) proponen que la placenta no es simplemente un conducto pasivo para la transferencia de nutrientes de la madre al feto, sino que desempeña un papel activo para amortiguar los efectos de las variaciones en la nutrición materna sobre el crecimiento y el desarrollo fetal, y, por lo tanto, los resultados que se obtendrán en el período postnatal.

Sin embargo, Kasimanickam (2016) considera que enfermedades metabólicas como la toxemia de la gestación afectan importantes funciones metabólicas, de transporte y hemodinámicas de la placenta. Además, propone que la condición subclínica de la toxemia, causa que los genes asociados a la remodelación vascular de la placenta son menores, aumentando aquellos genes que se encuentran asociados a la hipoxemia en el compartimiento útero-placentaria. Asimismo, propone, en un análisis morfogénético de la placenta, que los parámetros angiogénicos de la unidad útero placentario, presentan una vascularización reducida, sugiriendo la presencia de condiciones hipóxicas en ovejas con toxemia de la gestación subclínica en comparación con ovejas sanas.

### **4.3 EL PARTO OVINO**

El parto es definido como el proceso fisiológico en el cual la hembra gestante expulsa al feto y la placenta de su cuerpo (Benech, 2007; Arthur et al., 1991). Este proceso tiene lugar después de un período de gestación relativamente constante para cada especie, siendo en la oveja de 142 a 155 días (Fernández Abella, 1993; Carrillo et al., 1997) y en la raza Corriedale 147 días (Russi y Villamarín, 2017; Benech, 2007; Fernández Abella, 1993).

Entre los factores no genéticos que pueden alterar la duración de la gestación se encuentran los factores maternos, como la edad de la madre y el número de partos; factores fetales, como la carga fetal y el sexo del feto; y factores ambientales, como ser el entorno y acceso a buena comida (Benech, 2007; Carrillo, 1997).

### 4.3.1 Etapas del parto

#### 4.3.1.1 Primera etapa: Dilatación

Comienza con un cambio en la relación estrógeno /progesterona (E2/P4) con el aumento de los primeros y descenso de la última (Fernández Abella, 1993). El miometrio cambia de un estado de quiescencia, a una activación con contracciones de baja frecuencia y poca fuerza, con una duración de 5 a 10 minutos (Fernández Abella, 1993). Comienzan las contracciones, y el cordero adopta una posición que le permite presentar menor resistencia al avance por el canal de parto (Bottaro et al., 2011).

La actitud del feto se refiere a como se encuentra, extendido o flexionado, determinando en gran medida cómo será el tipo de parto, distócico o eutócico (Dutra y Banchemo, 2010; Benech, 2007).

Pródromos del parto: En la oveja los signos externos que indican la proximidad del parto son poco evidentes, se caracterizan por algunos cambios comportamentales y en el tracto reproductivo (Benech, 2007). En esta etapa la oveja, se separa del rebaño, se encuentra inquieta, rasca el suelo con las patas delanteras, se acuesta y se levanta repetidas veces, olfatea el suelo (Banchemo, 2003). En esta etapa también se evidencia “Flemen”, observándose el labio superior levantado y la lengua apoyada sobre el paladar (Benech, 2007).

Asimismo, se observa que el vientre desciende, haciéndose más evidentes los hoyos de los ijares y se observa el corrimiento por la vulva de un líquido gelatinoso y transparente. Este líquido formaba parte del llamado “tapón mucoso”, es segregado por las glándulas cervicales y ocluye la luz del cuello uterino durante la gestación evitando el ingreso de bacterias y otros contaminantes. En esta etapa por acción estrogénica se fluidifica y comienza a desprenderse debido a la maduración y apertura del cérvix (Benech, 2007)

Al final de esta etapa las contracciones aumentan en frecuencia y fuerza provocando un debilitamiento de los placentomas, reduciendo el flujo

sanguíneo del lado materno por un aumento de la resistencia al sumarse la acción vasoconstrictora de las prostaglandinas (Benech, 2007). En la oveja esta etapa dura entre 2 a 6 horas (Arthur et al, 1991)

#### 4.3.1.2 Segunda etapa: Expulsión del feto

En el caso de los ovinos, especies politocas con más de un feto, las placentas pueden expulsarse alternadas con los fetos, lo que hace que esta etapa se mezcle con la tercera (Arthur et al, 1991). Habitualmente dura entre 30 minutos a 2 horas, aunque puede durar un poco más en las ovejas que gestan mellizos (Fernandez Abella, 1993). Las hormonas predominantes en esta etapa son la Prostaglandina F<sub>2</sub>α (PGF<sub>2</sub>α) y la oxitocina. Comienza con la aparición de las membranas fetales por la vulva y termina con la expulsión del cordero (Benech, 2007). Cuando la oveja pare mellizos ocupando ambos cuernos uterinos, la contracción descendente de un cuerno se ve acompañada de la contracción ascendente del cuerno opuesto (Arthur et al., 1991).

La onfalotomía o rotura del cordón umbilical pone fin a esta etapa. Generalmente en la oveja el cordón umbilical se desgarrar durante la expulsión fetal o al ponerse de pie la madre (Benech, 2007).

#### 4.3.1.3 Tercera etapa: expulsión de placenta o secundinización

Luego del parto disminuyen las contracciones abdominales, siendo de menor amplitud, son más frecuentes y menos regulares, junto a estas ocurren cambios degenerativos de maduración que se observan en las carúnculas, necesarias para la rotura y expulsión de las membranas fetales (Arthur et al., 1991).

La duración de esta etapa varía entre una a seis horas según Arthur et al. (1991) y entre 2 y 3 horas según Fernandez Abella (1993). La expulsión de la placenta y de los loquios son facilitados por la liberación de oxitocina provocada por la bajada de la leche, estimulada por la succión de la mama del cordero, luego de su nacimiento (Arthur y et al., 1991).

### 4.3.2 TIPOS DE PARTO

Se hará referencia a la clasificación clínica:

**Parto eutócico:** es el parto normal, en el que el cordero nace sin dificultades y no es necesario la intervención de un técnico. En la oveja la presentación más común es la dorso-sacra anterior (94,5% de los casos), seguida por la presentación lumbo-sacra posterior (Benech, 2007).

**Parto distócico:** Es aquel, que, por diferentes causas, maternas, fetales o del medio ambiente no transcurre naturalmente y pasados los tiempos aceptables para la etapa 2 se debe intervenir (Dutra y Banchemo, 2011). La distocia más frecuente en la oveja es la mala posición fetal cuando gestan más de un cordero (Benech, 2007) o desproporción materno-fetal en las gestaciones simples (Banchemo et al., 2005). Dwyer (2003) y Montossi et al. (1998) encontraron que los corderos que sobrepasan el umbral de peso de 5,5 Kg aumentan la incidencia de partos distócicos.

Otra causa habitual de distocia son las enfermedades metabólicas al final de la gestación, observándose que suelen tener partos distócicos y retención placentaria las ovejas que desarrollan la etapa clínica de la toxemia de la gestación (Benech, 2007; Cal Pereyra, 2007; Rook, 2000).

## **4.4 MORTALIDAD DE CORDEROS**

La mortalidad perinatal es uno de los factores limitantes en la eficiencia biológica y económica de la producción a nivel Mundial (Clariget, 2015). Es de importancia a su vez, ya que genera problemas muy graves de bienestar animal, debido a que varias horas o días antes de morir, los corderos padecen de hambre y frío (Clariget, 2015; Dwyer, 2008; Banchemo et al., 2003).

Frecuentemente se registran pérdidas anuales de entre 10 y 30% de los corderos nacidos (Gibbons, 1996). Las causas de la mortalidad perinatal están determinadas por factores genéticos y no genéticos, entre ellos se encuentran las distocias, peso al nacer, nutrición preparto, comportamiento materno,

predación, malformaciones congénitas, infecciones y estrés climático (Dutra, 2007), así como el complejo inanición-exposición al frío que es la causa más frecuente de los corderos en los tres primeros días de vida (Cal Pereyra et al., 2011; Dutra, 2005).

Se sugiere además que, la asfixia intraparto es un factor importante de mortalidad de corderos, debido a una reducida masa muscular del cuello y una estructura esquelética delgada, facilitando lesiones a ese nivel en el momento del parto (Dwyer, 2008; Dutra, 2007).

La cifra promedio anual de mortalidad perinatal en Uruguay, depende del efecto año y se estima entre un 15% a 20% de los corderos nacidos vivos, variando entre el 14 al 32% según los predios (Dutra, 2005; Mari, 1987).

El período donde los corderos son más vulnerables a la mortalidad, es en el momento inmediato luego de nacer y hasta la 72 horas de vida, siendo este entre el 90 al 95% de las muertes, reduciéndose la posibilidad de muertes al pasar la semana de vida (Clariget, 2015; Cal Pereyra et al., 2011; Dwyer, 2008; Dutra, 2005). Esto sugiere que los eventos que ocurren en este momento son de particular importancia en la supervivencia del cordero (Dwyer, 2003).

Se define al vigor como “fuerza o energía interior de un ser vivo” (The free dictionary, s/f). En los corderos está establecido por la conjugación de factores determinados por el peso al nacer, por la capacidad de termorregular que presente, determinando el tiempo en que tardan en pararse y mamar calostro (Cal Pereyra et al., 2011). Banchemo (2007) demostró que los corderos que consumen calostro presentan una mejor habilidad para reconocer a la madre comparado a aquellos que no lo consumen por alguna razón. Asimismo, la condición corporal de las ovejas, influye en la supervivencia de los corderos (Clariget, 2015). Se ha demostrado que ovejas con buena condición corporal y bien alimentadas atienden más a sus corderos, manteniéndose cerca de estos por más tiempo luego del parto (Banchemo, 2003).

La supervivencia del recién nacido en condiciones extensivas de crianza, depende de la expresión coordinada de comportamientos apropiados, entre la madre y la cría para asegurar que esta se alimente de forma adecuada, condición que afecta de mayor manera a los mellizos (Clariget, 2015; Dwyer, 2003). En especies precoces, como la estudiada, el papel del comportamiento de los recién nacidos para garantizar su supervivencia es fundamental y puede ser tan importante como el papel que juega el comportamiento materno en este momento (Clariget, 2015). Para succionar y alimentarse de forma exitosa el cordero debe ser capaz de pararse y trasladarse hasta la ubre, y la oveja debe orientarlo y estimularlo a que se acerque a ella y logre el acople. Por tanto, la rapidez con que tardan en pararse y buscar la ubre son determinantes para asegurar una succión temprana, produciendo una mayor tasa de crecimiento, y de esta forma aumentar la probabilidad de supervivencia (Cal Pereyra et al., 2011; Dwyer, 2003).

El aumento del crecimiento y la supervivencia de los corderos que son más vigorosos al nacer está relacionado, no solo con los beneficios nutricionales e inmunológicos de la ingestión temprana de calostro, sino también por los efectos del comportamiento de succión lo que facilita el vínculo materno-filial (Dwyer, 2014; Dwyer, 2003).

Para que el cordero pueda acceder rápidamente a la ubre, deben ocurrir diferentes eventos durante los últimos días de gestación, que produzcan la maduración de todos los órganos preparándolos para la vida extrauterina (Dwyer, 2008; Benech, 2007). Tras el parto, el recién nacido se encuentra de forma abrupta sin la provisión de nutrientes y oxígeno que le facilitaba la placenta, pasando de una temperatura intrauterina de 39°C a la temperatura ambiental del exterior, teniendo que poner a funcionar sus propios mecanismos de termorregulación (Clariget, 2015; Cal Pereyra et al., 2011; Banchero et al., 2003; Dwyer, 2003). Los movimientos respiratorios comienzan unos segundos luego de nacer. La temperatura corporal es conservada a expensas del uso de las reservas de glucógeno que se liberan rápidamente del hígado y corazón donde se depositan y de la grasa parda, por neoglucogénesis, ya que ésta posee muy buen suministro de sangre y un alto valor oxidativo energético (Cal Pereyra et al., 2011; Dwyer, 2003). La producción de calor ocurre a través de

la oxidación de la grasa parda que está mediada por la proteína desacopladora (UCP) y por factores endócrinos (Vannucchi et al., 2012). Estas reservas se agotan en unas horas, a menos que el recién nacido comience a mamar (Cal Pereyra et al., 2011).

Independientemente de la raza, el factor determinante para la mortalidad de corderos es el peso al nacer. Varios autores plantean la distribución del peso y mortandad como una "U", el aumento del peso al nacer se asocia con una disminución de la mortalidad por el complejo inanición y exposición al frío, particularmente de corderos nacidos en camadas múltiples (Clariget, 2015; Montossi et al., 2005; Dwyer, 2003).

Los pesos óptimos de nacimiento en corderos mellizos deben encontrarse entre 4.0 kg y 5 kg. Los corderos recién nacidos que pesen menos de 3.0 kg o más de 5 kg están sujetos a mayores tasas de mortalidad neonatal (Ganzábal, 2005; Montossi et al., 2005; Rook, 2000). La mortalidad observada en corderos más livianos esta asociada con hipotermia y pérdida de apetito, mientras que la distocia contribuye a la mortalidad en corderos más pesados (Rook, 2000). Otros factores que contribuyen a la mortalidad, además del tamaño de la camada, que no puede explicarse totalmente por el peso al nacer, es el sexo del cordero (Dwyer, 2003).

La hipoglucemia es la principal causa de mortalidad neonatal, especialmente en circunstancias adversas, dado que una disminución rápida en las reservas de energía del recién nacido, puede conducir a hipotermia aguda y muerte, provocando un círculo vicioso negativo, entre la exposición al frío y la inanición (Vannucchi et al., 2011).

Durante sus primeras horas de vida, el cordero debe regular su temperatura corporal, produciéndose caídas de 2 a 3°C. Si las condiciones ambientales son desfavorables las pérdidas de temperatura pueden ser mayores (8 a 10°C) conduciéndolo a la muerte (Fernández Abella, 1993). La evaporación de los líquidos fetales, la presencia de lluvia en el nacimiento, la temperatura ambiente y las corrientes de aire, son las responsables de las pérdidas de calor que

presentan los corderos al nacer (Cal Pereyra et al., 2011) siendo esta pérdida mayor en los corderos más livianos ya que presentan una mayor relación área: peso corporal (Stevenson, 2014; Cal Pereyra et al., 2011).

## 5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La toxemia de la gestación, es una enfermedad metabólica que afecta a las ovejas en el último tercio de la gestación, la cual, en su presentación clínica, provoca gran mortalidad de las madres.

Se ha reportado que, si en una majada existe una oveja con signos clínicos de toxemia de la gestación, veinte de ellas presentan la enfermedad de forma subclínica.

Se conocen los efectos de la toxemia de la gestación clínica sobre la viabilidad de sus corderos, pero no hay reportes sobre lo que sucede sobre el vigor de los corderos nacidos de madres que presentan la forma subclínica de esta patología.

En el Uruguay, la producción ovina ha sido desplazada hacia los campos con peor calidad de pasturas, suelos de basalto superficial, donde la calidad nutricional suele ser menor y más, en inviernos rigurosos.

En el manejo ovino previo al parto, se realizan actividades como ser, desoje, limpieza de ubre y esquila de la cabeza. Las instituciones dedicadas a la producción ovina en Uruguay recomiendan realizar estas prácticas, máximo 30 días previos al parto, pero la realidad demuestra que en algunos establecimientos son realizadas a pocos días previos al mismo.

Estas maniobras, si se exceden en el tiempo, pueden provocar ayuno en los animales o tiempo prolongado de restricción de alimentos, lo cual puede producir alteraciones metabólicas como la toxemia de la gestación subclínica.

Reportes indican que los cuerpos cetónicos provocan depresión del sistema nervioso, (Marteniuk y Herdt, 1988; Bonino et al., 1987) además de la existencia de estudios contradictorios sobre el pasaje de BOHB por la placenta en esta especie (Palacín et al., 1984; Morriss et al., 1974); sumado a que dicha enfermedad provoca encefalopatía hipoglicémica (Radostits et al., 2002). Se propone este estudio, donde, mediante una restricción alimentaria aguda, provocada al día 145 de la gestación y por un plazo de tres días, se recrea un ambiente con alteraciones metabólicas de toxemia de la gestación subclínica, y se evalúa su repercusión en las variables que determinan la sobrevivencia de los corderos. Asimismo, tampoco se han descrito los efectos de la presentación subclínica de esta enfermedad sobre parámetros reproductivos.

## **6. HIPÓTESIS:**

La toxemia de la gestación subclínica causada por una restricción alimentaria al día 145 de la gestación, en ovejas gestando fetos únicos y mellizos, provocará una hipoglicemia y mayores niveles séricos de cuerpos cetónicos, lo cual ocasionará un impacto negativo en parámetros reproductivos al parto, así como en la sobrevivencia de sus corderos en las primeras 72 horas de vida.

## **7. OBJETIVOS**

### **10.1 Objetivos Generales:**

1. Estudiar la asociación de la toxemia de la gestación subclínica inducida al parto, sobre parámetros metabólicos y reproductivos en ovejas gestando fetos únicos y mellizos, así como con variables metabólicas de sus corderos durante las primeras 72 horas de vida.
2. Establecer la relación entre los metabolitos séricos medidos en los corderos, sobre parámetros determinantes de su vigor al nacimiento, así como, durante las primeras 72 horas de vida.

### **10.2 Objetivos específicos:**

1. Determinar la relación entre los niveles de BOHB previo al parto en ovejas con restricción alimentaria, con la concentración sérica de este cuerpo cetónico en sus corderos durante las primeras 72 horas de vida.
2. Establecer la relación entre la glicemia materna previa al parto en ovejas con restricción alimentaria, con la concentración sérica de la glucosa de sus corderos durante las primeras 72 horas de vida.
3. Determinar la relación entre parámetros del metabolismo energético en ovejas con restricción alimentaria, sobre los parámetros reproductivos al parto e inmediatamente después de producido este.
4. Valorar la relación entre los niveles séricos de BOHB y glucosa en corderos nacidos de ovejas con restricción alimentaria, sobre la temperatura y peso corporal, así como, sobre el comportamiento inmediatamente después del parto y durante las primeras 72 horas de nacidos.

## 8. MATERIALES Y MÉTODOS

### 8.1 DISEÑO EXPERIMENTAL

#### 8.1.1 Animales y tratamientos

El protocolo de investigación se realizó en el Campo Experimental N° 2 de la Facultad de Veterinaria, Libertad, Departamento de San José (34° 38'S; 56° 39'W), Uruguay. El mismo se realizó bajo la supervisión de la Comisión de Ética en el Uso de Animales de la Facultad de Veterinaria (**CEUAFVET – PI 13/14 – Exp 111130-000636-14**).

Este trabajo fue realizado durante la estación reproductiva del año 2017 (marzo-agosto).

En el experimento se utilizaron 80 ovejas Corriedale adultas, entre 4 y 6 años, identificadas por medio de caravanas numeradas y tres carneros de la misma raza de 4 años. Estas fueron seleccionadas de un total de 120 ovejas, de acuerdo a su condición corporal y al estado de las pezuñas, de manera de homogenizar la muestra. Se seleccionaron animales con un peso homogéneo y una condición corporal por encima de 2,5, valorados en un rango de 1 a 5 (Russell et al., 1969).

Los celos de las 80 ovejas, fueron sincronizados con esponjas intravaginales, conteniendo 160 mg de progesterona (Cronipres® CO, Biogénesis-Bagó) durante 12 días (Romano et al., 1993). Una vez retiradas, se realizó el servicio por monta natural utilizando 3 carneros provistos con arneses marcadores. El control de las montas se efectuó durante cuatro días, registrándose el día de la monta como el día cero (0) de la gestación. El día 35 tras retirar los carneros, se realizó el diagnóstico de preñez por ultrasonografía transabdominal (Moallem et al., 2016).

Se descartaron del protocolo las ovejas vacías y las portadoras de más de dos fetos, seleccionando de esta forma 30 ovejas gestando fetos únicos y 26 gestando mellizos. Las 56 ovejas seleccionadas se alimentaron en un potrero con pastura natural, mostrándose en la tabla 1 las características nutricionales del mismo.

**Tabla 1.** Valor nutricional de Pastura de campo natural y fardo de alfalfa. Se expresa el valor nutricional de la pastura del campo del establecimiento. Análisis Realizado en COLAVECO. (MS = Materia Seca - FND = Fibra Neutro Detergente - FDA = Fibra Ácido detergente - PB = Proteína Bruta - FC = Fibra Cruda)

Parámetro/Unidad	Campo natural		Fardo de alfalfa	
	Base Húmeda	Base Seca	Base Húmeda	Base Seca
% MS 105°C	13.85	---	90.73	---
% Cenizas	---	20.08	---	7.76
% PB	---	26.31	---	19.13
% FND	---	32.45	---	47.41
% FAD	---	22.82	---	27.21
ENL (Mcal/Kg MS)	---	1.84	---	1.28

Se descartaron del protocolo aquellas ovejas que al día 145 de la gestación habían presentado problemas sanitarios como foot-rot, quedando de esta forma un total de 51 ovejas.

En el día 145 de gestación se dividieron aleatoriamente en 4 grupos, 2 grupos gestando un solo feto (A y B) y dos grupos gestando 2 fetos (C y D).

Teniendo en cuenta que la duración de la gestación de las ovejas de raza Corriedale es de  $147.9 \pm 1.9$  (Benech, 2007), se aplicó el siguiente protocolo:

Grupos controles: Grupo A (n=13) y Grupo C (n=12) se alimentaron hasta el momento del parto a campo natural.

Grupos tratados: Grupo B (n=15) y Grupo D (n=11) a partir del día 145 de la gestación las ovejas fueron encerradas en corrales techados con piso de hormigón, siendo sometidas a un ambiente inductor de Toxemia de la gestación, el cual consistió en una restricción alimentaria aguda por un máximo de 3 días, con libre acceso al agua.

Las ovejas del grupo B, se alimentaron con 0,4 Kg/día de heno de alfalfa (equivalente al 25% de las necesidades diarias, 0.89 Mcal de EM, es decir una restricción del 75%) (AFRC, 1993), y las del grupo D, se alimentaron con 0,525 Kg/día de heno de alfalfa (equivalente al 25 % de las necesidades diarias, 1.22 Mcal de EM) (AFRC, 1993. En la tabla 1, se presenta el valor nutricional del fardo de alfalfa suministrado. A las 24 horas posteriores a que la glicemia alcanzara los valores considerados de riesgo ( $28,62 \pm 4,33\text{mg/dl}$ ), valores que

son diagnósticos de la Toxemia de la gestación subclínica (Cal Pereyra et al., 2015), los animales fueron retirados de la restricción alimenticia y pasaron a alimentarse al potrero con pastura natural.

Una vez finalizada la restricción alimentaria, los animales del grupo tratamiento (B y D) y los del grupo control (A y C) se reunieron en el mismo potrero de parición, teniendo el mismo manejo nutricional (campo natural más fardos de alfalfa *ad libitum*).

### **8.1.2 Determinaciones en las ovejas**

#### **8.1.2.1 Determinaciones séricas**

Las determinaciones en sangre de las madres se obtuvieron mediante la punción de la vena yugular con jeringas de 10 ml y agujas 18 G. Previo al parto, las ovejas de los grupos A y C (controles) fueron sangradas a los 145 días de gestación y a las 12, 24 y 48 horas para determinar glicemia. En los muestreos del día 145 de la gestación y en los de las 24 y 48 horas se determinó asimismo BOHB. Las ovejas de los grupos B y D fueron sangradas a los 145 días de la gestación y a las 12, 24, 36 y 48 horas luego de comenzar la restricción de alimentos para valorar la glicemia. En los muestreos del día 145 de la gestación y en los de las 24 y 48 horas se determinó asimismo la concentración sérica de BOHB.

Luego del parto todas las ovejas fueron sangradas a la hora y a las 24, 48 y 72 horas de producido el mismo para determinar la glicemia y BOHB sérico. A las 12 horas posparto se realizó una determinación adicional a todos los animales para determinar glicemia.

La sangre para la determinación de glicemia se colectó en tubos con fluoruro de sodio y EDTA, mientras que, para determinar BOHB se colectaron en tubos secos con gel separador.

Fueron centrifugados inmediatamente y almacenados congelados a -20°C en tubos Eppendorf debidamente rotulados e identificados hasta su procesamiento.

Las determinaciones de glicemia y BOHB se realizaron en el Laboratorio de Fisiopatología del Departamento de Patología, Facultad de Veterinaria, Montevideo, Uruguay.

La glicemia se determinó mediante método enzimático colorimétrico, utilizando para ello los Kits comerciales Glucose Liquicolor® (Human, Germany). Se midió la absorbancia a 500nm, a una temperatura de 37 °C, en un colorímetro digital HUMALYSER Junior.

El BOHB se determinó por un método enzimático colorimétrico, utilizando para ello los Kits comerciales Ranbut® (Randox Laboratories Ltd. UK). La lectura se realizó a 330nm, a una temperatura de 37°C, en un colorímetro digital HUMALYSER Junior.

#### **8.1.2.2 Determinaciones reproductivas**

##### **8.1.2.2.3 Duración de la gestación**

La duración de la gestación se determinó considerando el día de monta del carnero como día cero de la misma y el día de parto de cada oveja.

##### **8.1.2.2.4 Duración del parto**

La duración del parto se estableció, considerando los siguientes registros:

1- Hora del comienzo del parto, teniéndose en cuenta para ello la segunda fase del mismo, la cual comprende la aparición del saco alantocoriónico por la vulva, luego aparición del amnios junto con parte del feto que cuando se rompe permite ver las manos y el morro (Fernández Abella, 1993).

2- Hora de expulsión del cordero.

##### **8.1.2.2.5 Tipo de parto**

Los partos se clasificaron en eutócicos (normales) o distócicos (con asistencia).

La asistencia al parto se realizó cuando no se observaba progreso del parto:

1) No se apreciaban las partes del cordero 1 hora después de la aparición de fluidos, o 2) luego de 2 horas sin observación del cordero o cuando se evidenciaba una mala presentación (Dutra y Banchemo, 2011).

#### **8.1.2.2.6 Tiempo de expulsión de placenta**

La valoración del tiempo de expulsión de la placenta, considerada en minutos, se estableció como el lapso de tiempo transcurrido entre la expulsión del feto y la eliminación de la placenta (Saelzar et al., 1999).

#### **8.1.3 Determinaciones en los corderos**

##### **8.1.3.1 Determinaciones séricas**

Las determinaciones en sangre de glicemia y BOHB, de los corderos de todos los grupos, se realizaron dentro de la primera hora de vida (inmediatamente luego de que se hubieran alimentado), a las 24, 48 y 72 horas pos parto. Estas se obtuvieron a través de la punción de la vena yugular con jeringas de 5 ml y agujas 18 G. Las muestras para ambos metabolitos se procesaron de igual forma que las muestras sanguíneas de las ovejas.

##### **8.1.3.2 Evaluación del comportamiento**

La evaluación del comportamiento luego del parto en los corderos, se realizó inmediatamente luego de este, registrándose para cada cordero los períodos parto-primera estación y parto-primera succión (Benech, 2007; Capper et al., 2006).

###### **8.1.3.2.1 Período parto-estación**

Se registró el tiempo en minutos que transcurrió entre el parto y el momento en que el cordero logra mantenerse en estación en sus cuatro extremidades.

###### **8.1.3.2.2 Período parto-primera succión**

Se registró el tiempo en minutos que transcurrió entre el parto y el momento en que el cordero logra succionar calostro por primera vez.

###### **8.1.3.3 Temperatura rectal**

Se determinó la temperatura rectal de todos los corderos con un termómetro digital clínico, dentro de la primera hora de producido el parto y a las 24, 48 y 72 horas de vida.

### **8.1.3.3 Peso corporal**

Se registró el peso corporal de todos los corderos con una balanza digital dentro de la primera hora de producido el parto y a las 24, 48 y 72 horas de vida. Se calculó la ganancia relativa de peso de los corderos en este período, según la siguiente ecuación (Cal Pereyra et al., 2011):

$$\frac{\text{Peso vivo a las 72 horas (kg)} - \text{Peso vivo al nacimiento (kg)}}{\text{Peso vivo a las 72 horas (kg)}} \times 100$$

## 9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se determinó la normalidad de las distintas variables utilizando la prueba de Shapiro-Wilk donde  $p \leq 0.05$  determina que la distribución de la variable es no paramétrica y  $p > 0.05$ , establece la normalidad de dicha distribución.

Los niveles séricos de glicemia y BOHB en ovejas y corderos, la duración de la gestación y peso de los corderos se distribuyeron de forma normal. Las significancias de estas variables se analizaron mediante ANOVA de una vía (Análisis de Varianza para más de 2 muestras) seguido por la prueba de Scheffe.

La valoración de las diferencias de glicemia y BOHB en los diferentes muestreos, del mismo grupo, se realizó con el test de Student para muestras pareadas.

Los parámetros reproductivos evaluados, duración del parto y tiempo de expulsión de placenta, así como, los tiempos parto-primera estación y parto-primera succión en corderos y la temperatura, tuvieron una distribución no normal, utilizándose para su análisis, el test de análisis de varianzas para variables no paramétricas Kruskal Wallis.

Para determinar la diferencia en el tipo de parto -eutócico y distócico- entre los grupos se realizó chi cuadrado, con el test exacto de Fisher.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa STATA versión 14.2. Se consideraron diferencias significativas cuando  $p < 0.05$  y la tendencia cuando  $p < 0.10$ .

## 10. RESULTADOS

### 10.1 Parámetros del metabolismo energético en ovejas previo al parto

Al día 145 de la gestación, previo al comienzo de la restricción de alimentos, la concentración de glicemia de todos los grupos experimentales, no presentó diferencia significativa (Tabla 2).

Como se observa en la figura 1, la concentración de glicemia de las ovejas de los grupos B y D comenzó a disminuir una vez iniciada la restricción de alimentos. A las 12 horas de comenzada la restricción en las ovejas del grupo B, ya se produjo una importante disminución de la glicemia la cual mostró una tendencia estadística ( $p=0.061$ ) con la glicemia del grupo control A. La glicemia continuó descendiendo y a las 48 horas de comenzada la restricción de alimentos, el grupo B presentó un valor de glucosa en sangre estadísticamente menor ( $p<0.001$ ) que la del grupo control A.

En las ovejas gestando mellizos (D), el descenso de la glicemia fue más pronunciado. A las 12 horas de comenzada la restricción alimentaria, este grupo presentó una disminución de la concentración plasmática de glicemia, la cual fue estadísticamente significativa ( $p=0.004$ ) al compararla con la de su control C. Como se observa en la figura 1, la glicemia de este grupo experimental continuó descendiendo en forma pronunciada. Sin embargo, a las 48 horas de comenzada la restricción de alimentos, la glicemia del grupo D mostró una tendencia estadística ( $p=0.054$ ) respecto a la del grupo Control C. Teniendo en cuenta la glicemia del grupo control en este momento, y comparándola con la que presentaba en el día 145 de la gestación, se observó que los animales de este grupo mostraron una disminución de la glucosa en sangre estadísticamente significativa ( $p=0.0001$ ).

Como se observa en el cuadro 2, al día 145 de la gestación, previo a comenzar la restricción de alimentos, la concentración de BOHB tampoco presentó diferencias significativas entre los grupos A, B, C y D.

En la figura 2, se observa que la concentración sérica de BOHB de las ovejas de los grupos sometidos a restricción de alimento (grupos B y D) mostraron un aumento de este metabolito una vez comenzado el tratamiento, siendo este aumento más marcado en las ovejas del grupo D. A las 24 horas de comenzada

la restricción, se observó un aumento de este cuerpo cetónico en los dos grupos con tratamiento nutricional, los cuales fueron superiores a los valores que presentaron los grupos controles en ese momento y estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0.0001$ ). Este comportamiento se mantuvo a las 48 horas de restricción alimenticia (Tabla 2).

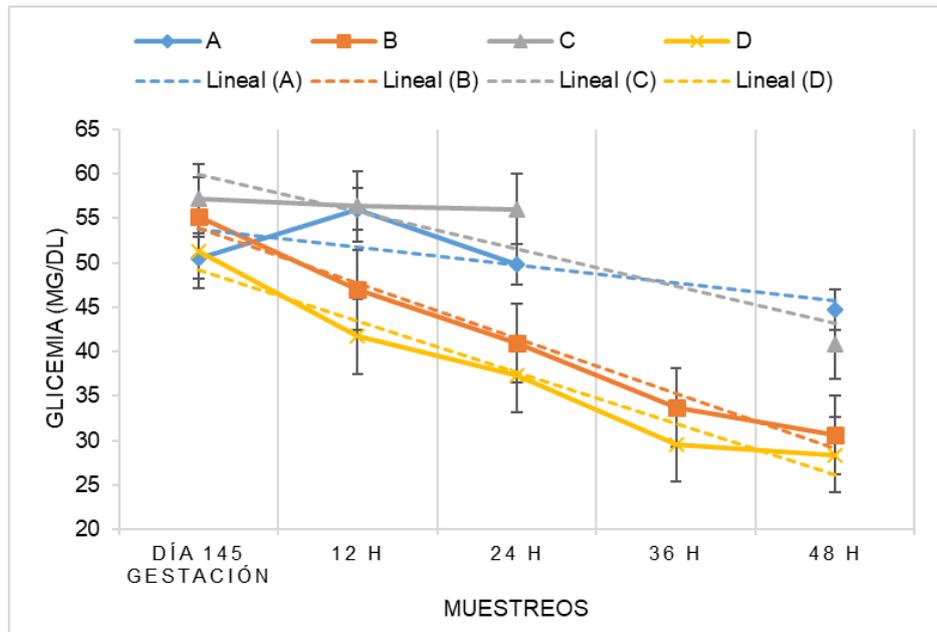
Al analizar el comportamiento de este cuerpo cetónico en los dos grupos controles entre el día 145 y 147 de la gestación, se observó una disminución significativa ( $p=0.002$ ) en el grupo A (gestaciones simples) entre el día 145 y las 48 horas de comenzado el experimento. Sin embargo, en el grupo C (gestación de mellizos), aunque también se registró un descenso del BOHB al comparar dichos momentos, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 2).

Teniendo en cuenta las ovejas de los dos grupos a los que se les realizó la restricción alimentaria, el 69.23% (9/13) de los animales del grupo B, alcanzaron valores diagnósticos de toxemia de la gestación subclínica a las 48 horas de comenzada la misma, en tanto que el 7.69% (1/13) alcanzó estos valores a las 24 horas, y el 23.08% (3/13) a las 72 horas de comenzada la restricción. De las ovejas del grupo gestando mellizos (grupo D), el 54.55% (6/11) alcanzaron los valores diagnósticos de toxemia de la gestación subclínica a las 24 horas y el 45.45% (5/11) lo hicieron a las 48 horas de comenzada la restricción de alimentos, por lo que en las ovejas gestando fetos únicos, la mayoría alcanzó valores de toxemia de la gestación subclínica a las 48 horas, en tanto en las ovejas gestando mellizos, la mayoría los alcanzó a las 24 horas.

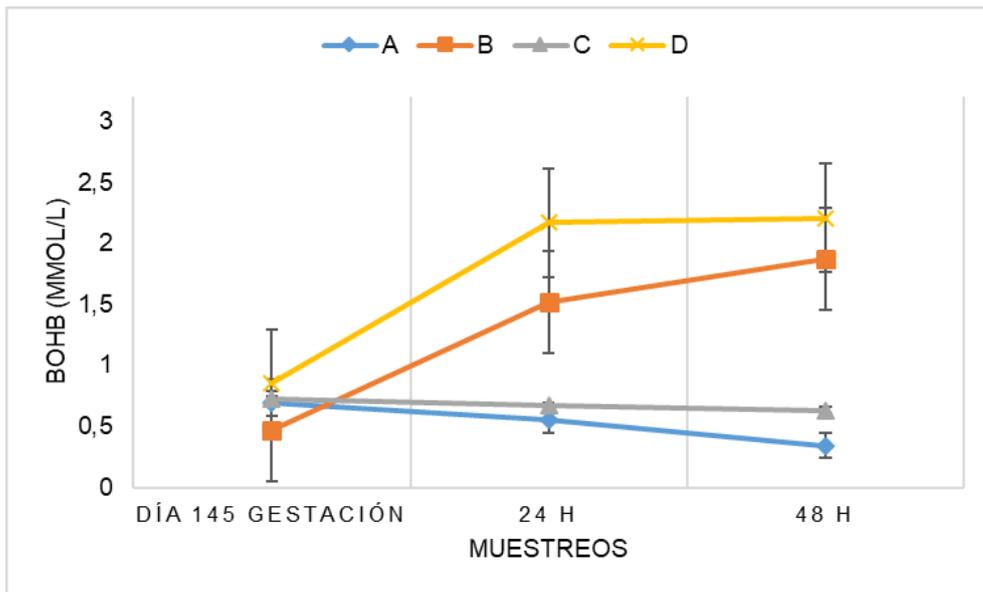
**Tabla 2.** Concentración de glicemia y Betahidroxibutirato en ovejas parto sometidas a restricción alimentaria y alimentadas a campo natural. Valores expresados media  $\pm$  sem, tomados al día 145 de la gestación, 12, 24 y 48 horas posteriores. Para la glicemia se realizó medición adicional a las 12 y 36 horas iniciado el ensayo.

	Glicemia (mg/dl)				BOHB (mmol/L)			
	A	B	C	D	A	B	C	D
<b>Día 145</b>	50.53 $\pm$ 1.68 <sup>s</sup>	55.13 $\pm$ 2.14	57.17 $\pm$ 2.67 <sup>t</sup>	51.27 $\pm$ 2.73	0.69 $\pm$ 0.05 <sup>w</sup>	0.47 $\pm$ 0.07 <sup>u</sup>	0.72 $\pm$ 0.14 <sup>x</sup>	0.85 $\pm$ 0.20 <sup>v</sup>
<b>12 h</b>	53.00 $\pm$ 3.84 <sup>a</sup>	46.93 $\pm$ 2.31 <sup>b</sup>	56.33 $\pm$ 1.83 <sup>c</sup>	41.72 $\pm$ 2.26 <sup>d</sup>	-	-	-	-
<b>24 h</b>	49.83 $\pm$ 1.19	40.93 $\pm$ 2.08	56.00 $\pm$ 3.05 <sup>e</sup>	37.40 $\pm$ 4.30 <sup>f</sup>	0.55 $\pm$ 0.08 <sup>k</sup>	1.52 $\pm$ 0.14 <sup>l</sup>	0.67 $\pm$ 0.09 <sup>m</sup>	2.17 $\pm$ 0.24 <sup>n</sup>
<b>36 h</b>	-	33.69 $\pm$ 2.18	-	29.60 $\pm$ 4.20	-	-	-	-
<b>48 h</b>	44.69 $\pm$ 2.75 <sup>g</sup>	30.67 $\pm$ 2.37 <sup>h</sup>	40.83 $\pm$ 1.60 <sup>i</sup>	28.40 $\pm$ 3.39 <sup>j</sup>	0.34 $\pm$ 0.04 <sup>o</sup>	1.87 $\pm$ 0.12 <sup>p</sup>	0.63 $\pm$ 0.05 <sup>q</sup>	2.21 $\pm$ 0.42 <sup>r</sup>

Grupo A (control gestando fetos únicos), grupo B (ovejas con restricción alimentaria, gestando fetos únicos), grupo C (control gestando fetos mellizos) y grupo D (ovejas con restricción alimentaria, gestando fetos mellizos); <sup>a-b</sup> p=0.061; <sup>c-d</sup> p=0.004; <sup>e-f</sup> p=0.001; <sup>g-h</sup> p=0.001; <sup>i-j</sup> p=0.054; <sup>k-l</sup> p=0.0001; <sup>m-n</sup> p=0.0001; <sup>o-p</sup> p=0.0001; <sup>q-r</sup> p=0.0001; <sup>s-g</sup> p=0.401; <sup>t-i</sup> p<0.0001; <sup>u-p</sup> p<0.0001; <sup>v-r</sup> p=0.0344; <sup>w-o</sup> p=0.002; <sup>x-q</sup> p=0.769



**Figura 1.** Evolución de la glicemia en ovejas sometidas a restricción alimentaria pre parto y alimentadas a campo natural. Medido en mg/dl, expresados en media  $\pm$  sem. Grupo A (control gestando fetos únicos), grupo B (ovejas gestando fetos únicos sometidas a restricción alimentaria, grupo C (control gestando fetos mellizos) y grupo D (ovejas gestando fetos mellizos sometidas a restricción alimentaria). Muestras tomadas al día 145 de la gestación, 12, 24 y 48 de iniciado el experimento. Para los grupos B y D se realiza una medición adicional a las 36 horas. Las líneas punteadas representan líneas de tendencia.



**Figura 2.** Evolución del Betahidroxibutirato en ovejas sometidas a restricción alimentaria y alimentadas a campo natural pre parto. Medido en mmol/L, expresado en media  $\pm$  sem. Grupo A (control gestando fetos únicos), grupo B (ovejas gestando fetos únicos sometidas a restricción alimentaria), grupo C (control gestando fetos mellizos) y grupo D (ovejas gestando fetos mellizos sometidas a restricción alimentaria). Muestras tomadas al día 145 de la gestación, 24 y 48 horas de iniciado el experimento.

## 10.2 Parámetros del metabolismo energético en ovejas luego del parto

**Tabla 3.** Concentraciones de glicemia y Betahidroxibutirato en ovejas posparto. Valores expresados en media  $\pm$  sem, tomados 1, 24, 48 y 72 horas posparto.

Horas	Glicemia (mg/dl)				BOHB (mmol/L)			
	A	B	C	D	A	B	C	D
1	107.00 $\pm$ 7.53	110.86 $\pm$ 5.39	88.09 $\pm$ 8.48	88.73 $\pm$ 6.84	0.53 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>	1.3 $\pm$ 0.10 <sup>b</sup>	1.50 $\pm$ 0.25 <sup>c</sup>	1.55 $\pm$ 0.21
12	53.00 $\pm$ 3.84	60.21 $\pm$ 3.86	66.89 $\pm$ 3.82	65.5 $\pm$ 4.92	-	-	-	-
24	48.67 $\pm$ 3.89	59.93 $\pm$ 3.16	59.00 $\pm$ 4.47	62.91 $\pm$ 3.83	1.07 $\pm$ 0.11	1.33 $\pm$ 0.14	1.23 $\pm$ 0.31	1.22 $\pm$ 0.17
48	50.77 $\pm$ 3.30	52.14 $\pm$ 4.20	49.43 $\pm$ 5.11	52.78 $\pm$ 5.71	0.99 $\pm$ 0.14	1.22 $\pm$ 0.10	0.93 $\pm$ 0.30	1.06 $\pm$ 0.18
72	51.55 $\pm$ 2.72	53.00 $\pm$ 4.14	51.38 $\pm$ 4.18	49.80 $\pm$ 3.42	0.92 $\pm$ 0.12	1.21 $\pm$ 0.18	1.40 $\pm$ 0.25	1.30 $\pm$ 0.18

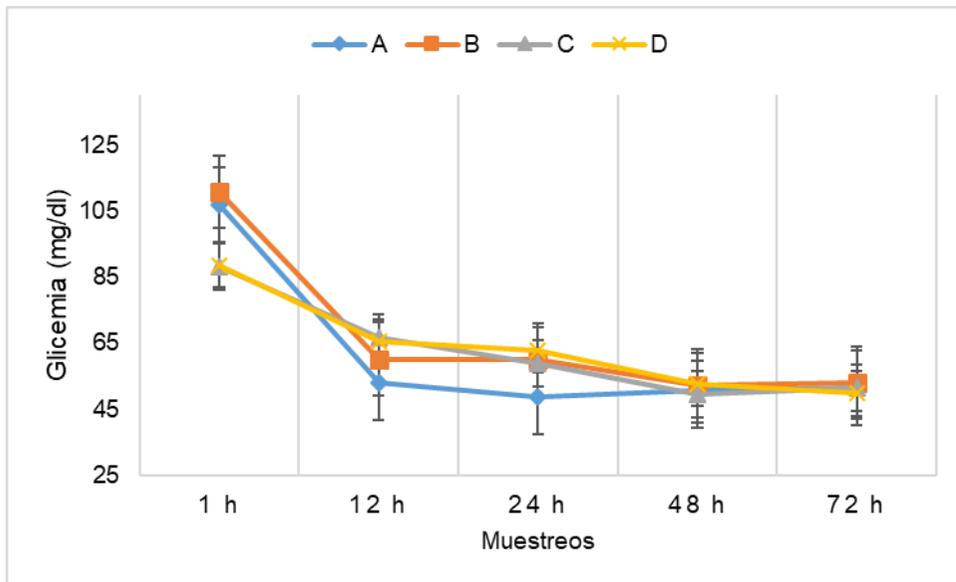
Grupo A (control gestando fetos únicos), grupo B (ovejas con restricción alimentaria, gestando fetos únicos), grupo C (control gestando fetos mellizos) y grupo D (ovejas con restricción alimentaria, gestando fetos mellizos). <sup>a-b</sup> p=0.014, <sup>a-c</sup> p=0.002.

La concentración de glicemia a la hora de haberse producido el parto, fue superior en las ovejas de los grupos con partos únicos comparado a las que parieron mellizos, no habiendo diferencia significativa entre ellos (Tabla 3).

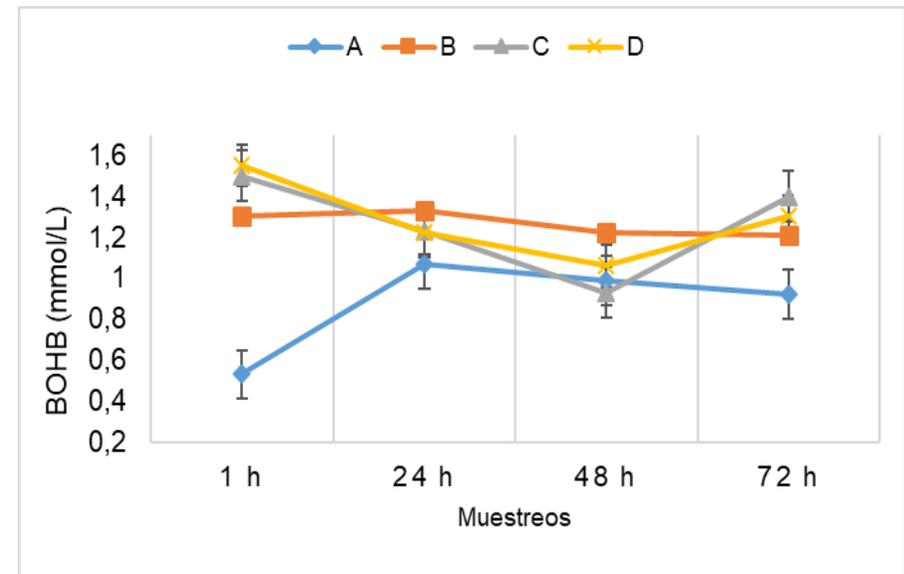
Como se observa en la figura 3, a las 12 horas post parto, la glicemia descendió en los cuatro grupos experimentales, no presentándose diferencia significativa entre grupos.

En los muestreos obtenidos de las ovejas de los cuatro grupos experimentales a las 24, 48 y 72 horas luego de producido el parto, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

Como se observa en la tabla 3, a la hora de haberse producido el parto, la concentración de BOHB sérico en el grupo de ovejas con restricción de alimentos y gestando un cordero fue mayor que en el grupo control gestando un solo cordero ( $p=0.0002$ ). En los grupos con partos múltiples, no se presentaron diferencias entre grupos en ninguno de los momentos estudiados.



**Figura 3.** Evolución de la glicemia en ovejas pos parto. Medido mg/dl, expresado en media  $\pm$  sem. Grupo A (control de ovejas con partos de corderos únicos), grupo B (ovejas con partos de corderos únicos, sometidas a restricción alimentaria, grupo C (control de ovejas con parto de corderos mellizos) y grupo D (ovejas con parto de corderos mellizos sometidas a restricción alimentaria). Muestras tomadas a 1, 12, 24, 48 y 72 horas.



**Figura 4.** Evolución del Betahidroxibutirato en ovejas pos parto. Medido mmol/L, expresado en media  $\pm$  sem. Grupo A (control de ovejas con partos de corderos únicos), grupo B (ovejas con partos de corderos únicos, sometidas a restricción alimentaria, grupo C (control de ovejas con parto de corderos mellizos) y grupo D (ovejas con parto de corderos mellizos sometidas a restricción alimentaria). Muestras tomadas a 1, 12, 24, 48 y 72 horas.

### **10.3 Valores de los parámetros reproductivos y del metabolismo energético en ovejas post parto**

**Tabla 4.** Parámetros reproductivos medidos en ovejas. Duración de la gestación expresado en medias  $\pm$  sem. Duración del parto y tiempo de expulsión de placenta, expresados en mediana (p5 - p95),

Grupos	Duración de la gestación (días)	EUTOCIA			DISTOCIA			Nº Animales
		Nº Animales	Duración del parto (minutos)	Tiempo expulsión placenta (minutos)	Nº Animales	Duración del parto (minutos)	Tiempo expulsión placenta (minutos)	Total
A	148.32 $\pm$ 0.66	12	26.0 (8.0-65.0)	183.0 (30.0 - 233.0)	1	32.0	301.0	13
B	148.07 $\pm$ 0.28	10	19.5 (7.0-55.0)	174.5 (107.0 - 411.0)	5	124.0 (55.5-160.0)	140.0 (123.0 – 202.0)	15
C	147.75 $\pm$ 0.3	11	27.0 (12.0-97.0)	204.0 (47.0 – 359.0)	1	65.0	151.0	12
D	148.09 $\pm$ 0.30	10	44.0 (11.0 -75.0)	199.0 (150.0 - 283.0)	1	155.0	175.0	11
<i>Total</i>	148.06 $\pm$ 0.54	43	27.0 (8.0-65.0)	188.0 (107.0 – 289.0)	8	101.0 (32.0 -160.0)	162.0 (123.0-301.0)	51

Grupo A (control de ovejas con partos de corderos únicos), grupo B (ovejas con partos de corderos únicos, sometidas a restricción alimentaria), grupo C (control de ovejas con parto de corderos mellizos) y grupo D (ovejas con parto de corderos mellizos sometidas a restricción alimentaria)

### **10.3.1 Duración de la gestación**

Como se observa en la tabla 4, la media de la duración de la gestación para los cuatro grupos experimentales fue de  $148.06 \pm 0.54$  días. No encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

### **10.3.2 Tipo, duración del parto y tiempo de expulsión de placenta**

Teniendo en cuenta las ovejas que gestaron fetos únicos, en el grupo A, el 92.31% de las ovejas presentaron parto normal. En el grupo B, con restricción alimentaria, el 66.67% de los animales, tuvieron partos eutócicos (Tabla 4).

Al observar el tipo de parto que presentaron las ovejas que gestaron fetos mellizos, en el grupo C, el 91.67% de las mismas presentaron parto normal, mientras que en el grupo D fue el 90.91%.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos experimentales en el tipo de parto (eutócico/distócico).

Al analizar los partos eutócicos en los grupos gestando fetos únicos, el rango de duración fue de entre 7.0 a 65 min.

En los grupos de ovejas gestando mellizos, se consideró el tiempo total de parto, abarcando desde que comenzó la segunda etapa del parto del primer cordero hasta que fue expulsado el segundo. El rango total del parto fue entre 11.0 y 75.0 min. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en este parámetro reproductivo entre los cuatro grupos experimentales.

Las ovejas melliceras con partos eutócicos tuvieron un tiempo de expulsión de placenta similar a las ovejas con partos simples (Tabla 4). En este parámetro tampoco se evidenció diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos experimentales.

Al evaluar los partos distócicos, tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa en la duración del parto, ni en el tiempo de expulsión de la placenta entre los grupos experimentales.

Los partos que se debieron asistir fueron, en el grupo A, por presentarse de gran tamaño (mayor a 6 kg), en el grupo B, cuatro de ellos presentaron pesos mayores

a 6 kg, otro lo fue por mala presentación. En los grupos C y D, fueron por mala presentación de los mellizos (un cordero de cada grupo).

## 10.4 Resultados registrados en corderos

### 10.4.1 Metabolitos en corderos

**Tabla 5.** Concentración de glicemia y Betahidroxibutirato en corderos expresadas en media  $\pm$  sem. Medidas a 1, 24, 48 y 72 horas de nacidos.

Horas	Glicemia (mg/dl)				BOHB (mmol/L)			
	A	B	C	D	A	B	C	D
1	68.27 $\pm$ 8.54 <sup>a</sup>	41.07 $\pm$ 5.68 <sup>b</sup>	41.28 $\pm$ 3.79 <sup>c</sup>	49.27 $\pm$ 4.15	0.11 $\pm$ 0.03	0.08 $\pm$ 0.05	0.16 $\pm$ 0.05	0.08 $\pm$ 0.01
24	105.42 $\pm$ 8.42	96.93 $\pm$ 9.84	98.64 $\pm$ 7.96	95.65 $\pm$ 7.76	0.33 $\pm$ 0.04	0.29 $\pm$ 0.04	0.21 $\pm$ 0.03	0.27 $\pm$ 0.02
48	114.80 $\pm$ 6.07	105.36 $\pm$ 6.87	96.92 $\pm$ 13.24	115.31 $\pm$ 5.07	0.33 $\pm$ 0.04	0.35 $\pm$ 0.04	0.18 $\pm$ 0.03	0.23 $\pm$ 0.04
72	120.4 $\pm$ 4.23	106.42 $\pm$ 8.69	97.5 $\pm$ 10.10	121.50 $\pm$ 6.78	0.47 $\pm$ 0.04	0.43 $\pm$ 0.07	0.49 $\pm$ 0.08	0.49 $\pm$ 0.11

Grupo A (control corderos únicos), grupo B (Corderos únicos de madres sometidas a restricción), grupo C (control corderos mellizos) y grupo D (mellizos de madres sometidas a restricción alimentaria). <sup>a-b</sup> p = 0.016, p <sup>a-c</sup>=0.011

Dentro de la primera hora de vida, la glicemia de los corderos únicos, nacidos de madres que se alimentaron previo al parto, fue estadísticamente superior ( $p=0.016$ ) que la que presentaron los corderos únicos nacidos de madres con restricción alimentaria.

Al observar la tabla 5, se evidenció una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.011$ ), en la glicemia obtenida dentro de la primera hora de producido el parto entre los corderos nacidos de los dos grupos controles.

Sin embargo, dentro de la primera hora post parto, no existió diferencia estadísticamente significativa en la glicemia de los corderos nacidos mellizos.

Como se observa la figura 5, a las 24 horas de haber nacido, los corderos de todos los grupos experimentales presentaron un importante aumento de la glicemia. Los valores de este metabolito sérico, registrado en los corderos de los cuatro grupos experimentales en este momento, así como los registrados a las 48 y 72 horas del nacimiento no presentaron diferencia significativa.

Si bien no se encontró diferencia significativa entre los grupos, los corderos nacidos como únicos, de madres que fueron alimentadas a campo natural, presentaron valores medios de glicemia superiores que el resto de los grupos, en todas las mediciones (figura 5).

El BOHB determinado dentro de la primera hora de producido el parto, así como el registrado a las 24, 48 y 72 horas de nacidos los corderos, no presentó diferencia significativa entre grupos.

Los valores de este metabolito sérico, registrados en los corderos de los cuatro grupos experimentales, dentro de la primera hora de haber nacido fueron más bajos que los obtenidos de sus madres en el mismo momento (Tablas 3 y 5).

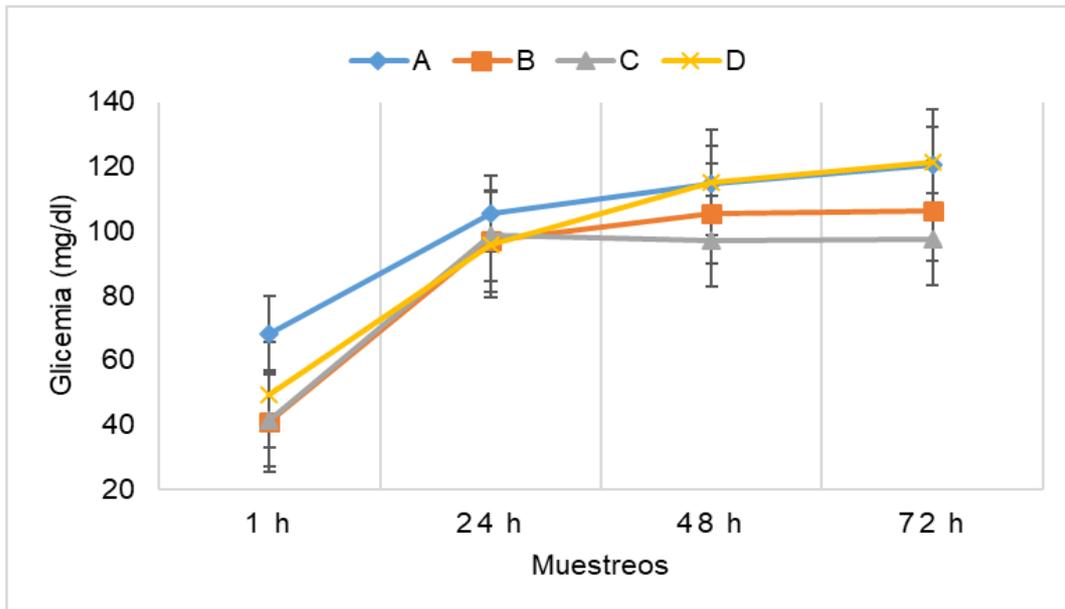


Figura 5. Evolución de la glicemia en corderos. Medidos en mg/dl, expresados en media  $\pm$  sem. Grupo A (control corderos únicos), grupo B (corderos únicos de madres sometidas a restricción alimentaria), grupo C (control corderos mellizos) y grupo D (corderos mellizos de madres sometidas restricción alimentaria). Tomadas a las 1, 24, 48 y 72 horas posparto.

### **10.4.3 Comportamiento de los corderos**

**Tabla 6.** Comportamiento de los corderos luego del parto. Tiempo transcurrido, entre el parto y la estación, expresados en mediana (p5 - p95) y tiempo entre el parto y la primera succión efectiva, expresado en mediana (p5 – p95).

Grupo	N° animales	Parto- primera estación (min)	Parto -primera succión (min)
A	13	25.0 (10.0 -64.0) <sup>a</sup>	45.0 (20.0 - 92.0)
B	14	18.0 (13.0-60.0)	48.5 (26.0 - 112.0)
C	19	14.0 (2.0 – 57.0) <sup>c</sup>	36.0 (16.0 – 161.0)
D	19	15.0 (1.0 – 53.0)	38.0 (6.0 -147.0)

Grupo A (control corderos únicos), grupo B (corderos únicos de madres sometidas a restricción alimentaria), grupo C (control corderos mellizos) y grupo D (corderos mellizos de madres sometidas restricción alimentaria). <sup>a-c</sup> p = 0.0412.

Al comparar el tiempo parto-primera estación entre los corderos nacidos únicos (grupos A y B), así como al comparar este tiempo en los corderos nacidos mellizos (grupos C y D), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, los corderos nacidos únicos, tardaron más tiempo en pararse que los corderos mellizos. Los corderos de los grupos controles presentaron tendencia estadística en este parámetro (p= 0.0522) (Tabla 6).

Con respecto al tiempo que tardaron los corderos en efectuar la succión efectiva, tiempo considerado entre el momento que nacen, hasta que logran mamar por primera vez, no se evidenció diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (Tabla 6).

#### **10.4.4 Temperatura en corderos**

**Tabla 7.** Evolución de la temperatura de corderos, medido en grados Celsius (°C), expresado en mediana (p5 – p95), evaluados a 1, 24, 48 y 72 horas de nacidos.

<b>Grupo</b>	<b>1 h</b>	<b>24 h</b>	<b>48 h</b>	<b>72 h</b>
<b>A</b>	40.3 (36.2 - 40.9)	39.7 (37.7 – 40.6)	40.0 (37.5 – 40.7)	39.9 (39.7 -40.5)
<b>B</b>	40.2 (39.3 – 41.0)	39.6 (36.3 – 40.5)	40.0 (39.9 – 40.6)	39.9 (37.7 – 40.8)
<b>C</b>	39.8 (39.1 – 40.6)	39.5 (38.9 – 40.6)	39.5 (38.9 – 40.5)	39.5 (39.7 -40.5)
<b>D</b>	40.1 (38.3 – 41.6)	39.6 (39.0 – 40.3)	39.6 (38.3 – 40.8)	39.9 (37.7 -40.8)

Grupo A (control corderos únicos), grupo B (corderos únicos de madres sometidas a restricción alimentaria), grupo C (control corderos mellizos) y grupo D (corderos mellizos de madres sometidas restricción alimentaria).

Los valores de temperatura de los corderos de todos los grupos, no presentaron diferencias significativas en los muestreos registrados dentro de la primera hora de vida, como así tampoco en los registrados a las 24, 48 y 72 horas de nacidos.

### 10.4.5 Peso de corderos

**Tabla 8.** Evolución del peso de corderos nacidos únicos y mellizos, en gramos (g), expresado en media  $\pm$  sem, obtenidos 1 hora, 24, 48 y 72 horas de nacidos.

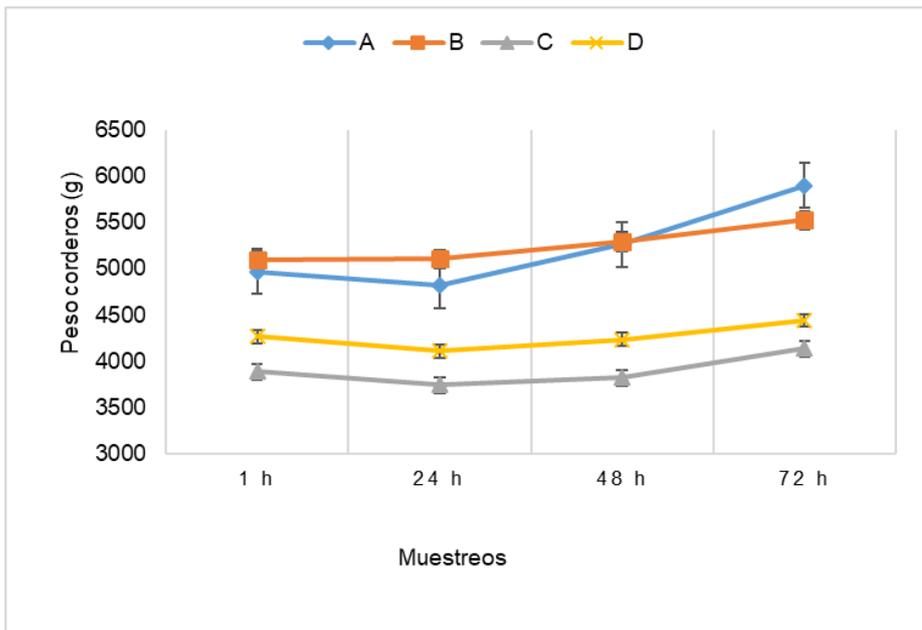
Grupo	1 h	24 h	48 h	72 h
A	4969.23 $\pm$ 171.11 <sup>a</sup>	4815.39 $\pm$ 217.46 <sup>c</sup>	5263.34 $\pm$ 249.46 <sup>e</sup>	5900.00 $\pm$ 244.50 <sup>g</sup>
B	5093.33 $\pm$ 184.51	5014.29 $\pm$ 167.68	5292.31 $\pm$ 190.30	5523.08 $\pm$ 188.84
C	3884.78 $\pm$ 120.91 <sup>b</sup>	3741.30 $\pm$ 115.53 <sup>d</sup>	3822.73 $\pm$ 122.73 <sup>f</sup>	4134.21 $\pm$ 117.79 <sup>h</sup>
D	4154.54 $\pm$ 137.07	4107.50 $\pm$ 146.99	4236.11 $\pm$ 163.34	4441.67 $\pm$ 173.92

Grupo A (control corderos únicos), grupo B (corderos únicos de madres sometidas a restricción alimentaria), grupo C (control corderos mellizos) y grupo D (corderos mellizos de madres sometidas restricción alimentaria). <sup>a-b</sup>  $p < 0.001$ , <sup>c-d</sup>  $p < 0.001$ , <sup>e-f</sup>  $p < 0.001$ , <sup>g-h</sup>  $p < 0.001$ .

El peso registrado dentro de la hora de producido el parto, así como el registrado a las 24, 48 y 72 horas de vida, no presentó diferencias significativas entre los corderos nacidos únicos, así como tampoco entre los corderos nacidos mellizos (Tabla 8).

Sin embargo, dentro de la primera hora de producido el parto, se observó diferencia significativa ( $p < 0.001$ ) al comparar el peso de los corderos de los dos grupos controles (A=4969.23  $\pm$  71.11g y C= 3884.78 g  $\pm$  120.91g).

Esta diferencia significativa en el peso entre estos dos grupos se mantuvo a las 24, 48 y 72 horas pos parto ( $p < 0.001$ , respectivamente) (Tabla 8).



**Figura 6.** Evolución de peso de corderos. Medido en gramos, expresado en media  $\pm$  sem, en corderos grupo A (grupo control únicos), grupo B (corderos únicos de madres con restricción alimentaria), grupo C (control corderos mellizos) y grupo D (corderos de madres con restricción alimentaria). Tomados 1, 24, 48 y 72 horas de vida.

#### **10.4.5.1 Ganancia relativa de peso de corderos**

**Tabla 9.** Ganancia relativa de peso a las 72 horas de vida, de los corderos, expresados como valores porcentuales, presentados en media  $\pm$  sem.

<b>Grupos</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>% DS</b>	<b>Max</b>	<b>Min</b>
<b>A</b>	14.01 $\pm$ 2.12 <sup>a</sup>	6.38	24.28	4.76
<b>B</b>	5.22 $\pm$ 3.26	11.29	24.59	-18.00
<b>C</b>	6.64 $\pm$ 1.98	8.40	18.18	-10.25
<b>D</b>	3.79 $\pm$ 2.62 <sup>b</sup>	11.15	20.46	-18.31

Grupo A (control corderos únicos), grupo B (corderos únicos de madres sometidas a restricción alimentaria), grupo C (control corderos mellizos) y grupo D (corderos mellizos de madres sometidas restricción alimentaria). DS (desvío estándar), Max (máximo), Min (mínimo). <sup>a-b</sup> p =0.099.

Los corderos del grupo A, ganaron 14.01% de peso vivo a las 72 horas, no habiendo pérdida de peso en ninguno de ellos. Sin embargo, los corderos del grupo B, tuvieron una ganancia media del 5%, presentando pérdida de peso de hasta 18% en alguno de ellos a las 72 horas.

La ganancia relativa de peso en los corderos mellizos del grupo C, fue de 6.6%, perdiendo hasta un 10% de peso en alguno de ellos en las primeras 72 horas de vida. Los corderos mellizos del grupo D, ganaron 3.8% del peso vivo, teniendo una pérdida de hasta el 18.3% de peso en alguno de ellos en sus primeras 72 horas de vida.

## 11. DISCUSIÓN

### **11.1 Parámetros del metabolismo energético en ovejas previo al parto**

Los valores de glicemia registrados en nuestro ensayo al día 145 de la gestación en todos los grupos, son coincidentes con los reportados para ovejas con gestaciones simples y múltiples al final de la gestación (Cal Pereyra et al., 2015; Raoofi et al., 2015; El-Far et al., 2010; Lacetera et al., 2001).

La disminución de la concentración de glicemia una vez comenzada la restricción alimentaria en los grupos B y D, es explicada por varios autores. Se sugiere que las ovejas gestantes sometidas a ayuno o restricción de alimento, manifiestan rápidamente hipoglicemia, evento asociado no solo a la disminución en la tasa de producción de glucosa por falta de precursores, sino también, al incremento de la eliminación de este metabolito causado por el consumo fetal excesivo de glucosa, produciendo una desregulación en la homeostasis materna, lo cual puede disminuir sus niveles sanguíneos hasta 20 mg/dl (Cal Pereyra et al., 2015; Schlumbohm y Harmer, 2008; Cal Pereyra, 2007; Cal et al., 2006, Rook, 2000). Los animales de este ensayo recibieron al final de la gestación, el 25% de las necesidades energéticas, situación que disminuye la tasa de producción de glucosa. Algunos autores plantean que el factor más importante para el desarrollo de enfermedades metabólicas es la disminución del plano nutricional de las madres (Constable et al., 2017; Barbagianni et al., 2015a).

La disminución de la glicemia fue mayor en las ovejas que se encontraban gestando mellizos, hallazgo ampliamente reportado, el cual sugiere que la condición de gestar fetos múltiples aumenta el riesgo de desarrollar Toxemia de la Gestación (Barbagianni et al., 2015; Cal-Pereyra et al., 2015; Cal-Pereyra et al., 2012, Brozos et al., 2011; Schlumbohm y Harmer, 2008; Moghaddam y Hassanpour, 2008; Lacetera et al., 2001). Cal Pereyra et al. (2012) y Rook (2000) reportan que los requerimientos de las madres al final de la gestación que portan corderos dobles aumentan 200% sobre sus necesidades de mantenimiento, y en las ovejas que portan corderos únicos este aumento es menor, del 150% sobre sus necesidades de mantenimiento.

Se sugiere, asimismo, que el estrés generado por la restricción de alimentos produce una mayor exigencia en la homeostasis energética de las madres que

portan más de un feto (El-Far et al., 2010; Schlumbohm y Harmer, 2008; González et al., 2000; Rook, 2000), situación metabólica que es más controlable en aquellas que gestan solo un cordero. Para Raofí et al. (2015) el sistema de homeostasis de glucosa de las ovejas que gestan corderos múltiples, se encuentra más susceptible al estrés hipoglicémico que aquellas que gestan solo un cordero, debido a que tienen una tasa de recambio de glucosa menor a su producción.

Las ovejas gestando un cordero y que continuaron alimentándose a campo natural (grupo A), no presentaron diferencia significativa en los valores de glicemia entre que comenzó el ensayo y las 48 horas del mismo, lo que demuestra que la alimentación fue suficiente para mantener la homeostasis energética de estos animales.

Sin embargo, las ovejas gestando mellizos y que continuaron alimentándose (grupo C) tuvieron una disminución significativa de la glicemia a las 48 horas de comenzado el ensayo. Esta situación confirma lo reportado por varios autores, los cuales afirman que al final de la gestación, la competencia del útero grávido con la capacidad del rumen, conllevan a una disminución en la capacidad de ingesta y por tanto a una menor producción de glucosa pudiendo entrar en toxemia subclínica a pesar de no ser sometidas a una restricción alimenticia como sucede frecuentemente en ovejas con gestaciones dobles en sistemas pastoriles extensivos (Ratanapob et al., 2018; Raofí et al., 2015; Cal Pereyra et al., 2012; Caldeira, 2005; Rook, 2000).

En nuestras condiciones experimentales, al día 145 de la gestación, previo a comenzar la restricción de alimento, las concentraciones de BOHB de todos los grupos no fueron significativamente diferentes, siendo en los grupos de ovejas que gestaban corderos únicos menores que en aquellas que portaban corderos dobles. En la bibliografía, se reporta un amplio rango de concentración sérica de este cuerpo cetónico en ovejas gestantes. Rook (2000) observa concentraciones sanguíneas de este metabolito en ovejas bien alimentadas, por debajo de 0.5 mmol/L, valor coincidente con lo reportado por González et al. (2000), Moghaddam y Hassanpour (2008) y Cal Pereyra et al (2015); quienes establecen concentraciones inferiores a 0.6 mmol/L,  $0.46 \pm 0.15$  mmol/L y  $0.44 \pm 0.11$  mmol/L, respectivamente.

Raofi et al. (2015) establecen para ovejas portando fetos únicos, una semana previa al parto, concentraciones de BOHB de  $0.53 \pm 0.04$  mmol/L y de  $1.0 \pm 0.04$  mmol/L para ovejas gestando mellizos. Barbagianni et al. (2015a), reportan concentraciones medias de 0.80 mmol/L (0.4 -1.1 mmol/L) para ovejas al día 145 de la gestación.

El incremento en la concentración sanguínea del BOHB observado en las ovejas sometidas a una restricción alimenticia se explica debido a que, la falta de precursores de origen alimentario para la neoglucogénesis, produce un balance energético negativo, el cual, a su vez, conduce a una movilización de las reservas corporales. Se ha reportado ampliamente que el aumento de este cuerpo cetónico, refleja la magnitud de la lipomovilización (Ratanapob et al., 2018; Sakha, 2016; Cal Pereyra et al., 2015; Raofi et al., 2015; Cal Pereyra et al., 2012; Cal Pereyra et al., 2011).

El incremento de la concentración de este metabolito, fue mayor en las ovejas que se encontraban gestando mellizos, comparado a las ovejas que gestaban corderos únicos, lo cual puede haber sido causado por la mayor movilización de las reservas grasas en estas madres, ya que sus requerimientos energéticos aumentan en mayor medida que aquellas que gestan un cordero (Cal Pereyra et al., 2012; Rook, 2000). Este mayor incremento en las ovejas melliceras coincide con lo reportado por otros autores, quienes establecen que gestar fetos múltiples es un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, ya que en estos animales se presenta un mayor incremento de BOHB al aumentar el tamaño de la camada (Ratanapob et al., 2018; Barbagianni et al., 2015a; Raofi et al., 2015).

Existen controversias entre los autores, para establecer un punto de corte que defina el momento en que, el incremento de los valores de BOHB se vuelven indicativos de toxemia de la gestación subclínica. Lacetera et al. (2001), establecieron valores de BOHB para animales sanos menores a 0.86 mmol/L (0.31 a 0.48 mmol/L) y valores mayores a 0.86 mmol/L (0.89 a 1.81 mmol/L) para aquellos que presentan toxemia de la preñez subclínica.

Sin embargo, Cal Pereyra et al. (2015) proponen que valores de  $2,26 \pm 1,03$  mmol/L en animales gestando un cordero, que no manifiestan signos clínicos de toxemia de la gestación, determina la condición subclínica de esta.

Feijó et al. (2015) mencionan valores de BOHB de enfermedad subclínica de  $1.51 \pm 0.47$  mmol/L, al día 136 de la gestación, luego de provocar una restricción alimentaria del 70% de 4 días de duración.

Taghipour et al. (2010) plantean valores indicativos de toxemia subclínica, entre 0.8 y 1.6 mmol/L, considerando asimismo que valores superiores a 1.6 mmol/L son indicativos de toxemia clínica. Mientras que, para Barbagianni et al. (2015a), concentraciones superiores a 1.2 mmol/L de BOHB es suficiente para considerar que las ovejas desarrollan la enfermedad clínica, encontrando en su trabajo valores medios de 3.7 mmol/L (variando entre 1.7 - 6.2 mmol/L) en los animales que manifestaron sintomatología. Sin embargo, la gran mayoría de los autores coinciden en afirmar que, para diagnosticar la Toxemia de la gestación clínica, los valores de BOHB deben ser superiores a 3 mmol/L (Harmeyer y Schlumbohm, 2006; Schlumbohm y Harmeyer 2004; Scott y Woodman 1993; Cantley et al., 1991).

En nuestro ensayo a las 48 de comenzada la restricción de alimentos, la concentración de glicemia de las ovejas de los grupos B y D ( $30,67 \pm 2,37$  y  $28,40 \pm 3,39$  mg/dl respectivamente) se encontró en los valores diagnósticos de toxemia de la gestación subclínica reportados por Cal-Pereyra et al. (2015), siendo los mismos de  $28,62 \pm 4,33$  mg/dl. En este momento, asimismo, los valores de BOHB obtenidos de estos mismos animales se encontraban en los valores reportados por Cal-Pereyra et al. (2015) para toxemia de la gestación subclínica, siendo estos  $2,26 \pm 1,03$  mmol/L.

Teniendo en cuenta estos valores de glicemia y BOHB séricos y que ningún animal mostró signos clínicos de la enfermedad, podemos asumir, de acuerdo con Duffield (2000) que a partir de este momento estos animales se encontraban en toxemia subclínica.

En los grupos de ovejas que gestaron corderos únicos, los valores de estos metabolitos a las 48 horas de comenzado el ensayo, concuerdan con los reportados por Cal Pereyra et al. (2015), quienes establecen que 48 horas de restricción alimentaria es el tiempo suficiente, para producir toxemia de la gestación subclínicas en ovejas portando corderos únicos. Sin embargo, las ovejas gestando mellizos alcanzaron más precozmente esta condición,

necesitando la mayoría de ellas, 24 horas menos para llegar a valores de toxemia subclínica.

## **11.2 Parámetros del metabolismo energético en ovejas luego del parto**

Las concentraciones de glucosa sanguínea registradas a la hora de haberse producido el parto fueron elevadas y, si bien, no presentaron diferencias significativas entre los grupos, en las ovejas que parieron dos corderos fueron menores que en aquellas que parieron solo uno. Los valores de este metabolito sérico obtenidos en nuestro ensayo, concuerdan con los reportados por Araujo et al. (2014) para ovejas bien alimentadas durante la gestación, quienes obtuvieron glicemias de  $123.59 \pm 23.96$  mg/dL en ovejas que parieron un cordero y  $111.16 \pm 16.21$  mg/dL en ovejas que parieron más de 2 corderos. Estos mismos autores reportan que inmediatamente luego del parto se produce una hiperglicemia, tanto en ovejas de partos simples, como múltiples, posiblemente a causa de un aumento en las reservas de glucagón y concentraciones elevadas de glucocorticoides que promueven el agotamiento del glucógeno hepático. González et al. (2000) sugieren que este fenómeno puede ser consecuencia de la liberación de glucocorticoides como signo de nacimiento en las ovejas. Además, esta hormona juega un papel importante en el periparto debido a su potente efecto gluconeogénico, sin embargo, sus concentraciones tienden a disminuir progresivamente en el período posparto en relación con las últimas semanas de gestación (Campos et al., 2010).

Sin embargo, Feijó et al. (2015) reportan valores medios de glicemia posparto, en ovejas con toxemia de la gestación subclínica, inferiores al obtenido en este trabajo ( $71.2 \pm 2.5$  mg/dl).

A las 12 horas de haberse producido el parto, en todos los grupos experimentales la concentración de glicemia se redujo hasta valores considerados por muchos autores como fisiológicos para ovejas no gestantes, entre 50-80 mg/dl (Feijó et al., 2016; Santos et al., 2011; Sorondo y Cirio, 2011; Cal Pereyra, 2007; Caldeira, 2005; González et al., 2000).

A partir de las 24 horas de haberse producido el parto, las ovejas de todos los grupos, presentaron valores de glicemia considerados como normales para ovejas en lactación, valores que son concordantes con los reportados por

Caldeira (2005) en ovejas lecheras durante las primeras dos semanas de lactancia. Esto demuestra que la alimentación posterior al ensayo, recupera los niveles de glicemia en todos los grupos experimentales. Araujo et al. (2014) reportan valores de glicemia en ovejas a los 14 días de lactación, las cuales fueron bien alimentadas durante toda la gestación, de  $64.86 \pm 3.06$  mg/dL en ovejas de partos únicos y  $66.84 \pm 2.88$  mg/dL en aquellas que parieron más de 2 corderos. Asimismo, en ovejas sin restricción alimentaria, a la semana de haberse producido el parto, Raofi et al. (2015) reportan valores de glicemia en ovejas de parto simple de  $66.16 \pm 1.8$  mg/dl y  $59.33 \pm 1.8$  mg/dL en aquellas que parieron corderos mellizos, valores superiores a los obtenidos en este ensayo. Sin embargo, El-Far et al. (2010) reportan a las 24 horas post parto, valores de  $40.50 \pm 0.63$  mg/dL en ovejas con parto simple y  $40.12 \pm 0.25$  para ovejas con partos dobles, concentraciones inferiores a las encontradas en este trabajo.

A la hora de haberse producido el parto, la concentración de BOHB en las ovejas del grupo que parieron un cordero y que se alimentaron durante todo el ensayo (grupo A) fue significativamente inferior respecto al grupo restringido de alimentos (grupo B). Esta situación no se presentó entre los grupos de ovejas de parto múltiple, los cuales no presentaron diferencia significativa. Este escenario concuerda con lo reportado por Raofi et al. (2015) los cuales demostraron que las ovejas con dos corderos tienen concentraciones de BOHB significativamente más altas al final de la gestación y durante la lactancia temprana, que aquellas ovejas que portan un solo cordero. Estos autores sugieren que el estrés regulatorio y metabólico en las ovejas en gestación tardía con dos corderos es desproporcionadamente mayor que en las ovejas de corderos únicos (Raofi et al., 2015; Moallem et al., 2012).

A partir de las 24 horas de producido el parto, la concentración de BOHB es similar en todos los grupos experimentales, concordando con los valores reportados por Caldeira (2005) para las primeras dos semanas de lactación, en ovejas lecheras ( $1,19 \pm 0,90$  mmol/L). La tasa de producción corporal de cuerpos cetónicos hepáticos generalmente aumenta de 4 a 5 veces en las ovejas durante la gestación tardía y la lactancia (Raofi et al., 2015; González et al, 2000), ya que se continúa con un balance energético negativo durante la lactancia temprana, produciendo movilización de las reservas corporales, presentando concentraciones basales de BOHB durante este período de  $0.72 \pm 0.33$  mmol/l

(Harmeyer y Schlumbohm, 2006). Estos valores elevados de cuerpos cetónicos desde las 24 horas hasta la culminación del ensayo, presentaron una relación inversa a la concentración de glicemia, la cual se encontró en el límite inferior sugerido para ese período productivo (Raoofi et al., 2015; Araujo et al., 2014, Harmeyer y Schlumbohm, 2006; Caldeira, 2005). Los valores posparto de Glicemia y BOHB obtenidos de las ovejas de los grupos B y D, las cuales se encontraban en toxemia de la gestación subclínica previo al parto, demuestra que esta condición patológica, no tiene repercusión en las madres luego de producido el parto.

### **11.3 Duración de la gestación**

La restricción de alimentos en nuestro trabajo, se produjo a partir del día 145 de la gestación, momento que se encontraba dentro del rango probable de fecha de parto, para la especie ovina de raza Corriedale (Benech, 2007; Fernández Abella, 1993; Durán del Campo, 1993). Si bien, se ha reportado que la subnutrición en las últimas etapas de la preñez puede acortar la gestación entre 4 a 7 días (Fernández Abella, 1993), dicha restricción debe producirse antes de los 142 días de la gestación (Benech, 2007).

La duración de la gestación no se mostró acortada en los grupos sometidos a la restricción alimentaria, teniendo en todos los grupos experimentales, una duración coincidente con lo reportado por Benech (2007) para la raza Corriedale, de  $147,9 \pm 1,9$  días. Nuestros datos además son coincidentes con los reportados por Durán del Campo (1993), el cual sugiere que la especie ovina, sin distinción de raza, presenta una duración de la gestación de 147 días, con un mínimo de 143 y un máximo de 151 días.

En nuestras condiciones experimentales, no se encontraron diferencias significativas en este parámetro, entre los grupos que parieron corderos únicos y mellizos (tratados y no tratados), información que concuerda con lo sugerido por Carrillo et al. (1997), los cuales tampoco obtuvieron diferencias en el largo de gestación entre corderos nacidos únicos y mellizos.

#### **11.4 Tipo de parto en las ovejas**

Si bien, no se presentó diferencia estadísticamente significativa en la facilidad de parto, las ovejas del grupo que fueron sometidas a restricción de alimento y parieron un solo cordero (grupo B), presentaron mayor porcentaje de asistencia en estos. Según Fernández Abella (2015), los partos distócicos generalmente se producen por tres causas, tamaño excesivo del feto, mala presentación de este y debilidad de la madre. Los corderos nacidos de dicho grupo experimental fueron los de mayor peso corporal, lo cual está de acuerdo con lo que sugiere la bibliografía, en la cual se propone que a medida que aumenta el peso al nacer, existe aumento en las muertes de corderos únicos, debido a la dificultad de pasaje por el canal de parto (Benech, 2007; Dwyer 2003; Owens et al., 1985). Sin embargo, la asistencia al parto de corderos en esta investigación, se encuentra dentro de los porcentajes valorados como normales en la especie ovina, encontrándose en nacimiento de corderos únicos, entre el 30 y 38% y, en partos de mellizos entre 8 y 18% (Dwyer, 2003).

Dwyer (2003) reportan mayores casos de distocias por mala presentación fetal, en ovejas sometidas a una restricción alimentaria del 35% de las necesidades a lo largo de toda la gestación. En este trabajo, la restricción fue del 75% por un máximo de 3 días, previo al rango probable de parto, situación que no es suficiente para lograr dicho trastorno durante el parto, información coincidente con Benech (2007), quien realizó un ayuno de 48 horas a los 139 y 142 días de gestación, no encontrando diferencias entre estos parámetros, atribuyéndolo al corto tiempo de restricción total de alimentos y a la cercanía del ensayo al parto. Se ha descrito que en ovejas padeciendo toxemia de la gestación clínica que sobreviven hasta el final de la gestación, generalmente ocurre distocia, la cual se asocia a una pobre actividad de la musculatura uterina y abdominal y a una pobre dilatación cervical. En muchos de estos casos se presenta además retención de placenta lo que conduce a metritis y posteriormente a la muerte (Rook, 2000; Andrews, 1997; Marteniuk y Herdt, 1988).

### **11.5 Duración del parto**

El tiempo de duración del parto, entre los grupos estudiados no presentó significancia estadística, observándose que los partos de mellizos fueron más largos que los de corderos únicos. Owens et al. (1985), reportan duraciones del parto superiores que las obtenidas en este ensayo, registrando valores de  $63.4 \pm 11.9$  min para partos de corderos simples y  $90.2 \pm 10.5$  min para partos de corderos dobles de raza Booroola Merino.

Según el trabajo realizado por Bottaro et al. (2011), la duración del parto promedio en ovejas Corriedale, considerando los partos únicos y el nacimiento de mellizos individualmente, presentan una media de 24.7 y mediana de 19.5 min (1-103 min). El tiempo máximo de duración de parto en este ensayo fue de 97 min, tiempo que se encuentra documentado como fisiológico para la especie (Senger, 2003).

Dutra y Banchemo (2011) y Rumball et al. (2008) asocian el largo del parto con la hipoxia fetal producida al nacimiento, encontrando una correlación positiva entre la hipoxia y la hipoglicemia fetal. Sin embargo, en este estudio no se encontró diferencia en la duración del parto entre los grupos con y sin restricción de alimentos.

### **11.6 Tiempo de expulsión de la placenta**

La retención de la placenta es más frecuente en los rumiantes que, en otras especies, debido al anclaje que presenta (Benech, 2007). En ovinos, se ha reportado retención de membranas fetales en animales que han presentado toxemia de la gestación clínica y han llegado al parto (Ioannidi et al., 2020; Barbagianni et al., 2015; Cal Pereyra et al., 2012; Brozos et al., 2011). Varios autores sostienen que esto es debido a una débil actividad abdominal y uterina (Barbagianni et al., 2015; Brozos et al., 2011; Santos et al., 2011; Campos et al., 2010; Cal-Pereyra, 2007; Rook, 2000). Además, Ioannidi et al. (2020) y Barbagianni et al. (2015), proponen que la retención está asociada a la deficiencia de energía en las ovejas preñadas, ya que presenta efectos sobre el metabolismo de las proteínas; pudiendo afectar las vías enzimáticas que

conducen a la proteólisis de los cotiledones. En este ensayo, no se evidenció significancia estadística entre grupos, en el tiempo de expulsión de la placenta. En nuestro ensayo, el tiempo máximo de expulsión de placenta en ovejas con partos únicos fue de 233 minutos (3.88 h) y 359 minutos (5.98 h) en ovejas con partos de mellizos lo que se encuentra entre los límites mencionados por diversos autores. Benech (2007) reporta como valores normales de tiempo de expulsión de placenta en ovejas Corriedale con partos únicos, valores máximos de 360 minutos (6 horas). Sin embargo, Fernández Abella (1993) documenta como valores fisiológicos de tiempo de expulsión de este órgano, entre 20 minutos a 3 horas, rango compartido con los valores obtenidos en este trabajo. Saelzer et al. (1999) reportan en razas Laxa y Austral de Chile, tiempos normales de entre 3 y 4 horas. Owens et al. (1985) documentan valores normales de expulsión de placenta de entre 2 y 3 horas en partos de corderos simples y entre 2.5 y 3.5 horas en partos de mellizos, estos autores propone tiempos mayores en ovejas que paren mellizos. Los tiempos máximos de expulsión de placenta de todos los grupos, se encuentran dentro de lo documentado por Senger (2003), citado por Bottaro et al. (2011), donde afirma que en la especie ovina, el tiempo normal de secundinización es entre 5 a 8 horas post parto.

### **11.7 Parámetros del metabolismo energético en corderos**

Una reserva energética adecuada al parto es muy significativa para la supervivencia neonatal y la resistencia a las condiciones climáticas adversas (Vannucchi et al., 2012; Cal Pereyra et al., 2011). Banchemo et al., (2010) y Cal Pereyra, (2007) sugieren que existe una relación directa entre la glucosa plasmática de la madre y la del feto.

Los bajos valores de glicemia registrados durante la primera hora de vida en los corderos nacidos de las ovejas de los grupos B y D, son reflejo de los valores de glicemia que presentaban sus madres a las 48 horas de comenzada la restricción de alimentos. Este escenario es informado por Bell y Greenwood (2016) y Terres (2012) quienes proponen que la deficiencia en la nutrición materna producirá hipoglicemia fetal.

Sin embargo, Vannucchi et al. (2012) proponen que en la primera hora de vida de los corderos se produce una hipoglicemia, causada por la reducción drástica

de la circulación fetal como consecuencia del parto, que se asocia con un rápido agotamiento del glucógeno hepático y una homeostasis de glucosa ineficiente. Estos mismos autores no encuentran relación entre la glucosa en sangre materna y neonatal.

En este ensayo, los valores de glicemia registrados en los corderos dentro de la hora de producido el parto, son coincidentes con los reportados por Vannucchi et al., (2012) quienes consideran como fisiológicos, concentraciones de  $46,86 \pm 21,87$  mg/dl, valores que también concuerdan con los encontrados por Russi y Villamarín (2017), quienes realizaron una restricción de alimentos del 50% a partir del día 125 de la gestación y por un máximo de 18 días.

Sin embargo, Bottaro et al. (2011) reportan valores medios de glicemia en el mismo momento, en corderos de raza Corriedale, inferiores a los encontrados en este trabajo, siendo de 26.10 mg/dl, con mínimo de 20 y máximo de 48 mg/dl, presentando elevado coeficiente de variación.

En este experimento, las concentraciones de glicemia registradas en los corderos de los cuatro grupos experimentales desde las 24 horas y hasta las 72 horas de nacidos, coinciden con los reportados por Russi y Villamarín (2017), y por Silva et al. (2018). Estos autores sugieren que esta elevación de la glucosa es resultado del aporte de este metabolito mediante la succión de calostro.

Con respecto al tamaño de la camada, los valores de glucosa inferiores obtenidos en los corderos mellizos se pueden explicar teniendo en cuenta lo sugerido por Dutra y Banchemo (2011), quienes proponen que estas diferencias son debidas a la eficiencia placentaria, ya que en las ovejas melliceras el área de superficie de intercambio de dicho órgano, disminuye en relación al tamaño de la camada. Rumball et al. (2008) establecen que la masa placentaria por feto se reduce en aproximadamente un tercio en los mellizos, en comparación con los únicos, aunque la masa placentaria total es mayor. El gradiente de glucosa materno-fetal es menor en los mellizos, lo que sugiere una reducción del consumo de glucosa placentaria o una mayor eficiencia de la transferencia de glucosa placentaria. Por lo tanto, estos autores sugieren que la reducción relativa en el tamaño de la placenta en estos corderos, puede estar asociada

con cambios compensatorios en su función, asegurando un suministro adecuado de sustrato al feto.

En la bibliografía no hay información suficiente sobre la transferencia placentaria de cuerpos cetónicos, así como de su efecto metabólico en el feto ovino (Miodovnik et al., 1982).

Miodovnik et al. (1982) reportan que, existe transferencia placentaria del BOHB hacia el feto, afirmando que las altas concentraciones en la vena uterina materna, produce un aumento en la concentración sanguínea medida en las carótidas fetales, aunque los valores detectados en éstas fueron muy bajos ( $0.15 \pm 0.03$  mmol/L). Los valores encontrados por estos autores son similares a los obtenidos en este experimento, a la hora de producido el parto en todos los grupos experimentales. Asimismo, nuestros datos son similares a los reportados por Russi y Villamarín (2017), quienes realizaron una restricción de alimentos a partir del día 125 de la gestación en ovejas con gestaciones únicas. Estas autoras tampoco encuentran diferencias entre grupos, sugiriendo que la transferencia placentaria de este cuerpo cetónico es limitada.

Palacín et al. (1984) demuestran que la concentración sanguínea arterial de BOHB en la oveja, es muy superior a la del feto, sugiriendo que en aquellas situaciones en las cuales se produce un aumento en la concentración materna de cuerpos cetónicos, las concentraciones de este metabolito en el feto son de menor importancia. Esto se relaciona al tipo de placenta ovina, la cual se clasifica como epiteliocorial, ya que presenta 6 capas, lo que condiciona la permeabilidad a determinados metabolitos (Furukawa et al., 2014; Roa y col, 2012). Esta característica de la placenta ovina, explicaría que no se haya observado una correlación entre los elevados niveles de cuerpos cetónicos de las madres con restricción alimentaria y las bajas concentraciones de este metabolito en sus corderos a la hora de producido el parto.

El aumento del BOHB observado en los cuatro grupos experimentales conforme transcurrieron los días, puede deberse a la producción de este cuerpo cetónico a nivel hepático, causado por una movilización de los depósitos de lípidos y glucógeno, ya que luego del nacimiento se estimula la producción de calor por la combustión de la grasa parda, habiendo una transición del anabolismo neto intrauterino hacia el catabolismo, como forma de satisfacer el

aumento espectacular del consumo de oxígeno que se produce al nacimiento (Symonds et al., 1995).

### **11.7 Comportamiento de corderos al nacimiento**

El tiempo en que tardan los corderos en pararse y mamar son determinantes para su supervivencia (Cal Pereyra et al., 2011; Dutra y Banchemo, 2011; Dwyer, 2008). Se reporta que fisiológicamente los corderos logran pararse antes de los 30 min de producido el parto (Clariget, 2015; Stevenson, 2014; Dwyer, 2003), tiempos que concuerdan con los obtenidos en este ensayo. Banchemo et al. (2010), señalan que corderos únicos y mellizos de raza Corriedale, tardan en pararse  $28.8 \pm 3.68$  y  $28 \pm 2$  minutos respectivamente.

En este ensayo, el tiempo que tardaron en pararse y mamar no difirió entre los corderos nacidos de madres con restricción alimentaria y las alimentadas normalmente durante todo el ensayo, concordando con lo sugerido por Benech (2007) quien realizó ayuno de 48 horas a los días 139 y 142 de la gestación en ovejas Corriedale.

Luego de que los corderos logran pararse, buscan la ubre para mamar, Clariget (2015) y Dwyer (2003) reportan que este evento ocurre antes de las 2 horas de producido el nacimiento, lo cual concuerda con los tiempos obtenidos en este experimento en todos los grupos experimentales. Además, los valores reportados por Stevenson (2014) para las razas Suffolk (144 min) y por Banchemo et al. (2010), quienes destacan tiempos de  $41.2 \pm 4.94$  min, en corderos únicos de raza Corriedale y  $42.4 \pm 3.6$  min en mellizos, concuerdan con los encontrados en este trabajo.

Se ha demostrado que los corderos nacidos únicos, al ser más pesados tardan menos tiempo en pararse que los nacidos como mellizos (Bottaro et al., 2011). Owens et al. (1985), establecen que cuanto más grande es la camada, mayor es el tiempo que tardan los corderos en pararse y mamar, determinando que los corderos con mayores pesos al nacer, se paran y alcanzan la ubre más rápido que los corderos más livianos. Los datos obtenidos en nuestras condiciones experimentales no concordaron con lo reportado por dichos autores.

A pesar, de que la duración del parto en el grupo D fue el más largo, la vitalidad de sus corderos no se vio afectada, según lo reportado por Dutra y Banchemo, (2011) quienes demuestran que un aumento en la duración del parto, aumenta el riesgo de asfixia en los corderos, disminuyendo la vitalidad al nacimiento, provocando mayor lentitud para succionar la ubre.

### **11.8 Temperatura de corderos en las primeras 72 horas de vida**

Los corderos al nacer, deben adaptarse al cambio de temperatura resultante del cálido ambiente uterino al medio externo, mediante termogénesis (Vannucchi et al., 2012; Cal Pereyra et al., 2011; Dwyer, 2008). En este trabajo los corderos de todos los grupos, mantuvieron estable la temperatura corporal en las primeras 72 horas de vida. Los valores registrados de temperatura están dentro de los parámetros fisiológicos para corderos durante el período crítico de 72 horas pos parto (Vannuchi et al., 2012; Dwyer et al, 2005).

Si bien está reportado que los corderos más livianos presentan temperaturas rectales más bajas, pudiendo presentar mayor riesgo de hipotermia que en los corderos más pesados (Dwyer, 2008; Dwyer y Morgan, 2006), esta situación no se evidenció en este ensayo.

El mantenimiento de la homeotermia expresado en este trabajo fue necesario para que los corderos pudieran expresar su comportamiento normal, de pararse y mamar dentro de los rangos fisiológicos establecidos, manteniendo un círculo vicioso positivo, a favor de la supervivencia (Dwyer, 2008; Dwyer et al., 2005).

### **11.9 Peso de corderos durante las primeras 72 horas de vida**

Los valores de peso promedio obtenidos en este experimento para corderos únicos y mellizos están dentro de los rangos citados por la bibliografía, como óptimos para su supervivencia (Barbagianni et al., 2015; Stevenson, 2014; Banchemo et al., 2005; Fernández Abella; 1993) para la raza Corriedale en condiciones pastoriles (Clariget, 2015; Bottaro et al., 2011; Benech, 2007). Montossi et al., 2005 y Dalton et al., 1980 sugieren que el rango de peso óptimo al parto se encuentra entre 3,5 a 5,5 kg. Pesos menores a 3 kg y mayores a 5,5

kg disminuyen las probabilidades de sobrevivencia (Stevenson, 2014; Terres, 2012; Dwyer, 2008; Ganzábal et al., 2005). En este ensayo experimental no se presentaron diferencias en los pesos de corderos nacidos de madres sometidas a restricción alimentaria y los de madres alimentadas a campo, tanto en únicos como en mellizos. Cabe destacar que la restricción alimentaria se realizó próxima al parto, situación que no permitió cambios en los pesos de los corderos al nacimiento.

El peso al parto de la mayoría de los corderos, se encontró dentro del rango establecido como óptimos para su supervivencia. Sin embargo, en los grupos de corderos únicos, la mayoría de los partos distócicos fueron por desproporción materno fetal, presentando los mismos, pesos superiores a 6.0 kg (Dwyer, 2003).

#### **11.10 Ganancia de peso relativa en corderos a las 72 horas de vida**

Los corderos únicos y mellizos, nacidos de madres con restricción de alimento al final de la gestación, tuvieron menor ganancia de peso a las 72 horas de vida, presentando asimismo mayores pérdidas de peso.

Se ha demostrado que, en ovejas mal nutridas durante las últimas semanas de gestación, se reduce el peso de las ubres, así como, su desarrollo, provocando retardo en el inicio de la lactancia, observándose reducción de la acumulación prenatal de calostro y de la producción de leche durante las 18 horas posteriores al parto (Dwyer, 2014; Banchemo et al., 2005). Está bien documentado la fuerte relación existente entre la nutrición durante la gestación y el inicio de la lactación (Terres, 2012; Banchemo et al., 2005).

La acumulación de calostro ocurre entre 2 y 3 días previo al parto, (Banchemo et al., 2010; Banchemo et al., 2005), momento que coincidió con el inicio de este ensayo.

En las ovejas melliceras, la producción de calostro puede estar tan disminuida, que llega a no presentar calostro al momento del parto (Banchemo et al., 2005), esto puede explicar la pérdida relativa de peso en los corderos mellizos nacidos de madres bien alimentadas. Estos autores proponen que, la ausencia de

calostro se atribuye a una pobre calidad o valor nutritivo de la pastura y/o a una reducción en el consumo voluntario durante las últimas semanas de preñez (Harmeyer y Schlumbohm, 2006; Banchemo et al., 2005), en este ensayo, las ovejas melliceras del grupo control fueron nutridas con alimento que cubría sus necesidades, por tanto, esta pérdida de peso en sus corderos se puede atribuir a la reducción voluntaria del consumo de sus madres, en esta etapa.

Además, la disminución de la glucosa, determina una baja en la producción de lactosa. Dwyer (2008) sugiere que la progesterona bloquea la síntesis de calostro al inhibir la síntesis de lactosa, la cual es osmóticamente activa, teniendo como principal función regular el contenido de agua de la leche, determinando su viscosidad (Banchemo et al., 2005). Cuando el contenido de lactosa no es suficiente, la viscosidad del calostro es muy alta, provocando que el cordero deba gastar más energía para succionar una cantidad adecuada del mismo (Banchemo et al., 2005).

## 12. CONCLUSIONES

La toxemia de la gestación subclínica inducida por restricción de alimentos al final de la gestación, produjo una disminución de la glicemia y un aumento de los cuerpos cetónicos, los cuales regresaron a valores normales luego del parto. Los cambios metabólicos registrados antes del parto no alteraron el largo de la gestación, no aumentaron el porcentaje de partos distócicos, así como tampoco, influyeron en el largo del parto o del tiempo de expulsión de la placenta.

La disminución de la concentración de glicemia y el aumento de los cuerpos cetónicos en las madres sometidas a restricción, ocasionó una disminución de la glicemia de sus corderos en la primera hora de vida, sin embargo esta situación no provocó un aumento de los cuerpos cetónicos en los mismos.

Los cambios metabólicos provocados por la restricción alimentaria, no se asociaron a efectos negativos en el vigor de los corderos al nacimiento, al no verse afectados el peso, temperatura, ni el tiempo que tardaron en pararse y mamar. Sin embargo, afectaron de forma negativa la ganancia relativa de peso, en el período crítico de las primeras 72 horas de vida de los corderos.

### 13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. AFRC. Agricultural and Food Research Council (1993). Energy and Protein Requirements of Ruminants. An Advisory manual prepared by the Technical Committee on Responses to Nutrients. CAB International, Wallingford.
2. Andrews A, Holland-Howes V, Wilkinson J. (1996). Naturally occurring pregnancy toxæmia in the ewe and treatment with recombinant bovine somatotropin. *Small Rumin. Res.*, 32 (2-3), 191-197.  
[https://doi.org/10.1016/S0921-4488\(96\)00912-1](https://doi.org/10.1016/S0921-4488(96)00912-1)
3. Andrews A. (1997). Pregnancy toxæmia in the ewe. *In Practice*, 19 (6), 306-312.
4. Araujo C, Nikolaus P, Morgad A, Monteiro B, Rodrigues F, Vechiato T, Soares P, Sucupira M. (2014). Perfil energético e hormonal de ovelhas Santa Inês do terço médio da gestação ao pós-parto. *Pesq. Vet. Bras.*, 34 (12), 1251-1257.  
<https://doi.org/10.1590/S0100-736X2014001200019>
5. Arthur G. et al., (1991). Reproducción y Obstetricia en veterinaria. 6a ed. Madrid. Interamericana Mc. Graw-Hil, 702 p.
6. Banchemo G. (2003). Comportamiento Maternal y del cordero en relación a la actividad de mamado. Comportamiento del cordero recién nacido. PhD Tesis. The University of Western Australia. 210 p.
7. Banchemo G, Delucchi M I, Quintans G (2003). ¿Es posible reducir la mortalidad neonatal de corderos? Producción de calostro en ovejas Ideal; efecto de la carga fetal y condición corporal. *Producción Ovina Intensiva*. Montevideo, INIA. (Actividades de Difusión no. 342). pp. 19-26.
8. Banchemo G, Quintans G, Milton J, Lindsay D. (2005). Alimentación estratégica para mejorar la lactogénesis de la oveja al parto. *INIA TREINTA Y TRES - INIA TACUAREMBÓ*, 127-136.
9. Banchemo G. (2007). Alternativas de manejo nutricional para mejorar la supervivencia de corderos neonatos. *Arch Latinoam Prod Anim*, 1:279-285. Disponible en: <http://www.ainfo.inia.uy/digital/bitstream/item/13462/1/Arch.-Latinoam.-Prod.-Anim.-Vol.-15-Supl.-1-2007.pdf>. Fecha de consulta 30/04/2020.

10. Banchemo G, Vázquez A, Montossi F, De Barbieri I, Quintans G. (2010). Pre-partum shearing of ewes under pastoral conditions improves the early vigour of both single and twin lambs. *Anim. Prod. Sci.* 50 (4), 309-314. Doi: <https://doi.org/10.1071/AN09127>
11. Barbagianni M, Giannenas E, Papadopoulou E, Petridis I, Spanos S, Gouletsou P, Valasi I, Fthenakis G. (2015 a). Pregnancy toxemia in ewes: Development of an experimental model and potential interactions with gastrointestinal nematode infections. *Small Rumin. Res.* 133:102-107. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2015.09.008>
12. Barbagianni M, Mavrogianni V, Katsafadou A, Spanos S, Tsioli V, Galatos A, Nakou M, Valasi I, Gouletsou P, Fthenakis G. (2015 b). Pregnancy toxemia as predisposing factor for development of mastitis in sheep during the immediately post-partum period. *S Small Rumin. Res.* 130:246-251. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2015.07.002>
13. Barbagianni M, Spanos S, Ioannidi K, Vasileiou N, Katsafadou A, Valasi I, Gouletsou P, Fthenakis G. (2015). Increased incidence of peri-parturient problems in ewes with pregnancy toxemia. *Small Rumin. Res.*, 32:111-114. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2015.10.017>
14. Bell AW, Greenwood PL. (2016). Prenatal origins of postnatal variation in growth, development and productivity of ruminants. *Anim. Prod. Sci.* 56 (8). doi:10.1071/AN15408
15. Benech A. (2007). Evaluación del ayuno como posible método de inducción al parto en el ganado ovino. PhD Tesis. Universidad de León. León: Secretariado de Publicaciones.
16. Blasina y Asociados. (2017). La producción ovina se abre paso Disponible en: <https://www.elobservador.com.uy/nota/la-produccion-ovina-se-abre-paso-20171110500>.. Fecha de consulta 20/02/2020.
17. Bonino J, Sienra R, Sorondo L (1987). Enfermedades causadas por trastornos metabólicos: toxemia de la preñez. En: *Enfermedades de los laneros II*. Ed. Bonino J, Durán del Campo A, Mari J, Hemisferio Sur, 239-265.
18. Bottaro D, Cópola B, Rodríguez V. (2011). Duración del parto en ovejas Corriedale y su efecto sobre la bioquímica sanguínea, vitalidad y mortalidad de los corderos recién nacidos. Facultad de Veterinaria, UdelaR. Disponible en:

<https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/19925/1/FV-29006.pdf> Fecha de consulta 13/03/2020

19. Brockman RP, Laarveld B. (1985). Effects of insulin on net hepatic metabolism of acetate and B-hydroxybutyrate in sheep (*ovis aries*). *Comp Biochem Physiol*, 81 A (2) 255-257. DOI: 10.1016/0300-9629(85)90131-8.
20. Brozos C, Mavroganni VS, Fthenakis GC. (2011). Tratamiento y Control de Periparturient Metabolic Diseases: Pregnancy Toxemia, Hypocalcemia, Hypomagnesemia. *Vet Clin Food Anim*, 27 (1), 105-113. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.10.004>
21. Caldeira R. (2005). Monitorização da adequação do plano alimentar e do estado nutricional em ovelhas. *RPCV*, 100 (555-556), 125-139.
22. Caldeira, R. M.; Belo, A. T.; Santos, C. C.; Vazques, M. I.; Portugal, A. V. (2007). The effect of body condition score on blood metabolites and hormonal profiles in ewes. *Small Rumin. Res.* 68 (3), 233-241. Doi:10.1016/j.smallrumres.2005.08.027
23. Cal Pereyra L, Acosta-Dibarrat J, Benech A, Da Silva S, Martín A. (2012). TOXEMIA DE LA GESTACIÓN EN OVEJAS. REVISIÓN. *Rev Mex Cienc Pecu*, 3 (2), 247-264.
24. Cal-Pereyra L, Benech A, González-Montaña J, Acosta-Dibarrat J, Da Silva S, Martín A. (2015). Changes in the metabolic profile of pregnant ewes to an acute feed restriction in late gestation. *N Z Vet J*, 63 (3), 141-146. Doi:10.1080/00480169.2014.971083
25. Cal-Pereyra L, Benech A, Silva D, Martín A, González-Montaña J. (2011). Energy metabolism in shorn and unshorn pregnant ewes under two different nutritional planes. Effects on the energetic storage of their lambs. *Arch Med Vet*. 43: 277-285.
26. Cal-Pereyra L. (2007). Inducción experimental de toxemia de la gestación ovina: aplicación a la explotación ovina en Uruguay (Doctoral dissertation, Universidad de León). PhD Tesis. Universidad de León.
27. Cal PL, Benech A, Abreu MN, Borteiro C, Cruz JC, Ricciardi L, Godiño L, Nievas C, Rodas E, González Montaña JG. (2006). Evaluación preliminar del riesgo de aparición de toxemia de la gestación en ovejas bajo diferentes manejos nutricionales y sometidas a ayuno de 48 horas. *Veterinaria (Montevideo)*, 41 (161-162), 39-44.

28. Cantley CEL, Ford CM, Heath MF. (1991). Serum fructosamine in ovine pregnancy toxemia: a possible prognostic index. *Veterinary Record*.
29. Campos A, Bastos Afonso J, Santos R, Lopes Mendonça C, Azevedo Guimarães J. (2010). Estudo clínico-laboratorial da toxemia da prenhez em ovelhas: análise retrospectiva. *Ci. Anim. Bras.*, 11 (3), 623-628. doi:10.5216/cab.v11i3.5499
30. Capper JL, Wilkinson RG, Mackenzie AM, Sinclair LA (2006). Polyunsaturated fatty acid supplementation during pregnancy alters neonatal behavior in sheep. *J Nutr.*136 (2) 397-403. <https://doi.org/10.1093/jn/136.2.397>
31. Cardelino R. (2004). La situación y perspectivas del mercado internacional de lana: desafíos para Uruguay. En: Seminario de Producción Ovina, Propuestas para el negocio ovino, Paysandú, Uruguay, 95-100.
32. Carrillo L, Segura-Correa JC, Sarmiento L. (1997). Algunos factores que determinan el período de gestación en ovejas de pelo. *Revista Biomédica*, 8: 15-20.
33. Clariget MP. (2015). Comportamiento madre-cria al parto en ovejas Corriedale a campo natural o avena durante el último mes de gestación. Tesis de grado. Disponible en <https://bibliotecadigital.fvet.edu.uy/bitstream/handle/123456789/1997/FV-31388.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Fecha de consulta: 12/03/2020.
34. Clarke L, Symonds M E. (1998) Thermoregulation in newborn lambs: influence of feeding and ambient temperature on brown adipose tissue. *Exp Physiol*; 83 (5), 651–657. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1998.sp004146>
35. Constable PD, Hinchcliff KW, Done SH, Grünberg W, Radostits OM. (2017). *Metabolic and Endocrine Diseases*. En P. D. Constable, K. W. Hinchcliff, S. H. Done, W. Grünberg, & O. M. Radostits, *Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats*, eleventh edition (11<sup>o</sup>ed., pág. 2308). St. Louis, Missouri: Elsevier Ltd.
36. Contreras P, Wittwer F, Böhmwald H. (2000). Uso dos perfis metabólicos no monitoramento nutricional dos ovinos. En González F, Barcellos J, Ospina H, Ribeiro LA. Perfil metabólico em ruminantes. Seu uso em nutrição e doenças

- nutricionais. Porto Alegre: Biblioteca Setorial da Faculdade de Medicina Veterinária da UFRGS UFRGS. Pp: 75-84.
37. Corner RA, Kenyon PR, Stafford JK, West DM, Oliver MH. (2006). The effect of mid-pregnancy shearing or yarding stress on ewe post-natal behaviour of their lambs. *Livest Sci.*, 102 (1-2), 121-129. <https://doi.org/10.1016/j.livprodsci.2005.12.001>
  38. Dalton DC, Knight TW, Johnson DL. (1980). Lamb survival in sheep breeds on New Zealand hill country. *New Zealand Journal of Agricultural Research*, 23 (2), 167-173. Doi:10.1080/00288233.1980.10430783
  39. DIEA. (2019). Anuario estadístico agropecuario. 225p. Disponible en: <https://descargas.mgap.gub.uy/DIEA/Anuarios/Anuario2019/Anuario2019.pdf> Fecha de consulta 29/02/2020.
  40. Duffield T. (2000). Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. *Vet Clin of North Am: Food Animal Practice*, 16 (2), 231-251. [https://doi.org/10.1016/S07490720\(15\)30103-1](https://doi.org/10.1016/S07490720(15)30103-1)
  41. Durán del Campo A. (1993). Período de gestación -Tabla de Parto. En A. Durán del Campo, Manual práctico de reproducción e inseminación artificial en ovinos Montevideo: Editorial Agropecuaria Emisferio Sur. Pp. 180-199.
  42. Dutra F. (2005). Nuevos enfoques sobre la patología de la mortalidad perinatal de corderos. INIA Tacuarembó; INIA Treinta y Tres., 401, Pp. 137-140. Disponible en <http://www.ainfo.inia.uy/digital/bitstream/item/4578/1/Ad-401-Dutra-p.137-140.pdf> Fecha de consulta 02/02/2020.
  43. Dutra F. (2007). Nuevos enfoques sobre la mortalidad perinatal de Corderos. *Arch. Latinoam. Prod. Anim*, 15 (1), 288-289. Disponible en: <http://www.bioline.org.br/pdf?la07065>. Fecha de consulta 02/03/2020.
  44. Dutra F, Banchemo G. (2011). Polwarth and texel ewe parturition duration and its association with lamb birth asphyxia. *J ANIM SCI*, 89 (10), 3069-3078. <https://doi.org/10.2527/jas.2010-3567>
  45. Dwyer, C. M. (2003). Behavioural development in the neonatal lamb: effect of maternal and birth-related factors. *Theriogenology* 59 (3-4), 1027-1050. [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(02\)01137-8](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(02)01137-8)
  46. Dwyer, C.M y Lawrence, A. B. (2005). A review of the behavioural and physiological adaptations of hill and lowland breeds of sheep that favour lamb

- survival. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 92 (3), 235-260.  
<https://doi.org/10.1016/j.applanim.2005.05.010>
47. Dwyer CM, Morgan CA. (2006). Maintenance of body temperature in the neonatal lamb: Effects of breed, birth weight, and litter size. *J Anim Sci*, 84: 1093-1101
48. Dwyer CM. (2008). The welfare of the neonatal lamb. *Small Rumin. Res.* 76 (1-2), 31-41. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2007.12.011>
49. Dwyer CM. (2014). Maternal behaviour and lamb survival: from neuroendocrinology to practical application. *Animal*, 8 (1), 102-112. Doi:10.1017/S1751731113001614.
50. Encina H, Lardy G, Encinas A, Bauer M. (2004) High linoleic acid safflower seed supplementation for gestating ewes: Effects on ewe performance, lamb survival, and brown fat stores. *J Anim Sci*; 82:3654–3661.
51. Feijó J, Schneider A, Schmitt E, Brauner C, Martins C, Barbosa-Ferreira M, Del Pino F, Faria S, Rabassa V, Corrêa M. (2015). Prepartum administration of recombinant bovine somatotropin (rBST) on adaptation to subclinical ketosis of the ewes and performance of the lambs. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, 67 (1), 103-108. <https://doi.org/10.1590/1678-6849>
52. Feijó J, Olivera A, Pereira R, Martins C, Del pino F, Ferreira M, Rabassa V, Corrêa M. (2016). Protocolo de indução de cetosis subclínica e seu efeito sobre parâmetros bioquímicos em ovelhas gestantes. *Science and animal health*, 4 (1), 21-34. <http://dx.doi.org/10.15210/sah.v4i1.5283>
53. Fernández Abella D. (2015). *Tecnologías reproductivas bovinas y ovinas*. Ed. Hemisferio Sur SRL. Montevideo. 200 p
54. Fernández Abella D. (1993). *Gestación y Parto*. En *Principios de fisiología reproductiva ovina* (págs. 208-209). Montevideo: Agropecuaria Hemisferio Sur S.R.L.
55. Fthenakis GC, Arsenos G, Brozos C, Fragkou IA, Giadinis ND, Giannenas I, Mavrogianni VS, Papadopoulos E, Valasi I. (2012). Health management of ewes during pregnancy. *Anim. Reprod. Sci.* 130 (3-4), 198-212. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2012.01.016>
56. Furukawa S, Kuroda Y, Sugiyama A. (2014). A comparison of the histological structure of the placenta in experimental animals. *J Toxicol Pathol*, 27 (1), 11-18. Doi:10.1293/tox.2013-0060

57. Ganzábal A. (2005). Análisis de registros reproductivos en ovejas Corriedale. INIA Treinta y tres - INIA Tacuarembó. Seminario de Reproducción Ovina, 69-83. Disponible en: [http://www.inia.org.uy/publicaciones/documentos/tt/ad/2005/ad\\_401.pdf#page=74](http://www.inia.org.uy/publicaciones/documentos/tt/ad/2005/ad_401.pdf#page=74). Fecha de consulta 20/7/2019.
58. Ganzábal A, Ciappesoni G, Banchemo G, Vázquez A, Ravagnolo O, Montossi F (2012). Biotipos maternas y terminales para enfrentar los nuevos desafíos de la producción ovina moderna. Revista INIA; 29:14-18.
59. Gibbons, A. E. (1996). Efecto de la esquila sobre el peso al nacimiento de los corderos merino en el sistema extensivo Patagónico. INTA, 432:1-13. Disponible en: [https://inta.gob.ar/sites/default/files/script-tmp-inta-efecto\\_de\\_la\\_esquila\\_sobre\\_el\\_peso\\_al\\_nacimiento\\_1.pdf](https://inta.gob.ar/sites/default/files/script-tmp-inta-efecto_de_la_esquila_sobre_el_peso_al_nacimiento_1.pdf). Fecha de consulta 17/05/2019.
60. González, F.; Barcellos, J.; Patiño, H. O.; Ribeiro, L. A. (2000). Perfil metabólico em ruminantes. Seu uso em nutrição e doenças nutricionais. Porto Alegre: UFRGS. Disponible en: <https://www.ufrgs.br/lacvet/restrito/pdf/perfil%20nutricional%20ruminantes.pdf> Fecha de consulta 30/4/2020
61. El-Far A, Mahfouz MK, Abdel Maksoud HA. (2010). Biochemical Changes in Glutathione Redox System and Glucose Regulation in Late Pregnant Ossimi Ewes. J Am Sci, 6 (12), 953-959.
62. Harmeyer J, Schlumbohm C. (2006). Pregnancy impairs ketone body disposal in late gestating ewes: Implications for onset of pregnancy toxemia. Res. Vet. Sci. 81 (2), 254–264. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2005.10.010>
63. Heitmann RN, Dawes JD, Sensenig, SC (1987). Hepatic ketogenesis and peripheral ketones body utilization in ruminant. J. Nutr. 117 (6), 1174-1180. <https://doi.org/10.1093/jn/117.6.1174>
64. Henze P, Bickhardt K, Fuhrmann H. (1998). The contributions of the hormones insulin, cortisol, somatotropin and total estrogen to the pathogenesis of sheep ketosis. Dtsh Tierarztl Wochenschr, 101 (2), 61-65.
65. Ioannidi KS, Vasileiou NGC, Barbagianni MS, Orfanou DC. (2020). Clinical, ultrasonographic, bacteriological, cytological and histological findings during uterine involution in ewes with pregnancy toxemia and subsequent

- reproductive efficiency. Anim. Reprod. Sci. 218:106460 .  
<https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2020.106460>
66. Kasimanickam RK. (2016). Subclinical pregnancy toxemia-induced gene expression changes in ovine placenta and uterus. *Frontiers in Veterinary Science*, 3 (69), 1-10. <https://doi.org/10.3389/fvets.2016.00069>
  67. Lacetera, N; Bernabucci, Y; Ronchi, B; Nardone, A. (2001). Effects of subclinical pregnancy toxemia on immune responses in sheep. *AJVR*, 62 (7).
  68. Lapitz R, Evia G, Gudynas E. (2004). Soja y Carne en el MERCOSUR, Comercio, ambiente y desarrollo agropecuario. CLAES, FFLA y D3E. 1-192. Disponible en: <http://gudynas.com/wp-content/uploads/SojaCarneMercosurLapitzEviaGudynas04r.pdf>. Fecha de consulta 05/11/2019.
  69. Mari JJ. (1987). Enfermedades que afectan la supervivencia del cordero. En: *Enfermedades de los lanares*, Bonino J, Duran del Campo A, J J Mari, Montevideo – Uruguay, Hemisferio Sur, Tomo III, pp 73 – 99.
  70. Marteniu JV, Herdt TH. (1988). Pregnancy toxemia and ketosis of ewes and does. *VET CLIN N AM-FOOD A*, 4 (2), 307-315. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)31050-1](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)31050-1)
  71. Mavrogianni VS, Papadopoulos E, Spanos SA, Mitsoura A, Ptochos S, Gougoulis DA, Barbagianni MS, Kyriazakis I, Fthenakis GC. (2014). Trematode infections in pregnant ewes can predispose to mastitis during the subsequent lactation period. *Research in Veterinary Science*, 96 (1), 171-179. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2013.11.00>
  72. Marutsova, V. y Marutsov, P. (2017). Clinical and hematological studies in sheep with subclinical and clinical ketosis. *TMVM*, 2 (2-3), 37–44.
  73. McMullen S, Osgerby J, Milne J, Wallace J, Wathes. (2005). The effects of acute nutrient restriction in the mid-gestacional ewe on maternal and fetal nutrién status, the expression of placental grown factors and fetal grown. *Placenta*. 26 (1), 25-33. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2004.04.010>
  74. Michaux J M, Fondeur S, Romdane M N, Mouthon G (1981). Les troubles du Métabolisme des corps cétoniques chez les mammifères Domestiques. *Rec Méd Vét*, 157 (6), 471-478.

75. Miodovnik M, Lavin J, Harrington D, Leung L, Semillas A, Clark K. (1982). Effect of maternal ketoacidemia on the pregnant ewe and the foetus. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 144 (5), 585-593. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(82\)90232-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(82)90232-0)
76. Moallem U, Rosov A, Honig H, Ofir I, Livshits L, Gootwine E. (2016). Molasses-based supplement improved the metabolic status of late-pregnant ewes bearing multiple fetuses. *Anim. Feed Sci. Technol.* 219:83-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2016.06.002>
77. Moallem U, Rozov A, Gootwine E, Honig, H. (2012). Plasma concentrations of key metabolites and insulin in late-pregnant ewes carrying 1 to 5 fetuses. *Anim. Sci. J.* 90 (1), 318-324. <https://doi.org/10.2527/jas.2011-3905>
78. Moghaddam G, Hassanpour A. (2008). Comparison of blood serum glucose, beta hydroxybutyric acid, blood urea nitrogen and calcium concentrations in pregnant and lambing ewes. *Anim Vet Adv*, 7 (3), 308-311.
79. Mohammadi V, Anassori E, Jafari S. (2016). Measure of energy related biochemical metabolites changes during peri-partum period in Makouei breed sheep. *Vet Res Forum*, 7 (1), 35-39.
80. Montossi F, de Barbieri I, Digiero A, Martínez H, Nolla M, Luzardo S, Mederos A, San Julián R, Saint W, Levratto J, Furgón J, Lima G, Costales J. (2005). La esquila preparto temprana: Una nueva opción para la mejora reproductiva ovina. En: Seminario de actualización técnica. Reproducción ovina: recientes avances realizados por el INIA. Treinta y Tres, Uruguay, Pp 85-102. Disponible en: <http://www.ainfo.inia.uy/digital/bitstream/item/12853/1/SAD-401p85-103.pdf>. Fecha de consulta: 22/03/2019.
81. Morris F, Boyd R, Makowski E, Meschia G, Battaglia F. (1974). Umbilical V-A Differences of Acetoacetate and p-Hydroxybutyrate in Fed and Starved Ewes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 145 (3), 879-883. <https://doi.org/10.3181/00379727-145-37915>
82. O`Connor CE, Lawrence AB (1992). Relationship between lamb vigor and ewe behavior at parturition. *Animal Science.* 54 (3), 361-366. <https://doi.org/10.1017/S000335610002081X>
83. Owens, J. L.; Bindon, B. M.; Edey, T. N.; Piper, L. R. (1985). Behaviour at parturition and lamb survival of Booroola Merino sheep. *Livest. Prod. Sci.* 13 (4), 359-372. [https://doi.org/10.1016/0301-6226\(85\)90027-2](https://doi.org/10.1016/0301-6226(85)90027-2)

84. Palacín, M; Lasunción, M; Herrera E (1984). Transporte de metabolitos a través de la placenta. *Revista Española de Pediatría*, 40 (3), 163-198. Disponible en: [http://opendata.dspace.ceu.es/bitstream/10637/740/1/p%20163\\_198.pdf](http://opendata.dspace.ceu.es/bitstream/10637/740/1/p%20163_198.pdf).  
Fecha de consulta: 16/10/2019.
85. Polanco PAC, Revilla MC, Palomino MA, Islas S (2005). Efecto de la diabetes maternal en el desarrollo fetal de humanos y ratas. *Ginecol Obstet Mex*, 73 (10), 544-552.
86. Radostits O M, Gay CC, Blood DC, Hinchcliff KW. (2002). *Medicina Veterinaria* Vol. II, Ed. McGraw-Hill – Interamericana, 9ª Ed., 1724-1736.
87. Raoofi A, Jafarian M, Safi S. (2015). Comparison of energy related metabolites during peri-parturition period in single and twin-bearing Lori-Bakhtiari ewes. *Iran J Vet Med*, 9 (3), 149-154. <https://dx.doi.org/10.22059/ijvm.2015.55282>
88. Ratanapob N, VanLeeuwen J, McKenna S, Wichtel M, Rodriguez-Lecompte J, Menzies P, Wichtel J. (2019). Evaluation of the precisión Xtra meter for monitoring blood B-hidroxybutyrate concentration in late-gestation ewe. *J. Vet. Diagn. Invest.* 31 (1), 17-22. <https://doi.org/10.1177%2F1040638718819688>
89. Ratanapob N, VanLeeuwena J, McKenna S, Wichtel M, Rodriguez-Lecompte J, Menzies P, Wichtel J. (2018). The association of serum  $\beta$ -hydroxybutyrate concentration with fetal number and health indicators in late-gestation ewes in commercial meat flocks in Prince Edward Island. *Prev Vet Med*, 154:18-22. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.03.009>
90. Roa I, Smok SC, Prieto GR. (2012). Placenta: Anatomía e Histología Comparada. *Int. J. Morphol.*, 30 (4), 1490-1496.
91. Romano JE, Rodas E, Lago I, Benech A, Ferreira A, Fernández F. (1993). Efecto del progestágeno, PMSG y momento de la inseminación artificial a tiempo fijo en ovejas Corriedale durante la estación de cría. En: I Jornada Uruguay y II Latinoamericana de Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Salto, Uruguay.
92. Rook JS. (2000). Pregnancy toxemia of ewes, does, and beef cows. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 16 (2), 293-317. [https://doi-proxy.timbo.org.uy/10.1016/S0749-0720\(15\)30107-9](https://doi-proxy.timbo.org.uy/10.1016/S0749-0720(15)30107-9)
93. Rumball CWH, Harding JE, Oliver MH, Bloomfield FH. (2008). Effects of twin pregnancy and periconceptional undernutrition on maternal metabolism, fetal

- growth and glucose-insulin axis function in ovine pregnancy. *J Physiol*, 586 (5), 1399-1411. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.144071>
94. Russel AJF, Doney JM, Gunn RG. (1969). Subjective assessment of body fat in live sheep. *J. Agric. Sci.*, 72 (3), 451-454. <https://doi.org/10.1017/S0021859600024874>
95. Russi C, Villamarín C, (2017). Cambios metabólicos producidos en ovejas con toxemia de la gestación subclínica: influencia sobre variables determinantes de la sobrevida de sus corderos. Facultad de Veterinaria. Tesis de grado. Disponible en: <https://bibliotecadigital.fvet.edu.uy/bitstream/handle/123456789/1497/FV-33054.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Fecha de consulta: 02/10/2019.
96. Saelzer P, Montenegro C, Hervé M, Letelier C. (1999). Descripción de algunas variables de gestación y parto observadas en ovejas Austral y Laxa. *Avances en ciencias veterinarias*, 14 (1-2), 54-62. <https://estudiosdeadministracion.uchile.cl/index.php/ACV/article/view/9266>
- Sakha M. (2016). Metabolic adaptation after experimental clinical pregnancy toxemia in ewes. *Comp Clin Pathol*, 25:649-653. <https://doi.org/10.1007/s00580-016-2244-y>
97. Salgado C. (2004). Producción Ovina: Situación actual y perspectivas. En: Seminario de Producción Ovina, Propuestas para el negocio ovino, Paysandú, 29 y 30 de julio de 2004, 7-13.
98. Santos F, Mendonça C, Silva Filho A, Carvalho C, Soares P, Afonso J. (2011). Indicadores bioquímicos e hormonais de casos naturais de toxemia da prenhez em ovelhas. *Pesq. Vet. Bras.*, 31 (11), 974-980. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2011001100006>
99. Senger PL. (2003). *Pathways to Pregnancy and Parturition*. Washington DC, Ed. Current Concepts Inc. 272 p.
100. Schlumbohm C, Harmeyer J. (2008). Twin pregnancy increases susceptibility of ewes to hypoglycaemic stress and pregnancy toxemia. *Res. Vet. Sci.*, 84 (2), 286-299. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2007.05.001>
101. Scott P. (1995). Differential diagnosis of common metabolic disorders of sheep. In *Practice*, June 1995: 266-269. <http://dx.doi.org/10.1136/inpract.17.6.266>

102. Scott PR, Woodman MP (1993). An outbreak of pregnancy toxæmia in a flock of Scottish blackface sheep. *Vet Rec.* 133:597-598. <http://dx.doi.org/10.1136/vr.133.24.597>
103. Sigurdsson H. (1988). The effects of flock, number of fetuses and age on some biochemical blood constituents in ewes in late pregnancy under field conditions. *J Vet Med A*, 35 (1-10), 417-423. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.1988.tb00054.x>
104. Silva L, Lourenço M, Paula R, Verdugo M, Pereira K, Chiacchio S. (2018). Assessment of serum lactate levels, blood glucose values and blood gas values in sheep, newborn lambs and placenta. *Pesq. Vet. Bras.*, 38 (9), 1878-1884. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-5689>
105. Sorondo ML, Cirio A. (2011). Evaluation of the serum fructosamine test to monitor plasma glucose concentration in the late-pregnant sheep. *Anim. Prod. Sci.* 51 (7), 662-666. <https://doi.org/10.1071/AN10244>
106. Stephenson T, Budge H, Mostyn A, Pearce S, Webb R, Symonds M E (2001). Fetal and neonatal adipose maturation: A primary site of cytokine and cytokine-receptor action. *Biochem Soc Trans*, 29 (2), 80-85. <https://doi.org/10.1042/bst0290080>
107. Stevenson H. (2014). Conditions of neonatal lambs. *Livestock*, 19 (1), 41-46. Doi:10.12968/live.2014.19.1.41
108. Symonds ME, Bird JA, Clarke L, Gate J, Lomax MA. (1995). Nutrition, temperature and homeostasis during perinatal development. *Exp. Physiol.*, 80:970-940. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1995.sp003905>
109. Taghipour B, Seifi H, Mohri M, Farzaneh N, Naserian A, Seifi H. (2010). Variations of Energy Related Biochemical Metabolites During Periparturition Period in Fat-Tailed Baloochi Breed Sheep. *IJVST*, 2 (2): 85-92.
110. Terres C. (2012). O monitoramento nutricional da ovelha, no período de um ano e o efeito da esquila no meio da gestação no peso ao nascer e perfil hematológico do cordeiro recém-nascido. Tesis de Maestría, Universidad Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Veterinaria, Porto Alegre. Disponible en: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/55970/000857430.pdf?sequence=1>. Fecha de consulta 02/02/2019.

113. RAE (s/f) Disponible en: <https://es.thefreedictionary.com/vigor> Fecha de consulta 20/3/2020.
114. Uruguay Presidencia. (2019). Ganadería estimó que en 2019 se exportarán 20.000 ovinos a Estados Unidos. Disponible en: <https://www.presidencia.gub.uy/comunicacion/comunicacionnoticias/cifras-compartmento-ovino>. Fecha de consulta 24/02/2020.
115. Van Saun RJ. (2000). Pregnancy toxemia in a flock of sheep. JAVMA, 217 (10), 1536-1539. <https://doi.org/10.2460/javma.2000.217.1536>
116. Vannucchi CI, Rodrigues JA, Silva LCG, Lúcio CF, Veiga GAL. (2012). A clinical and hemogasometric survey of neonatal lambs. Small Rumin. Res., 108 (1-3): 107-112. <https://doi-org.proxy.timbo.org.uy/10.1016/j.smallrumres.2012.05.013>
117. West HJ. (1996). Maternal undernutrition during late pregnancy in sheep. Its relationship to maternal condition, pregnancy length, hepatic physiology and glucose metabolism. Br. J. Nutr. 75 (4): 593-605. <https://doi.org/10.1079/BJN19960162>



**Brazilian Journal of Animal Science**

**Effects of metabolic changes produced in ewes with subclinical pregnancy toxemia over reproductive parameters**

Journal:	<i>Revista Brasileira de Zootecnia</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Full Length Research Article
Keyword:	sheep, lamb, parturition, glycemia, peripartum

SCHOLARONE™  
Manuscripts

