



**universidad  
de león**

**FACULTAD DE VETERINARIA  
DEPARTAMENTO MEDICINA, CIRUGÍA Y ANATOMÍA VETERINARIA**

**ALTERNATIVAS A LA TERAPIA CONVENCIONAL  
EN LA TOXEMIA DE LA GESTACIÓN OVINA  
MEDIANTE EL MANEJO DEL SURCO RETICULAR  
Y LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE  
SOLUCIONES GLUCOSADAS**



**TESIS DOCTORAL**

**M<sup>c</sup> José MARTÍN ALONSO  
León, noviembre de 2015**



universidad  
de león

## INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS<sup>1</sup>

El Dr. D. **José Ramiro González Montaña** como Director<sup>2</sup> de la Tesis Doctoral titulada **“Alternativas a la terapia convencional en la toxemia de la gestación ovina mediante el manejo del surco reticular y la administración oral de soluciones glucosadas”** realizada por D. **María José Martín Alonso** en el programa de doctorado **Medicina Veterinaria y Experimentación Animal**, informa favorablemente el depósito de la misma, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, en León a veinticuatro de noviembre de 2015.

Fdo. José Ramiro González Montaña

---

<sup>1</sup> Solamente para las tesis depositadas en papel.

<sup>2</sup> Si la Tesis está dirigida por más de un Director tienen que constar los datos de cada uno y han de firmar todos ellos.



universidad  
de león

**a) ADMISIÓN A TRÁMITE DE LA TESIS DOCTORAL<sup>3</sup>**

El órgano responsable del programa de doctorado **Medicina Veterinaria y Experimentación Animal** en su reunión celebrada el día ..... de..... de .....ha acordado dar su conformidad a la admisión a trámite de lectura de la Tesis Doctoral titulada “**Alternativas a la terapia convencional en la toxemia de la gestación ovina mediante el manejo del surco reticular y la administración oral de soluciones glucosadas**”, dirigida por el Dr. D. **José Ramiro González Montaña**, elaborada por D. **María José Martín Alonso** y cuyo título en inglés es el siguiente “**Alternatives to conventional therapy in ovine pregnancy toxemia by means of handling reticular groove and administration of oral glucose solutions**”.

Lo que firmo, en León a .....

El Secretario,  
Fdo: M.B. García Rodríguez

Vº Bº

El Director del Departamento/  
Presidente de la Comisión Académica,

Fdo.: I. Diez Prieto

---

<sup>3</sup> Solamente para las tesis depositadas en papel.





**ALTERNATIVAS A LA TERAPIA  
CONVENCIONAL EN LA TOXEMIA DE LA  
GESTACIÓN OVINA MEDIANTE EL MANEJO DEL  
SURCO RETICULAR Y LA ADMINISTRACIÓN  
ORAL DE SOLUCIONES GLUCOSADAS**

**[ALTERNATIVES TO CONVENTIONAL THERAPY IN OVINE PREGNANCY  
TOXAEMIA BY MEANS OF HANDLING RETICULAR GROOVE AND  
ADMINISTRATION OF ORAL GLUCOSE SOLUTIONS]**

**M<sup>a</sup> José MARTÍN ALONSO**

*León, noviembre de 2015*

*UNIVERSIDAD DE LEÓN*

*FACULTAD DE VETERINARIA*

*DEPARTAMENTO MEDICINA, CIRUGÍA Y ANATOMÍA VETERINARIA*



**A Luis, Daniel y Anna.  
A mis padres.  
A mis familiares y amigos.**





## **AGRADECIMIENTOS.**



Quiero mostrar mi más sincero agradecimiento a todas las personas e instituciones que con su colaboración han hecho posible este trabajo, el cual hoy se ve plasmado en la presentación y defensa de esta Memoria de Tesis Doctoral.

Muy especialmente a mi director y amigo Dr. José Ramiro González Montaña por su seguimiento y ayuda continua, por su paciencia, por su perseverancia, sus consejos y experiencia, los cuales han sido fundamentales para el desarrollo y publicación de este trabajo de investigación.

A Susana López Méndez, por todo el trabajo realizado.

A los profesores del Departamento de Medicina, Cirugía y Anatomía Veterinaria de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de León, en especial a Juan Rejas, Felipe Prieto, Angel J. Alonso y a todos aquellos, profesores y becarios, con los que he coincidido durante este largo camino.

A Ramiro Torío, Roberto Álvarez Nistal, Jose Manuel Cuevas, etc, por su valiosa colaboración durante la etapa de recogida de muestras.

A los Drs. Luis Cal, Alejandro Benech y Francisco Escalera (Pancho), a los que siento cercanos, aún sin conocerlos personalmente.

A los técnicos del departamento, especialmente Tino y Santi, por su ayuda durante la etapa experimental.

A todos los ganaderos, por estar siempre dispuestos a participar en nuestros proyectos y estudios.

A los profesores y personal técnico del Laboratorio de Técnicas Instrumentales de la Universidad de León, por su contribución en el análisis de las muestras y por su buen criterio a la hora de valorar los resultados obtenidos.

A la Universidad de León por haberme permitido realizar mis estudios de Veterinaria y posteriormente los estudios de doctorado.

A todas las personas que me han ayudado de una u otra manera, que me han animado y me han apoyado. Gracias Gregorio, familia Sanz-Krutter, Ana, Sandra, Elisa, Tere, Roberto, Carmen,....

Un agradecimiento muy especial a mis padres: Isaías y Carmen, que sin su sacrificio y entrega nada de esto hubiera sido posible. A mis hermanas, por estar a mi lado aunque nos separen kilómetros.

A Luis, mi marido y a mis hijos: Daniel y Anna, por estar siempre ahí, siendo mi estímulo permanente, y dándome su amor, su tiempo, su paciencia y su apoyo incondicional en cada momento.

Y por último a todos aquellos compañeros, amigos y familiares que, durante todo este tiempo, depositaron su confianza y su fe en mí, incluso cuando yo misma no lo hacía.

**A todos vosotros,**

**!!!GRACIAS!!!!**



## ÍNDICE.



<b>Agradecimientos</b>	9
<b>Índice</b>	13
<b>Abreviaturas empleadas en el texto</b>	19
<b>Organización de la memoria de tesis doctoral</b>	21
<b>I. Introducción general</b>	23
<b>II. Objetivos</b>	27
1. Objetivos generales	29
2. Objetivos específicos	29
<b>III. Características generales de la oveja</b>	31
3.1. Características generales de la oveja.	33
3.2. Evolución de los censos a nivel mundial y europeo	34
3.3. El ganado ovino en España	34
3.4. El ganado ovino en Castilla y León	36
3.5. Referencias bibliográficas	36
<b>IV. Toxemia de la gestación ovina. Alternativas terapéuticas y profilaxis</b>	39
Resumen	41
Abstract	41
1. Introducción	42
2. Epidemiología	42
3. Etiopatogenia	43
4. Sintomatología	45
5. Valoraciones de laboratorio	46
5.1. Glucosa	46
5.2. Cuerpos cetónicos	47
6. Hallazgos de necropsia	47
7. Diagnóstico	48
8. Pronóstico	50
9. Posibilidades terapéuticas	50
9.1. Normalización de la glucemia	51
9.2. Combatir la deshidratación y acidosis	53
9.3. Terapia con hormonas	53
9.4. Vitaminas y minerales	55
9.5. Interrupción de la gestación	55
9.6. Alimentación	56
9.7. Otros tratamientos	57
10. Profilaxis	57
11. Referencias bibliográficas	59
<b>V. El surco reticular. Revisión anatómico-fisiológica, su manipulación y aplicaciones en veterinaria</b>	65
Resumen	67
Abstract	67
1. Introducción	68
2. Recuerdo anatómico	68
2.1. Embriología	68
2.2. Desarrollo posnatal	69
2.3. Localización topográfica	69
2.4. Estructura	69
2.5. Inervación del surco gástrico	70
2.6. Riego sanguíneo	70
2.7. Histología	71
3. Fisiología del surco reticular	71
4. Técnicas para estudiar su funcionamiento	72
4.1. Métodos directos	73
4.2. Métodos indirectos	73

5. Manipulación del surco reticular y sus aplicaciones en veterinaria .....	75
5.1. Introducción .....	75
5.2. Técnicas de manipulación .....	75
5.2.1. Aspectos relacionados con el manejo .....	75
5.2.2. Sales minerales .....	78
5.2.3. Vasopresina .....	79
5.2.4. Inhibición del reflejo .....	80
5.3. Aplicaciones en veterinaria .....	81
6. Referencias bibliográficas .....	82
<b>VI. Protocolos experimentales .....</b>	<b>91</b>
<b>VI. 1. Manipulación del reflejo del surco reticular en ovejas adultas mediante el uso de lisina-vasopresina .....</b>	<b>93</b>
Resumen .....	93
Abstract .....	93
1. Introducción .....	94
2. Objetivos .....	94
3. Material y métodos .....	95
3.1. Animales y manejo .....	95
3.2. Diseño experimental .....	95
3.3. Muestreos y procedimientos analíticos .....	96
3.4. Análisis estadístico .....	96
4. Resultados .....	96
4.1. Ensayo A .....	96
4.2. Ensayo B .....	96
4.3. Reacciones adversas .....	97
5. Discusión .....	97
6. Conclusiones .....	99
7. Referencias bibliográficas .....	99
8. Tablas y figuras .....	103
<b>VI. 2. Tratamiento de la toxemia de la gestación ovina mediante glucosa administrada vía oral, con previa manipulación del surco reticular .....</b>	<b>105</b>
Resumen .....	105
Abstract .....	105
1. Introducción .....	106
2. Objetivos .....	107
3. Material y métodos .....	107
3.1. Animales y manejo. Normas de protección animal .....	107
3.2. Aporte de alimento y agua .....	108
3.3. Diseño experimental .....	108
3.4. Muestreos, conservación y procesado de las muestras .....	108
3.5. Analítica de laboratorio .....	108
3.6. Procesado de los datos. Estudio estadístico .....	109
4. Resultados .....	109
5. Discusión .....	111
6. Conclusiones .....	115
7. Referencias bibliográficas .....	115
8. Tablas y gráficos .....	119
<b>VI.3. Azúcar oral y vasopresina: una posible alternativa en la terapia de la toxemia de gestación en ovejas .....</b>	<b>123</b>
Resumen .....	123
Abstract .....	123
1. Introducción .....	124
2. Objetivos .....	125
3. Material y métodos .....	125



3.1. Animales y manejo. Normas de protección animal .....	125
3.2. Aporte de alimento y agua .....	125
3.3. Diseño experimental .....	125
3.4. Muestreos, conservación y procesado de las muestras .....	126
3.5. Analítica de laboratorio .....	126
3.6. Procesado de los datos. Estudio estadístico .....	127
4. Resultados .....	127
5. Discusión .....	128
6. Conclusiones .....	132
7. Referencias bibliográficas .....	132
8. Tablas y gráficos .....	136
<b>VII. Conclusiones generales</b> .....	141
<b>VIII. General conclusions</b> .....	145
<b>IX. Resumen general</b> .....	149
<b>X. Summary</b> .....	153



## ABREVIATURAS EMPLEADAS EN EL TEXTO (por orden alfabético)

- a.m.: por la mañana (*ante meridiem*)
- ACTH: hormona adenocorticotropa
- ADH: hormona antidiurética
- AGV: ácidos grasos volátiles
- ALAT/ALT: alanino aminotransferasa
- ASAT/AST: aspartato aminotransferasa
- BID: dos veces al día (*bis in die*)
- BOE: Boletín Oficial del Estado
- $\beta$ -OHB/BOHB:  $\beta$ -hidroxibutirato
- BUN: nitrógeno ureico en sangre (*blood nitrogen ureic*)
- BW: peso vivo (*body weight*)
- $\text{Ca}^{2+}$ : calcio
- CC/BCS: condición corporal (*body score*)
- CCAA: Comunidades Autónomas
- CEE: Comunidad Económica Europea
- $\text{CO}_2$ : dióxido de carbono
- DM: materia seca (*dry matter*)
- EEG: electroencefalograma
- etc.: etcétera
- FAS: fosfatasa alcalina sérica
- g: gramos
- GGT: gama glutamiltransferasa
- GLDH: glutamato deshidrogenasa
- h: horas
- $\text{H}_2\text{O}$ : agua
- i.m.: intramuscular
- i.p. intraperitoneal
- i.v.: intravenoso
- $\text{K}^+$ : potasio
- Kg: kilogramos
- LCR: líquido cefalorraquídeo
- LTI: Laboratorio de Técnicas Instrumentales
- LVP: lisina-vasopresina
- m: metro
- Mcal: megacalorías
- mEq/l: miliequivalentes por litro
- mg/dl: miligramos por decilitro
- mg/kg: miligramos por kilogramo
- mg: miligramos
- min: minutos
- ml: mililitros
- mmol/l: milimoles por litro
- MS: materia seca
- NEFA: ácidos grasos no esterificados (*non esterified fatty acids*)
- ng/ml: nanogramos por mililitros
- NG: neoglucogénesis
- PO: *per os*, vía oral
- PV: peso vivo
- pg: picogramos
- ppm: pulsaciones por minuto
- PTO: *ovine pregnancy toxemia*
- rpm: respiraciones por minuto
- s.c. subcutánea
- SCN: sistema nervioso central
- SD: desviación estándar
- SE: error estándar de la media
- STH/rBST: hormona somatotrofina
- TAG: triacilglicéridos
- TGO: toxemia de la gestación ovina
- Tm: tonelada métrica
- UE: Unión Europea
- UI/kg: unidades internacionales por kilogramo
- UI: unidades internacionales
- VIP: péptido intestinal vasoactivo
- $^{\circ}\text{C}$ : grados centígrados
- vs: *versus*
- $\mu\text{m}$ : micras
- $\bar{x}$ : media aritmética



## ORGANIZACIÓN DE LA MEMORIA DE TESIS DOCTORAL.

Esta Memoria de Tesis Doctoral comienza con una Introducción General y Objetivos, en la que se realiza una aproximación al ganado ovino, objeto final de nuestras investigaciones, y a algunos de los problemas metabólicos que padece. Entre ellos cabe destacar una patología como es la **toxemia de la gestación** que, como su nombre indica, aparece en algunas ovejas gestantes bajo determinadas circunstancias.

Una sección de la Memoria se ocupa de revisar algunos aspectos de la toxemia de la gestación ovina, teniendo en cuenta su etiopatogenia, síntomas clínicos, con especial atención al diagnóstico, así como a las opciones terapéuticas y de control. Dado que la mortalidad es alta y el pronóstico incierto, a no ser que se diagnostique en las primeras fases del proceso, el objetivo prioritario es aumentar, lo más pronto posible, la formación de glucosa y su utilización a nivel tisular. Por ello hemos planteado una serie de protocolos experimentales realizados sobre ovejas a las que previamente hemos provocado una gestosis experimental intentando comprobar cual de los ensayos terapéuticos es más efectivo y sobre todo cuál podría extrapolarse y ser aplicado a la cabaña ovina en condiciones de campo.

Asimismo hemos realizado una revisión de los aspectos anatómicos y fisiológicos del surco reticular en rumiantes, estructurado en distintos capítulos para hacer más fácil y comprensible la lectura. Nos hemos volcado especialmente en revisar las técnicas empleadas para estudiar el funcionamiento del reflejo de cierre del surco reticular, tanto con métodos directos como indirectos, así como también aquellos aspectos que pueden estimular o inhibir el reflejo del surco reticular. Por último hemos revisado las posibles técnicas de manipulación de este reflejo, así como sus aplicaciones en veterinaria.

Los protocolos experimentales están basados en la utilización de soluciones glucosadas, mediante la administración oral. Para ello, y dado que la glucosa en los rumiantes apenas es absorbida a nivel ruminal, planteamos la posibilidad de que estas soluciones glucosadas alcancen abomaso e intestino para ser absorbidas directamente, incrementando la glucemia del animal. Como primer paso, y con intención de provocar el cierre del surco reticular (anteriormente llamado gotera esofágica), hemos administrado lisina-vasopresina, vía i.v., buscando la dosis mínima capaz de provocar el estímulo de esta estructura y que al mismo tiempo no produzca efectos adversos en las ovejas a las que se aplica.

Un segundo protocolo va encaminado a comparar la administración de soluciones de glucosa pura, disuelta en agua, vía oral, con el tratamiento convencional que se administra en las ovejas enfermas consistente en la administración de suero glucosado intravenoso. El tercer ensayo sería similar al anterior, pero sustituyendo la glucosa pura por azúcar convencional, e intentando ver cual de los dos tratamientos es más efectivo.

Si bien cada uno de los trabajos es presentado como un artículo independiente con un Resumen y Conclusiones independientes, es nuestra intención realizar un Resumen y unas Conclusiones generales, que además serán traducidas a inglés (Summary and Conclusions) con el objetivo de favorecer la comprensión integral de los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral a otras personas no hispanohablantes.

Los tres trabajos experimentales que se adjuntan son los manuscritos que en alguno de los casos ya se ha enviado para su publicación en distintas revistas internacionales, de ahí que su estructura sea la propia de un artículo científico. Se ha utilizado un formato común con el fin de facilitar la comprensión lectora y homogeneizar la presentación. Es importante señalar que alguno de estos artículos ya está publicado, y otros están en fase de revisión por los Comités editoriales de estas Publicaciones.



# I. INTRODUCCIÓN.





---

## 1. INTRODUCCIÓN GENERAL.

Tradicionalmente la toxemia de la gestación ovina es una patología que se ha descrito en ganaderías en régimen de explotación extensivo o semiextensivo, y principalmente en países donde las ovejas se explotan únicamente con alimentación sobre praderas naturales, sin suplementación de su alimentación. Por el contrario apenas existe literatura sobre la incidencia de esta patología en animales en régimen intensivo. Sin embargo en los últimos años, y por nuestra experiencia de campo, esta enfermedad ha adquirido muchísima relevancia en ganaderías con producción intensiva. Así se ha citado que "... es sobre todo una enfermedad que aparece en sistemas intensivos, y relativamente rara en alimentación extensiva. En un estudio realizado en Canadá sobre enfermedades ovinas el 19 % de los rebaños presentaban esta enfermedad. Sin embargo no existen diferencias en función de la raza, sino más bien en la fecundidad y en el sistema de manejo".

La tendencia cada vez mayor a adelantar la vida reproductiva de las hembras jóvenes, a emplear técnicas de reproducción asistida tales como tratamiento de inducción y sincronización del celo, con altas tasas de superovulación que conducen a gestaciones múltiples, predisponen al problema. Todo ello sumado al engrasamiento excesivo como consecuencia de una alimentación incorrecta tanto cuanti como cualitativamente, y la estabulación permanente de algunos rebaños de ovejas parecen motivos suficientes para presuponer que con frecuencia las ovejas explotadas en sistemas intensivos pueden padecer la patología.

La causa determinante para la aparición de la enfermedad es una alteración del metabolismo energético y aunque su etiopatogenia no es completamente conocida, esta enfermedad es esencialmente una forma severa de cetosis, caracterizada por una baja circulación de glucosa en sangre y altos niveles de cuerpos cetónicos, siendo según Sigurdsson (1988) el desbalance entre alimentación y requerimientos el factor primordial en la patogenia de la toxemia de la gestación, a lo que Sargison et al (1994) agregan que la enfermedad es el resultado final de un fallo en la energía proporcionada tanto por la alimentación, como por la neoglucogénesis, que no son capaces de cubrir la incrementada demanda fetal de glucosa. Este balance energético negativo que se presenta en ovejas en gestación avanzada, se debería fundamentalmente al incremento de los requerimientos de la unidad materno-fetal.

Se han descrito multitud de tratamientos para la toxemia de la gestación con resultados dispares, siendo en muchos casos costosos y difíciles de aplicar cuando la enfermedad afecta a un número elevado de animales. Independientemente de la terapia ensayada, todos los investigadores señalan que únicamente será posible obtener una respuesta efectiva cuando el tratamiento se instaura en los primeros estadios de la enfermedad, cuando aún no se han establecido lesiones neurológicas irreversibles y cuando el animal aún no está en decúbito. Por ello es muy importante el diagnóstico precoz de la enfermedad, lo que permitirá una terapéutica racional y efectiva. La mayoría de los tratamientos ensayados están orientados al aumento de la formación de glucosa y su utilización a nivel tisular, debiendo incrementar también la utilización de los cuerpos cetónicos.

En base a ello y teniendo en cuenta algunas experiencias previas realizadas en el ganado bovino afectado por cetosis clínica, proponemos la posibilidad de aplicar diversas sustancias glucosadas vía oral, para que mediante la manipulación del surco reticular o gotera esofágica, alcancen el abomaso, desde donde, directamente o tras llegar al intestino, podrán ser absorbidas incrementando de forma importante la glucemia de la oveja.

Teniendo como idea básica, que la producción ovina exige revisar la mentalidad de los ganaderos, buscando una concepción mucho más empresarial, otro de los aspectos de esta Memoria irá enfocado a plantear medidas terapéuticas no demasiado costosas y sobre todo que sea fácil aplicarlas en ovejas cuyo valor individual no es demasiado alto, por lo que en muchas ocasiones se desecha al animal enfermo sin aplicar ningún tratamiento.

Por último queremos señalar que pretendemos que estos ensayos puedan ser la base para otros posteriores, para conseguir la manipulación del surco reticular con lisina-vasopresina administrada por otras vías (distintas de la i.v, y más fáciles de aplicar) y/o junto con la adición de otras sustancias glucogénicas o bien de precursores glucogénicos.



## **II. OBJETIVOS**



---

## **II. OBJETIVOS.**

### **II.1. OBJETIVOS GENERALES.**

1. Provocar de manera experimental la aparición de la toxemia de la gestación en ovejas, para poder avanzar en el conocimiento de este proceso patológico.
2. Ensayar distintas alternativas terapéuticas relacionadas con la administración de soluciones glucosadas vía oral, intentando determinar cuál de los tratamientos ensayados es más efectivo para devolver al animal a la normalidad.

### **II.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

1. Reproducir experimentalmente la toxemia de la gestación en ovejas, intentando provocar las alteraciones bioquímicas que se producen en la enfermedad natural.
2. Provocar la estimulación del surco reticular, en ovejas adultas, mediante la administración de lisina-vasopresina.
3. Determinar la dosis de lisina-vasopresina más adecuada para provocar el cierre del surco reticular, sin producir efectos adversos en el animal.
4. Comprobar el efecto que produce la administración oral de soluciones de glucosa pura, habiendo estimulado previamente el surco reticular, lo que debería provocar el paso del líquido hacia abomaso.
5. Comprobar el efecto que produce la administración oral de soluciones azucaradas, realizada con una mezcla de agua y azúcar comercial, tras haber provocado el cierre del surco reticular, lo que debería provocar el paso del líquido hacia abomaso.
6. Comparar cuál de los tratamientos descritos anteriormente puede ser más efectivo en el tratamiento precoz de la toxemia de la gestación ovina.



### **III. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA OVEJA.**





---

### 3.1. Características generales de la oveja.

La oveja (*Ovis aries*, L) fue uno de los primeros animales domesticados por el hombre ya hace más de 11.000 años y es considerada como la especie doméstica por excelencia (Vigil, 1985) debido a su amplia distribución geográfica y a su capacidad productiva. Hoy en día se explota por sus producciones en carne, leche y derivados (queso, yogurt, cuajada) y producción de lana, así como para la obtención de otras materias primas para la industria, estiércol e incluso como animal de trabajo (raza bharal u "oveja azul" en las montañas del Tíbet). Además de las producciones anteriormente citadas realizan una función muy importante en el control y limpieza de pastizales de difícil acceso (alta montaña) y en la prevención de incendios forestales, ya que es el animal que mejor aprovecha los pastos áridos y semiáridos, así como los subproductos agrícolas fibrosos, tales como rastrojeras, raíces y coronas de remolacha, ramas de olivo, restos de cultivo de invernaderos, etc. Incluso la oveja se ha utilizado como animal de experimentación debido a sus múltiples ventajas (González Montaña et al, 1997).

Existen en el mundo más de mil millones de cabezas de ganado ovino (COAG, 2013), explotadas en más de 83 países, abarcando desde el Círculo Polar Ártico hasta el extremo más meridional de América del Sur, distribuyéndose de la siguiente manera: Asia 42 %, África 27 %, Europa 12 %, Oceanía 10 %, América del Sur 7 % y América del Norte y Central 2 %. El 65 % de la población mundial de ovinos y el 96 % de la de caprinos está concentrada en países en vías de desarrollo (FAO, 2007). Por países los mayores censos se sitúan en China, India, Australia, Irán y Nigeria (COAG, 2013). Pero si bien los países en vías de desarrollo poseen la mayor cantidad de animales, son los países desarrollados los principales exportadores de sus producciones (Nueva Zelanda y Australia) y los que tienen mayor ventaja competitiva (Nueva Zelanda, Australia, Irlanda, Bélgica, España, Francia, Alemania, Países Bajos y Bulgaria) (Rodríguez Carías, 2013). Algunos aspectos que han contribuido al desarrollo de estas industrias en los países desarrollados incluyen la disminución en la población rural, la legislación del uso de tierras, factores socioeconómicos, tipos de producciones más intensivas, la utilización de razas especializadas, sistemas de alimentación con base en concentrado, el desarrollo de nuevos productos y modelos de producción, la eficiencia de producción, la implementación de prácticas de bienestar animal, el uso correcto del ambiente natural y de recursos no renovables, la calidad e inocuidad de los productos y la evaluación nutricional de los recursos alimenticios (Rodríguez Carías, 2013).

Desde el punto de vista taxonómico la oveja pertenece al Reino Animal, Tipo Cordata, Clase Mamíferos, Subclase Ungulata, Orden Artiodactyla, Suborden Ruminantia, Familia Bovidae, Subfamilia Ovinae, Género *Ovis* y especie *Ovis aries* (Vigil, 1985; Church, 1993).

La oveja es capaz de adaptarse a diversas condiciones climáticas, teniendo preferencia por las zonas templadas y habituándose peor a los climas cálidos. También se adapta mejor al clima seco que al lluvioso. Así no es de extrañar que existan más de 800 razas catalogadas (Vigil, 1985), debido a la diversidad de orígenes zoológicos y geográficos y a la necesidad de tener que adaptarse a las diversas condiciones ambientales y a satisfacer las grandes demandas del mercado.

En España tradicionalmente la producción es de carácter extensivo, basada en el aprovechamiento de recursos naturales en áreas marginales, ayudando a la conservación del medio natural en zonas semiáridas y de montaña. Sin embargo recientemente, y sobre todo en zonas de alta disponibilidad de recursos alimenticios, se ha conseguido alcanzar altos niveles de intensificación, en muchos casos comparables al sector bovino, aunque no siempre acompañados de una adecuada eficiencia y rentabilidad (Guarda, 1990).

Tanto en los sistemas tradicionales, como el esfuerzo que supone para estos animales adaptarse a los nuevos sistemas de producción trae consigo la aparición de nuevas patologías o la transformación de otras anteriormente existentes, y entre ellas podemos señalar la toxemia de la gestación ovina.

### 3.2. Evolución de los censos a nivel mundial y europeo.

Partiendo de la idea que en el mundo existen más de mil millones de cabezas de ovejas, la evolución del **censo mundial** no ha sido uniforme, observándose un crecimiento espectacular desde los años 60 hasta los 90, incrementándose en más de 200 millones de cabezas, para después disminuir de forma importante, con casi 150 millones de ovejas menos en el año 2000. Posteriormente en estos últimos años ha crecido ligeramente, pero sin alcanzar los valores de 1990 (SEOC, 2012). Según datos de la FAO existen en el mundo unos 210 millones de ovejas de ordeño (SEOC, 2012).

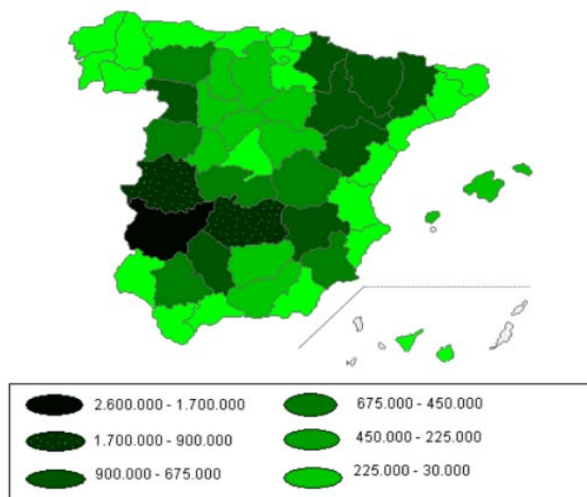
A **nivel europeo** los censos han evolucionando de diferente forma que los mundiales; así tras una época de estabilidad entre los años 60-80 del pasado siglo, con aumento del censo hacia los años 90, se ha producido una fuerte caída entre los años 2000 y 2010, y especialmente en la Europa del Sur (SEOC, 2012). El censo de **ovino de ordeño en Europa** alcanza los 32 millones de cabezas. Grecia y Rumania agrupan casi el 50 % del censo ovino lechero europeo, que junto con Italia y España alcanzan el 77 % del total (SEOC, 2012).

### 3.3. El ganado ovino en España.

Las circunstancias históricas de la Edad Media y las leyes españolas de La Mesta favorecieron la aparición de grandes rebaños que a través de la trashumancia y durante siglos aprovecharon los pastos estivales de las dos mesetas y de las montañas del norte, y en el invierno los pastos fértiles de los valles de los ríos situados más al sur. En esta etapa España llegó a ser una potencia mundial gracias a la producción de lana a partir de una de las razas más conocidas y, quizás, la más universal “la oveja merina” (García Partida, 1998).

A lo largo de la historia española el ganado ovino es una de las especies que más ha evolucionado, pasando de ser una de las bases sobre las que se fundamentó gran parte de su economía, a ocupar un lugar secundario frente a las demás especies domésticas a finales del siglo XVIII, y sobre todo a principios del XX (Vigil, 1985). A partir de la Guerra Civil se alcanzaron los censos más numerosos, hasta 24 millones de cabezas, para posteriormente ir disminuyendo progresivamente hasta llegar a los 16,5 millones de cabezas en 2014, distribuidas en 114.902 explotaciones (SITRAN, 2014).

El sector ovino-caprino en el Estado español representa el 8 % de la producción final ganadera. Este sector tiene un importante papel en la vertebración del territorio, el aprovechamiento de los recursos naturales, así como un papel esencial en asegurar la cohesión del tejido rural y el uso sostenible de hábitats en las zonas donde se asienta. El Estado español se mantiene como segundo país en cuanto al número de ovejas dentro de la UE (con el 20 % del censo comunitario) únicamente superado por el Reino Unido (con el 26 % del censo total).

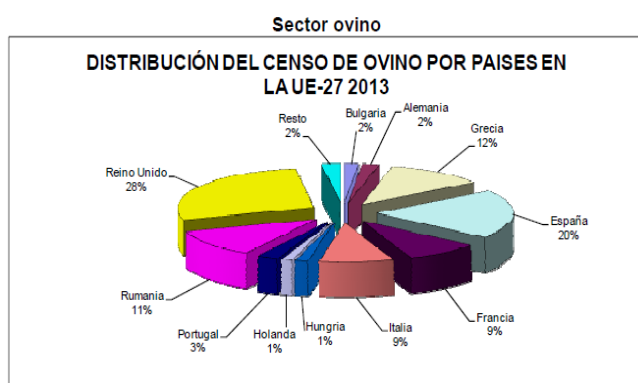


Distribución geográfica según MAGRAMA

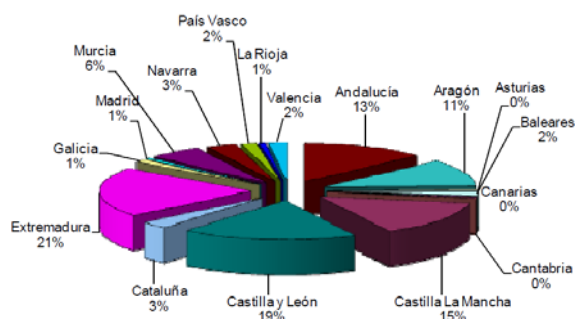
El **censo ovino español** ha sufrido importantes cambios que, **Esteban (1997)** hace algo más de 15 años, achacaba a la profunda transformación del sector como consecuencia de nuestra incorporación a la Unión Europea. Desde el año 1960 hasta 1980 se registró una disminución importante con una pérdida del 35,7 % de los ovinos censados. A partir de 1980 se produjo una recuperación hasta que en 1988 se alcanzaron los 23.000.000 de animales, crecimiento experimentado en gran medida por nuestra incorporación a la Unión Europea, con casi 5.000.000 de reproductoras (Esteban, 1997; SEOC, 2012)

En 1997, las perspectivas del sector ovino español auguraban una evolución positiva del censo motivada por la continuidad de las ayudas

compensatorias a este sector y por una perspectiva de mejora en los precios de la carne (Esteban, 1997), pero a partir del año 2000 hasta el año 2010 se produce un descenso lento y continuado que coincide con un cambio en la política de la Unión Europea en relación con las ayudas de desacoplamiento, primeramente parcial y después total, y con una doble crisis. La primera motivada por el alto precio de las materias primas para la alimentación, crisis del año 2007 y 2008. Y después por una crisis económica mundial a partir del 2008, debida a múltiples factores (altos precios de las materias primas, la sobrevaloración del producto, una crisis alimentaria y energética mundial, una elevada inflación planetaria y la amenaza de una recesión en todo el mundo, así como una crisis crediticia, hipotecaria, y de confianza en los mercados). Ésta ha sido denominada por muchos especialistas internacionales como la “crisis de los países desarrollados”, ya que sus consecuencias se observan principalmente en los países más ricos del mundo (Esteban, 1997).

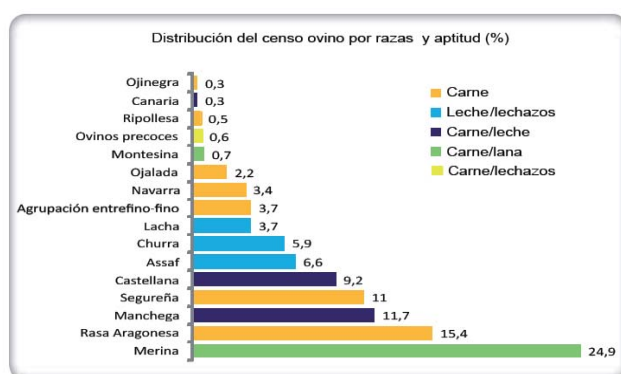


**DISTRIBUCIÓN DEL CENSO OVINO POR CCAA 2013**



de leche han desaparecido en mayor medida en el año 2012 (con un 21 % menos) (SEOC, 2012).

Se describe a nivel regional una disposición centrípeta del censo, aumentando la densidad en la zona interior, en regiones con menor demografía e incluso menor renta *per cápita* (Vigil, 1985). Extremadura, las dos mesetas castellanas, Andalucía y Aragón suponen el 80 % del censo nacional ovino. Por Comunidades Autónomas, Extremadura cuenta con un 21 % del censo a nivel estatal, seguida por Castilla y León (con un 19 %), Castilla la Mancha (16 %), Andalucía (13 %) y Aragón (12 %) (COAG, 2013).



La distribución racial responde prácticamente a razas autóctonas, siendo mayoritarias en el año 2011 las de aptitud cárnica (merina 24,9 % y raza aragonesa 15,4 %), entre las razas de aptitud lechera destacan la raza assaf, churra y lacha) y entra aquellas de doble aptitud carne-leche la raza manchega y castellana (SEOC, 2012), observándose que en muchos casos se han cruzado y han sido absorbidas las razas autóctonas por razas foráneas tales como assaf, awassi, lacaune y sarda.

---

### 3.4. El ganado ovino en Castilla y León.

El censo de ovino en Castilla y León es de 3.112.113 cabezas, dividiéndose en 2.659.608 hembras, 391.435 corderos y 61.070 sementales (MAGRAMA, 2013). Dentro de nuestra Comunidad Autónoma, León es la segunda provincia con mayor censo ovino, con 429.055 animales, que se distribuyen en 68.005 corderos, 9.660 sementales, 403.733 hembras (MAGRAMA, 2013). Todo este censo está repartido en 10.151 explotaciones, 7.026 de aptitud cárnica con un censo de 1.544.676 cabezas y 3.125 de aptitud láctea con un censo de 1.526.080 animales (Agrohorizonte 2020, Junta de Castilla y León).

Las producciones ovinas destacadas en nuestra comunidad son la producción de carne, leche, lana y estiércol, ofreciendo al mercado productos de alto valor añadido como son el “queso castellano” elaborado mayoritariamente con leche de oveja y el “lechazo de Castilla y León”.

Castilla y León lidera la producción de carne de ovino en España, así durante el año 2013 se produjeron 30.147 Tm de carne de ovino en nuestra región que representan el 25,4 % del total de las 118.260 Tm producidas en España (Agrohorizonte 2020, Junta de Castilla y León).

En cuanto a la producción de leche de oveja en Castilla y León, durante el periodo comprendido entre los años 2007 y 2013, se ha incrementado espectacularmente pasando de 261.771 Tm producidas en el año 2007 a 385.328 Tm en el año 2013, lo que supone un aumento del 47,2 % (Agrohorizonte 2020, Junta de Castilla y León).

La producción de lana en el año 2013 fue de 5.315 Tm, de ellas 5.257 Tm fueron de lana blanca (2.859 Tm de lana basta, 1.952 Tm de entrefina y 445 Tm de lana fina) y 58 Tm de lana negra. En la provincia de León se obtuvieron 962 Tm de lana blanca, siendo la segunda provincia productora de la comunidad por detrás de Zamora (Junta de Castilla y León, 2014).

La producción de estiércol, como principal subproducto derivado de la explotación ovina, en la comunidad de Castilla y León en el año 2000 fue de 2.303.000 Tm, de los cuales 432.000 Tm se produjeron en la provincia de León (Junta de Castilla y León, 2003).

### 3.5. Referencias bibliográficas.

Agrohorizonte 2020, Junta de Castilla y León. 2105. Acceso en : [www.comunicacion.jcyl.es/web/jcyl/ ... agrohorizonte2020.es/](http://www.comunicacion.jcyl.es/web/jcyl/...agrohorizonte2020.es/). Consultado: 10/10/15.

COAG, 2013. Ovino-caprino y Reforma PAC. Anuario Agrario 2013. – Coag, Accesible en: [www.coag.org/rep\\_ficheros.../541deef1ba4dda2f122864cd18ae528d.pdf](http://www.coag.org/rep_ficheros.../541deef1ba4dda2f122864cd18ae528d.pdf). Consultado: 08/10/15.

Esteban, C. 1997. El ganado ovino y caprino en el área de la comunidad Europea y en el mundo. MAPA, Madrid, España.

García Partida, P., 1998. La oveja como animal de experimentación. En Proceedings. 6th Congress of Mediterranean Federation for Health and Production of Ruminants (FeMeSPRum), Postojna. Slovenia, 1998; 49-54.

González Montaña, JR. Dismetabolismos energéticos en ovejas de alta producción: profilaxis y tratamientos. Tesis Doctoral. Universidad de León. 1992.

González Montaña, JR., Rejas, J., Alonso, A., Torío, R., Fernández Revuelta, J., Prieto Montaña, F., 1997. Otra utilidad de la oveja: animal de experimentación. Actas XXII Jornadas de la Sociedad Española de Ovinotecnia y Caprinotecnia. Tenerife, Spain, 377-384.

Guarda, JA. Necesidades nutritivas de las ovejas y estrategias de alimentación., 1990. En: López Sebastián, A., ed. Alimentación del ganado ovino (I). OVIS. Tratado de patología y producción ovina. Madrid: Luzán, 45-59.

MAGRAMA, 2013. Caracterización del sector ovino y caprino en España 2013. [www.magrama.gob.es/.../Caracterización del sector ovino y caprino en España. pdf](http://www.magrama.gob.es/.../Caracterización del sector ovino y caprino en España. pdf). Consultado: 10/08/15.

Rodríguez Carías, A., 2013. Sostenibilidad y competitividad de sistemas de producción de pequeños rumiantes. Rev Colomb Cienc Pecu. 26, 278-283.

---

SEOC, 2012. Informe ovino-caprino 2012. Informe de la Sociedad española de Ovinotecnia y Caprinotecnia (SEOC), del sector ovino y caprino en España: año 2012. Acceso en: [www.seoc.eu/site/...SEOC/otras.../seoc\\_informe\\_ovino\\_caprino\\_2012.pdf](http://www.seoc.eu/site/...SEOC/otras.../seoc_informe_ovino_caprino_2012.pdf). Consultado: 10/10/15.

SITRAN, Sistema Integral de Trazabilidad Animal 2014. Acceso en: [ww.magrama.gob.es](http://ww.magrama.gob.es) › Inicio › Ganadería › Trazabilidad animal. Consultado: 10/10/15.

Vigil Maeso, E., 1985. Ovino. En: Sotillo JL, Serrano V. Producción Animal I: Etnología Zootécnica, Tomo II. Madrid: Tebar Flores, 5-107.



**IV. TOXEMIA DE LA  
GESTACIÓN OVINA.  
ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS Y PROFILAXIS.**





---

## IV. Toxemia de la gestación ovina. Alternativas terapéuticas y profilaxis.

La presente revisión bibliográfica se debería considerar como dos partes claramente separadas. Por un lado se incluye una breve revisión de algunos aspectos de la toxemia de la gestación ovina, que ha sido dividida en varios capítulos para una presentación más ordenada y de esta forma lograr una mejor comprensión de la misma. Así se analizan los factores que predisponen a esta enfermedad, la patogenia, los signos clínicos, los hallazgos *postmortem*, el diagnóstico y el pronóstico de la toxemia de la gestación.

En una segunda parte, y de forma más exhaustiva se revisan distintos protocolos terapéuticos publicados a lo largo de los últimos años, así como la profilaxis y manejo de la enfermedad.

### RESUMEN.

*Se describen algunos aspectos de la toxemia de la gestación ovina, teniendo en cuenta su etiopatogenia, los síntomas clínicos, con especial atención al diagnóstico, así como a las opciones terapéuticas y de control. La toxemia de la gestación es un trastorno metabólico que afecta al ganado ovino debido a un desequilibrio entre los aportes energéticos y las necesidades incrementadas al final de la gestación. Si bien se describe como una enfermedad asociada con gestaciones de dos o más corderos existen diversos factores que han contribuido a su aparición entre los que cabe señalar factores nutricionales, metabólicos, genéticos, fisiológicos, ambientales, patologías concomitantes y manejo.*

*Esta enfermedad se caracteriza principalmente por síntomas neurológicos y digestivos, debido a una hipoglucemia y un incremento de los cuerpos cetónicos en sangre. El diagnóstico de la enfermedad se basa en los antecedentes, su presentación en el tercio final de la gestación, en los signos clínicos y en los hallazgos de necropsia. La confirmación se consigue al medir la concentración de glucosa y de  $\beta$ OHB en sangre, si bien se puede realizar más fácilmente mediante la determinación de cetonuria. La mortalidad es alta y el pronóstico incierto, a no ser que se diagnostique en las primeras fases del proceso. Por ello el objetivo prioritario es aumentar lo más pronto posible la formación de glucosa y su utilización a nivel tisular, así como combatir la acidosis, los trastornos hidroelectrolíticos, estimular el apetito y corregir aquellos factores que hayan contribuido a la aparición del problema. Los programas de prevención se centran generalmente en abordar las debilidades en los programas de manejo y de alimentación.*

### ABSTRACT.

*Some aspects of ovine pregnancy toxemia are described, taking into account its etiopathogenesis, clinical symptoms, with special attention to diagnosis, treatment and control options. Pregnancy toxemia is a metabolic disorder affecting sheep as a result of an imbalance between energy intake and increased needs at the end of gestation. Although described as a disease related to pregnancies of sheep carrying two or more lambs, several factors contribute to the onset of the illness among which should be noted: nutritional, metabolic, genetic, physiological and environmental factors, also as concomitant diseases.*

*This disease is mainly characterized by neurological and gastrointestinal symptoms due to hypoglycemia and increased ketone bodies in blood. Diagnosis of the disease is based on anamnesis, late pregnancy, clinical signs and necropsy findings. Confirmation is achieved by measuring glucose concentration in blood,  $\beta$ OHB and ketonuria. Mortality is high and prognosis uncertain, unless diagnosed in the early stages of the process. Therefore, the priority is to act as soon as possible in order to increase glucose formation and usage at tissue level and to combat acidosis and electrolyte imbalances, to stimulate appetite and correct the factors that contributed to the emergence of the problem. Prevention programs are usually centered on tackling the weaknesses in management and feeding.*

---

## 1. Introducción.

La toxemia de la gestación es un trastorno metabólico que se presenta en ovejas, cabras, ciervas y raramente en vacas (Rook, 2000; Cal-Pereyra et al, 2012), durante el último tercio de la preñez, especialmente en las últimas seis semanas de gestación, debido a la incapacidad del animal para mantener la homeostasis ante un balance energético negativo y con una alta tasa de mortalidad (Harmeyer y Schlumbohm, 2006; West, 1996; González Montaña y Rejas López, 1995). En opinión de West (1996) otros factores, además de la nutrición, tales como la condición corporal de la oveja, y el metabolismo de la glucosa en el hígado, incluyendo la conversión de propionato en glucosa, pueden contribuir a la presentación de la enfermedad (Firat y Özpınar, 2002).

Si bien se describe como una enfermedad asociada con gestaciones de dos o más corderos (East, 1983; Marteniuk y Herdt, 1988; Ford et al, 1990; Sargison et al, 1994; Scott et al, 1995b; West, 1996; Andrews et al, 1997; Henze et al, 1998; Van Saun, 2000; Al-Qudah, 2011; Firat y Özpınar, 2002; Sargison, 2007; Duehlmeier et al, 2011) esta patología se puede presentar en ovejas con gestaciones simples, principalmente en inviernos rigurosos con grandes carencias nutricionales, provocando importantes pérdidas (Sigurdsson, 1988a; Sigurdsson, 1988c; Cal Pereyra et al, 2012).

Hay varios factores que han contribuido a la aparición de la toxemia de la gestación en ovejas (TGO), ya sea individualmente o como influencia sobre el rebaño; estos incluyen factores nutricionales, metabólicos, genéticos, fisiológicos, ambientales, otras patologías previas y diversas circunstancias en el manejo (Rook, 2000, Al-Mujalli, 2008). La alimentación con bajos niveles de energía durante la gestación avanzada, una alimentación escasa, sin importar la causa por la que se produce, así como una excesiva pérdida de peso puede conducir a las ovejas a desarrollar toxemia de la gestación (Mavrogianni y Brozos, 2008; Fetnakis et al, 2012; Karagiannis et al, 2014). Así patologías concurrentes tales como problemas dentales, patologías podales, o altas infestaciones parasitarias (Mavrogianni y Brozos, 2008) también pueden conducir a la enfermedad, como consecuencia de las malas condiciones de los animales. Sin embargo en aquellos países donde

los pastos son abundantes o de buena calidad, o incluso donde se explotan las ovejas en un sistema de estabulación permanente la enfermedad aparece en ovejas excesivamente engrasadas durante su preñez (Prieto et al, 1994; Van Saun, 2000). La alimentación con excesiva cantidad de energía alrededor de la preñez puede conducir al mismo desorden (Karagiannis et al, 2014).

Independiente de la especie afectada, la causa, el tratamiento y el control de esta enfermedad debería centrarse en seis aspectos básicos de la producción ovina: el aumento de las demandas nutricionales en el periodo final de la gestación asociados con el desarrollo de la unidad feto-placentaria; la reducción de la capacidad del rumen como resultado del crecimiento fetal; la inadecuada disminución o interrupción de la alimentación; las condiciones adversas relacionadas con el manejo, el clima, el transporte, el esquila o depredadores; enfermedades concomitantes; y la susceptibilidad individual de los animales a la TGO (Rook, 2000).

Según Rook (2000) y Radostits (2007), esta enfermedad se puede dividir en 4 categorías desde el punto de vista metabólico: toxemia de la gestación primaria (por subnutrición al final de la gestación), toxemia de la oveja gorda (por acumulación de grasa abdominal que limita la capacidad del rumen), toxemia de ayuno (en ovejas excesivamente delgadas) y toxemia de la gestación secundaria (debida a enfermedades concurrentes).

## 2. Epidemiología.

La enfermedad afecta, además de a ovejas, a otras hembras como cabras, ciervas y vacas. Esta enfermedad generalmente se presenta en el ganado ovino a partir de la segunda o tercera preñez, a pesar de que se han citado casos en ovejas primíparas. Todas las razas de ovejas y sistemas de producción se ven afectados (Sargison, 2007).

Los casos clínicos de TGO en ovejas y cabras se producen de forma esporádica e impredecible, aun cuando se realicen prácticas de manejo y alimentación adecuadas. Cuando esto ocurre, la morbilidad es bastante baja, implicando a menos de 1 a 2 % de las ovejas adultas del rebaño; sin embargo en ocasiones la incidencia es tan alta

---

que se puede clasificar como un brote (Radostits et al, 2007) y en estos casos la morbilidad suele ser alta, aproximadamente entre el 5 % y el 20 % de las ovejas del rebaño. La tasa de mortalidad a menudo supera el 80 % de los animales afectados (Rook, 2000) y las pérdidas económicas pueden ser sustanciales (Rook, 2000). La enfermedad tiene un significativo impacto económico en la ganadería ovina y caprina debido a la pérdida de los fetos, los gastos veterinarios y la depreciación de la lana (Tharwat y Al-Sobayil, 2014; Rook, 2000; Schlumbohm y Harmeyer, 2008), que junto con la mortalidad neonatal y la predisposición a la hipomagnesemia que sufren estos animales, la convierten en una de las principales causas de pérdidas económicas en las explotaciones ovinas (Radostits et al, 2007). Zamir et al (2009) señalan que la prevalencia media de la toxemia de la gestación en las ovejas de la raza afec-assaf es de 4 %, basándose en un historial de 3471 partos registrados entre los años 2000 y 2008, y que además la frecuencia se incrementa de forma considerable en función del número de fetos gestados, recogiendo datos de hasta un 33 % en ovejas con 6 fetos.

Aquellas ovejas con condición corporal de 2 o inferior son especialmente sensibles, pero cada día con mayor frecuencia afecta a ovejas con sobrepeso (Van Saun, 2000; Rook, 2000; Clarkson, 2002). Existen un serie de factores, relacionados con una insuficiente ingesta de energía, que pueden precipitar la aparición del proceso, y entre ellos cabe citar pastos de mala calidad, condiciones climáticas adversas (incluyendo el frío, la nieve, lluvias intensas), cambios repentinos en la dieta y/o la presencia de otras enfermedades como pederio o parasitosis, así como ciertas manipulaciones (baños antiparásitos, esquila, recorte de pezuñas, transporte o movimiento de los animales), así como la hipocalcemia (Bonino et al, 1987; Radostits et al, 2007; Cal-Pereyra et al, 2012; Clarkson, 2002). Además, la falta de otros nutrientes, tales como colina o biotina, puede también contribuir a su aparición.

En los animales obesos, la ingestión voluntaria de concentrados tiende a disminuir hacia el final de la gestación colaborando en la aparición de esta patología (Van Saun, 2000). También la acumulación excesiva de grasa alrededor de rumen, reduce de forma considerable la ingesta de materia seca, y en consecuencia la movilización de la grasa aumenta y la función hepática se agrava. Esto último, podría conducir a la enfermedad debido a la

insuficiencia de reservas de energía durante un período de mayor demanda (Mavrogianni y Brozos, 2008). Además las ovejas obesas muestran mayores respuestas lipolíticas a la estimulación adrenérgica y éste es probablemente un factor importante que explica una mayor incidencia de problemas de salud en este tipo de ovejas (Chilliard et al, 2000; Karagiannis et al, 2014).

La tendencia cada vez mayor a adelantar la vida reproductiva de las hembras jóvenes, a emplear técnicas de reproducción asistida tales como tratamiento de inducción y sincronización del celo, con altas tasas de superovulación que conducen a gestaciones múltiples, predisponen a esta enfermedad. Todo ello sumado al engrasamiento excesivo como consecuencia de una alimentación incorrecta tanto cuantitativa como cualitativa, y la estabulación permanente de algunos rebaños de ovejas parecen motivos suficientes para presuponer que con frecuencia las ovejas explotadas en sistemas intensivos pueden padecer la patología (González Montaña y Rejas López, 1995). La aparición de casos esporádicos de TGO, sin una explicación fácil, incluso en rebaños bien gestionados, también sugiere que existen líneas genéticas o familias de ovejas especialmente predisuestas a trastornos metabólicos (Rook, 2000).

### 3. Etiopatogenia.

Las ovejas, al igual que otros rumiantes, absorben muy pocos carbohidratos de la dieta en forma de glucosa, ya que estos son fermentados en el rumen por lo que sus necesidades de glucosa se cubren mediante gluconeogénesis (Clarkson, 2002; Sargison, 2007), siendo los microorganismos ruminales los encargados de transformar los carbohidratos en ácidos grasos volátiles (AGV): propiónico, acético y butírico. El primero de ellos es glucogénico y anticetogénico, mientras que los otros dos, y en especial el ácido butírico, son cetogénicos. Estos AGV se absorben a nivel de las papilas ruminales, en retículo y en omaso, llegando muy poca cantidad al abomaso, por lo que la absorción directa de glucosa es muy escasa y lenta. Los aminoácidos, derivados de las proteínas de la dieta, también son importantes en la gluconeogénesis (Clarkson, 2002). Los principales sustratos para la neoglucogénesis son el propionato, algunos aminoácidos (especialmente alanina y glutamina), la glicerina y el lactato (Kaneko, 1997).

---

Radostits et al (2007) y Cal et al (2012) afirman que el hígado 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, a pesar de que existen pequeños aportes del riñón. Cualquier alteración en el funcionamiento hepático provocará una alteración en la gluconeogénesis, apareciendo secundariamente hipoglucemia, además de falta de metabolización de los cuerpos cetónicos y del cortisol, acumulándose estas sustancias en la sangre (Ford, 1988; Bruss, 1997).

La etiopatogenia de este proceso no es totalmente conocida; se han sugerido diversos factores nutricionales como origen de la enfermedad (alteración cuantitativa o cualitativa de la ración), pero también es importante el estrés provocado por las condiciones climáticas adversas, ausencia de cobijo, transporte, esquila, cambios bruscos de alimentación (Sauvant y Morand-Fehr, 1978), etc. También se han señalado otras causas predisponentes, siendo causas inherentes al animal (Hunt, 1976; East, 1983): mala dentición, edad avanzada, número de partos, gestación múltiple (Scott et al, 1978), procesos podales, parasitosis, falta de ejercicio (Sauvant y Morand-Fehr, 1978), sobrepeso y susceptibilidad individual, posiblemente de origen genético (Marteniuk y Herdt, 1988; Rook, 2000), etc.

En la fase final de la preñez el desarrollo fetal incrementa las necesidades de energía entre un 150 % (en ovejas con un solo cordero) y un 200 % (en ovejas con gemelos) por encima de los niveles de mantenimiento (Rook, 2000). Este aumento de los requerimientos son causados por el hecho de que casi el 75-80 % del crecimiento fetal se produce durante las últimas 6 semanas de gestación (Russel, 1985; Rook, 2000; Fetnakis et al, 2012) y además durante este periodo disminuye de forma importante el plano de nutrición en la oveja (Raofi et al, 2013), sobre todo debido a que se produce una considerable reducción del tamaño ruminal (Raofi et al, 2013), especialmente manifiesta cuando las ovejas tienen una gestación múltiple o un feto de gran tamaño (Raofi et al, 2013). Es importante señalar que durante la gestación tardía, la unidad feto-placentaria precisa casi en su totalidad glucosa y lactato, que consume casi del 30 % al 40 % de la producción total de glucosa materna (Rook, 2000).

Sauvant y Morand-Fehr (1978) y Radostits et al (2007) afirman que durante la fase final de la

gestación se produce una menor ingesta de alimento, bien por falta de acceso al mismo, o por disminución del apetito consecuente a la limitación de la cavidad abdominal para alojar el rumen, al incremento de la cantidad de grasa abdominal y al útero gestante. Esta subnutrición produce una intensa hipoglucemia, que conducirá a un balance energético negativo, tanto en la madre como en el feto, y la oveja compensará las deficiencias movilizándolo sus reservas corporales (East, 1983; Del Valle et al, 1983; Silva et al, 1997). Si la glucemia desciende de 50-70 mg/dl a 20 mg/dl, conducirá a un incremento de la movilización de grasas y proteínas y consecuentemente de la cetogénesis hepática, produciendo un exceso de acetil coenzima A, que en condiciones normales se uniría al oxalacetato para introducirse en el ciclo de Krebs. Sin embargo una carencia de precursores como es el propionato puede agotar el oxalacetato, alterándose el equilibrio entre la producción de acetil coenzima A y su degradación. El acetil coenzima A en exceso se combina entre sí produciendo acetoacetato, del que derivan otros cuerpos cetónicos como el  $\beta$ -hidroxibutirato, la acetona y el isopropanol. Estos cuerpos cetónicos pueden ser quemados en los músculos como energía o ser eliminados con la orina. Si el hígado es incapaz de metabolizar estos cuerpos cetónicos se acumulan en sangre, apareciendo la cetosis (Bruss, 1997; Bonino et al, 1987; Kaneko, 1997; Radostits et al, 2007; Sargison, 2007). La gran movilización de lípidos hacia hígado dará lugar a una insuficiencia funcional hepática por infiltración grasa (Radostits et al, 2007; Cal et al, 2009).

La hipercetonemia es común en ovejas hipoglucémicas, lo que favorece la toxemia y que muchos animales sean refractarios al tratamiento instaurado (Schlumbohm y Harmeyer, 2004). Los cuerpos cetónicos se comportan como ácidos fuertes dando lugar a acidosis metabólica, que origina una disnea compensatoria con pérdida de los niveles de bicarbonato del plasma (Bonino et al, 1987). Esta circunstancia se agravará si existe una neumonía por decúbito (Prieto, 1994). El acetoacetato también produce una autointoxicación progresiva en el sistema nervioso central, que empeora las lesiones cerebrales producidas por la hipoglucemia y conduce a una etapa irreversible (Ford et al, 1990). Cuando los tejidos periféricos no pueden utilizar más cuerpos cetónicos aparece la cetonuria, que ocasiona también pérdida de cationes  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ , agravando el

---

desequilibrio electrolítico y produciendo un “olor a acetona” característico de este proceso (Bonino et al, 1987; Radostits et al, 2007).

En ganado ovino, a diferencia con el bovino, se eleva notablemente el cortisol plasmático como respuesta a condiciones adversas. La severidad de la cetosis depende del balance entre cortisol e insulina más que de la cantidad absoluta secretada de cada hormona. El incremento de la insulinemia al inicio de la preñez, junto a la influencia de la progesterona, favorecería la formación de depósitos adiposos, mientras que al disminuir en la mitad final de la gestación justificaría la movilización del tejido adiposo, quizás favorecida también por un aumento en los estrógenos y el lactógeno placentario (Chilliard et al, 2000). Se ha postulado que una secreción normal de insulina depende de una adecuada concentración de calcio en la sangre. Según Schlumbohm y Harmeyer (2003) la hipocalcemia no promueve la toxemia de la preñez *per se* pero facilita el desarrollo de ésta cuando se combina con hiperconetemia.

#### 4. Sintomatología.

La cetoacidosis junto con la severa hipoglucemia (Marteniuk y Herdt, 1988) son los inductores de los signos clínicos, caracterizados principalmente por síntomas neurológicos y digestivos. Frecuentemente los signos clínicos se presentan en forma brusca, aunque el trastorno metabólico se puede estar desarrollando desde un tiempo atrás en forma subclínica (Bonino et al, 1987; Martin y Aitken, 2002). Esta fase subclínica, se caracteriza por una elevación gradual de los cuerpos cetónicos en sangre y orina, inapetencia, pérdida de condición corporal y disminución de la productividad (Cal-Pereyra et al, 2015a).

Al comienzo de la fase clínica, generalmente los signos son leves y pueden pasar inadvertidos (Rook, 2000) así como también pueden confundirse con un proceso infeccioso. El primer síntoma suele ser que las ovejas se alejan del resto del rebaño y, aunque permanecen de pie, muestran tendencia a la inmovilidad, disminuye la ingesta de alimentos y agua (Bonino et al, 1987; Clarkson, 2002). Las ovejas rechazan la comida, en especial los concentrados, pero pueden ingerir hierba, o al menos al principio (Bonino et al, 1987).

La enfermedad se caracteriza por apatía, caminan con la cabeza colgando, van a la zaga

del rebaño y no hacen ningún esfuerzo para moverse, incluso cuando se acerca el hombre o el perro (Bonino et al, 1987; Al-Mujalli, 2008). Posteriormente aumenta el grado de depresión, apareciendo trastornos neuromusculares (Al-Mujalli, 2008), no reaccionan a los estímulos, pierden los reflejos, la marcha se hace dificultosa, produciéndose el típico torneo o “caminar en círculos” (Morgante, 2004; Cal Pereyra et al, 2012), presionan la cabeza contra objetos adyacentes (Al-Mujalli, 2008), hay disnea, pérdida de visión (Ortolani y Benesi, 1989; Morgante, 2004) y la masticación es lenta, incluso con movimientos de rumia en vacío y rechinar de dientes, formando gran cantidad de saliva con espuma blanca (Bonino et al, 1987; Sargison, 2007; Jyothi et al, 2014). La incoordinación de movimientos y postura de “observar las estrellas” se encuentran en mayor o menor grado en las ovejas enfermas (Clarkson, 2002; Al-Mujalli, 2008). A medida que avanza la enfermedad se aprecian signos neurológicos más amplios y de mayor gravedad, así los animales caen en decúbito esternal, aparecen contracciones mioclónicas y episodios convulsivos, especialmente cuando los animales se someten a manipulaciones (Morgante, 2004; Sargison, 2007). Las ovejas suelen mostrar hiperestesia ante los estímulos táctiles (Clarkson, 2002). El proceso se va agravando hasta culminar, tras una fase comatosa, con la muerte del animal en el 80-90 % de los casos no tratados (Rook, 2000; Sargison, 2007; Cal-Pereyra et al, 2012).

La temperatura corporal al principio del proceso suele ser normal, pero después puede aparecer hipertermia debido a complicaciones respiratorias o por la muerte y descomposición fetal. El pulso y la respiración pasan de ser lentos al comienzo a rápidos al final de la enfermedad (Prieto, 1994; Bonino et al, 1987; Kabakci et al, 2003). Kabakci et al (2003) observaron taquicardia (120 ppm) y respiración disminuida (8 rpm), superficial y abdominal en ovejas con sintomatología nerviosa. Jyothi et al (2014) encontraron temperatura rectal de 38,78 °C, la frecuencia cardíaca de 92/min y frecuencia respiratoria jadeante (32/min), además de deshidratación y torticolis.

Si durante el proceso se desencadena el parto o muere el feto puede haber una mejoría transitoria de la oveja, aunque la posterior autólisis del feto muerto provocará una septicemia que complicará aún más el proceso metabólico inicial (Clarkson, 2002; Mavrogianni y Brozos, 2008). Las ovejas afectadas que se

---

recuperan, a menudo paren un cordero muerto o pequeño y débil que muere a los pocos días de nacer (Cal-Pereyra et al, 2012).

Según Marteniuk y Herdt (1988) el animal se encuentra en estado comatoso cuando la glucemia cae por debajo de 1 mmol/l (18 mg/dl), ya que el tejido nervioso comenzará a utilizar los lípidos de reserva del interior de las neuronas como combustible metabólico.

## 5. Valoraciones de laboratorio.

### 5.1. Glucemia

En rumiantes los niveles séricos de glucosa (50-70 mg/dl) son casi la mitad que en los monogástricos, aunque sus necesidades metabólicas basales son similares. El ovino puede soportar períodos prolongados de hipoglucemia sin consecuencias aparentes para su sistema nervioso, ya que la concentración de glucosa en el fluido intersticial cerebral, necesaria para su mantenimiento, es menor que en el resto de especies. Los valores de glucemia en esta especie son muy variables, afectándoles factores como la edad, alimentación, estado fisiológico, estrés, etc. A medida que avanza la gestación las necesidades de glucosa aumentan cuantiosamente, ya que tanto el feto como el útero utilizan glucosa como fuente de energía y ese feto es prioritario, en la demanda de glucosa y aminoácidos, con respecto a la madre, teniendo una regulación independiente a la materna (Koenig y Contreras, 1984, Cal-Pereyra et al, 2012). La glucosa y sus precursores alcanzan concentraciones plasmáticas críticas en los días previos al parto. La significativa disminución de la glucemia en ovejas con toxemia de la gestación es consecuencia de la alteración en el mecanismo homeostático de la glucosa materna, en respuesta al aumento a las demandas nutricionales de la unidad placentario-fetal en rápido desarrollo (Rook, 2000; Van Saun, 2000). En la oveja la glucoestasis falla más frecuentemente en la gestación avanzada que en la lactación (Roubies et al, 2003).

La hipoglucemia puede ser usada en el diagnóstico durante las etapas iniciales de la TGO, siendo su valor limitado más adelante, así es común encontrar valores de 20 a 40 mg/dl (1,1 a 2,2 mmol/l) (Marteniuk y Herdt, 1988; Al-Mujalli, 2008). En casos graves de la enfermedad los niveles de glucosa sanguínea pueden llegar a descender a menos de 20 mg/dl (1,1 mmol/l)

(Contreras et al, 1990; González Montaña y Rejas López, 1995; Ramin et al, 2005). Bonino et al (1987), Ford (1990) y Radostits et al (2007) consideran que glucemias inferiores a 20 mg/dl producen una encefalopatía hipoglucémica con lesiones cerebrales irreversibles. Roubies et al (2003) reportan glucemias de 1,1 a 2,2 mmol/l como indicativas de toxemias subclínicas.

Sin embargo en las etapas finales de la enfermedad puede existir normo e incluso hiperglucemia, por lo que su determinación en estas etapas posee un valor limitado (Wierda et al, 1985; Sargison, 2007; Cal-Pereyra et al, 2012). Este aumento de la glucemia en etapas avanzadas de la enfermedad podría estar relacionado con un aumento del cortisol sérico (Ford et al, 1990; Cal Pereyra et al, 2006) y con la muerte fetal (Wastney et al, 1983b, Raoofi et al, 2013). En una investigación se ha determinado que solo el 40 % de las ovejas que sufren de toxemia de la gestación presentan hipoglucemia, observándose normoglucemia en el 40 % e hiperglucemia en el 20 % de las ovejas (Bickhardt et al, 1998; Henze et al, 1998). No todos los casos de normo e hiperglucemia reportados en este estudio se podrían atribuir a la muerte fetal, que previamente había sido identificado como una importante razón para la hiperglucemia en ovejas con toxemia de la gestación (Wastney et al, 1983a).

Varios investigadores han registrado que la glucemia, en ovejas, es más alta durante la lactación que durante la gestación (Shetaewi y Daghsh, 1994; Henze et al, 1994; Takarkhede et al, 1999; Firat y Özpınar, 2002; Balikci et al, 2009), ya que en ovejas lecheras las demandas provocadas por el feto en la gestación avanzada son superiores a las precisadas en la lactación, e incluso a la suma de las necesidades de lactación e inicio de gestación (Filipovic et al, 2011).

La caída más importante de la glucemia suele aparecer en la fase final de la gestación (Ramin et al, 2005; Balikci et al, 2009; Duehlmeier et al, 2011; Filipović et al, 2011). Sin embargo en otras investigaciones no se han encontrado fluctuaciones significativas (Raoofi, 2013; Firat y Özpınar, 2002). Esta glucemia es significativamente más baja en ovejas con gestación gemelar que en gestaciones sencillas, y principalmente entre los días 100 y 150 de preñez (Balicki et al, 2009) e incluso menor que la encontrada en el día 45 posparto (Balicki et al, 2009). West en 1996 determinó menores concentraciones de glucosa en ovejas gestando 2 fetos y con cetosis inducida que en ovejas bien

alimentadas con gestación doble (Firat y Ozpinar, 2002).

## 5.2. Cuerpos cetónicos

En ovejas con toxemia la hipercetonemia es constante y severa debido a la gran lipomovilización y menor utilización de los cuerpos cetónicos en los tejidos periféricos. En rumiantes con el término cuerpos cetónicos nos referimos a acetona, ácido acético, isopropílico y especialmente el  $\beta$ -hidroxibutírico, que en ovejas es el más importante en cantidad y toxicidad (González Montaña y Rejas López, 1995; Cal-Pereyra et al, 2012), pudiendo existir interconversiones entre ellos. En toxemia de la gestación, y más notablemente en el caso de gestación gemelar, hay un aumento de cetonas en el plasma (Henze et al, 1998), que inhiben la síntesis hepática de glucosa reforzando así la hipoglucemia (Schlumbohm y Harmeyer, 2003; Braun et al, 2010).

East (1983) expone que la cetonuria puede aparecer antes que la cetonemia, e incluso presentarse en ovejas clínicamente normales (Marteniuk y Herdt, 1988), lo que es muy útil para detectar la cetosis subclínica (Rook, 2000) y prevenir su aparición clínica, al ser fácilmente valorado mediante tiras reactivas (Silva et al, 1997). Zamir et al (2009) consideran ovejas cetósicas cuando la concentración de cuerpos cetónicos en orina supera 1,5 mmol/l, mientras que por encima de 3,0 mmol/l, las ovejas muestran síntomas clínicos de toxemia de la gestación (Marteniuk y Herdt, 1988; Cantley et al, 1991; Scott y Woodman, 1993; Sargison et al, 1994; Scott et al, 1995<sup>a</sup>; Scott et al, 1995<sup>b</sup>; West, 1996; Andrews et al, 1997; Schlumbohm y Harmeyer, 2004; Harmeyer y Schlumbohm, 2006; Cal-Pereyra et al, 2012; Cal-Pereyra et al, 2015a). La concentración media de  $\beta$ -hidroxibutirato en sangre medido en algunas ovejas afectadas fue de 2,68 mmol/l (27,92 mg/dl) (Egan et al, 1973), de 3,15 mmol/l (Cal-Pereyra et al, 2015a); de 4,0 mmol/l (41,71  $\pm$  3,64 mg/dl) (Vihan y Rai, 1985), de 5,96 ( $\pm$  5,09) mmol/l (Zamir et al, 2009), de 6,5-6,8 mmol/l (El-Hamamsy et al, 1990; Scott et al, 1998), de 8,5 mmol/l (Rook, 2000) o incluso de 12,19  $\pm$  3,8 mmol/l (127  $\pm$  3,8 mg/dl) (Ford et al, 1990).

Ford y Evans (1990) establecieron como valores fisiológicos para el  $\beta$ -hidroxibutirato, en ovejas preñadas con dos fetos, valores de 0,8 a 2,2 mmol/l. Egan et al (1973) registran valores de

0,32 mmol/l (3,35 mg/dl) en ovejas sanas y de 0,35 mmol/l (3,69 mg/dl) en aquellas sometidas a un ayuno prolongado 3 semanas antes del parto, incrementándose hasta 2,68 mmol/l (27,92 mg/dl) cuando las ovejas desarrollaron la enfermedad. Ramin et al (2005) clasifican como hipercetonemia leve aquella toxemia con valores de  $\beta$ OHB sanguíneo de 0,86 mmol/l. Otro cuerpo cetónico, el acetoacetato presenta concentraciones superiores a 3,0 mmol/l (30,61 mg/dl) en ovejas con sintomatología clínica (Sargison, 2007).

Recientemente Cal-Pereyra et al (2015a) han propuesto que la evaluación de la glucemia, el  $\beta$ -hidroxibutirato y el cortisol séricos permiten delimitar y diagnosticar una toxemia de la gestación, aun sin la presencia de signos clínicos. Así niveles de glucosa en la sangre de 1,59 ( $\pm$  0,24) mmol/l (28,62  $\pm$  4,33 mg/dl); de  $\beta$ -hidroxibutirato en sangre de 2,26 ( $\pm$  1,03) mmol/l y cortisol sérico alrededor de 15,09 ( $\pm$  7,75) nmol/l (5,47  $\pm$  2,81 ng/ml) permiten diagnosticar una toxemia de la gestación subclínica. La enfermedad clínica se observó cuando el cortisol y el  $\beta$ OHB sérico superaron 10 ng/ml y 3.0 mmol/l respectivamente (Cal-Pereyra et al, 2015a).

La cetonuria es evidente con concentraciones plasmáticas de  $\beta$ -hidroxibutirato de 0,6-0,7 mmol/l (Radostits, 2007). Si la cetonemia supera los 2,88 mmol/l y la cetonuria los 7,68 mmol/l indicarán una grave alteración del metabolismo energético (Prieto, 1994; Bonino et al, 1987). Schlumbohm y Harmeyer (2003) encontraron que si se produce hipercetonemia e hipocalcemia en el último trimestre de la gestación en ovejas facilita el desarrollo de la toxemia de la gestación.

## 6. Hallazgos de necropsia.

Los hallazgos de necropsia varían con la causa que origina la enfermedad y la condición corporal previa del animal. Se pueden observar grandes depósitos de grasa gelatiniforme en abdomen y zona perirrenal, pero lo más característico es la infiltración grasa, con posterior degeneración hepática, acompañada normalmente de un útero con uno o más fetos, y en ocasiones con un grado variable de autólisis (Rook, 2000; Cal-Pereyra et al, 2012). Existe hepatomegalia, el hígado pasa a ser pálido, friable a la palpación y con bordes redondeados (Kabakci et al, 2003), aunque cierto grado de

degeneración grasa es fisiológico en ovejas próximas al parto (Rook, 2000).

También se puede observar ascitis y edema pulmonar, con congestión hipostática. Las glándulas adrenales aparecen hipertrofiadas (Sargison, 2007). Ocasionalmente aparece congestión pancreática, estando el bazo aparentemente normal (Radostits et al, 2007). A nivel renal se observa degeneración glomerular e infiltración grasa del epitelio tubular renal, con atrofia de los ganglios linfáticos (Bonino et al, 1987; Ford, 1988; Marteniuk y Herdt, 1988). El corazón puede presentar infiltración grasa (Marteniuk y Herdt, 1988) y degeneración miocárdica focal, lo que explicaría los problemas circulatorios y el posterior fallo cardíaco (Ortolani y Benesi, 1989).

Los signos de constipación son comunes, pudiendo aparecer el rumen con la mucosa alterada, presentando pequeñas zonas hemorrágicas e incluso formaciones ulcerativas en la mucosa entérica, desprendiendo el cadáver un intenso olor a acetona (Andrews, 1997).

## 7. Diagnóstico.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en los antecedentes, la fase de la preñez, los signos clínicos y los hallazgos de necropsia; la confirmación más sencilla, se consigue en la medición de la concentración de cuerpos cetónicos en la orina. La medición de la concentración de glucosa y de  $\beta$ OHB en sangre puede apoyar el diagnóstico (Mavrogianni y Brozos, 2008).

Principalmente encontramos hipoglucemia intensa e hiperketonemia de intensidad variable, pero también se ha descrito acidosis metabólica, cetonuria, aumento de los NEFA, ligera disminución de la calcemia y elevación considerable de la ASAT, ALAT y GGT, como consecuencia de la disfunción hepática (Yarin y Ciftci, 2009; Cal et al, 2009; Jyothi et al, 2014). En las ovejas, como en otros ruminantes, la GGT (o gamma glutamil transferasa) es la enzima de elección (Braun et al, 1980; Braun et al, 2010). La enzima fosfatasa alcalina, aunque no demasiado específica en las alteraciones del hígado, aumenta en la toxemia de la gestación, especialmente en casos graves (Kaneko et al, 1997; Braun et al, 2010). La bilirrubinemia se incrementa en aquellos casos que la enfermedad muestra afectación hepatobiliar (Braun et al, 2010). La hematología manifiesta disminución

del hematocrito y de la hemoglobina, así como la aparición de neutropenia y eosinofilia, mientras que para Jyothi et al (2014) no revela anomalías significativas. Al final del proceso la disfunción renal se manifiesta por aumento de la urea; BUN y creatinina sanguínea (Cal Pereyra et al, 2009; Jyothi et al, 2014). Se ha comprobado una proteinemia normal, con reducción en los niveles de albúmina sérica (1,8 g/dl) (Jyothi et al, 2014).

Si bien la hipoglucemia puede ser usada en el diagnóstico durante las etapas iniciales de la enfermedad, una vez que ésta ha avanzado su valor es bastante limitado, ya que en las etapas finales del proceso puede existir normo e incluso hiperglucemia (Cal-Pereyra et al, 2012; Sargison, 2007; Wierda et al, 1985). Es frecuente encontrar valores entre 20 a 40 mg/dl (1,1 a 2,2 mmol/l) (Al-Mujalli, 2008, Marteniuk y Herdt, 1988), si bien en casos más graves la glucemia puede ser inferior de 20 mg/dl (González Montaña y Rejas López, 1995; Contreras et al, 1990; Ramin et al, 2005). Glucemias por debajo de ese valor (1,1 mmol/l) producen una encefalopatía hipoglucémica con lesiones cerebrales irreversibles (Bonino et al, 1987; Ford, 1990; Radostits et al, 2007).

La concentración sérica de  $\beta$ OHB, teniendo en cuenta las fluctuaciones dietéticas, es considerada un indicador sensitivo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos en cetosis ovina o bovina (Roubies et al, 2003). Por ello la concentración de  $\beta$ -hidroxibutirato puede tomarse como una guía para la corrección de los complementos alimenticios; durante las últimas semanas de preñez se deberían muestrear el 10 % del rebaño e incrementar su ración si la concentración sanguínea de  $\beta$ -hidroxibutirato excede de 0,8 mmol/l (8,33 mg/dl) (Russell, 1984). Cal-Pereyra et al (2015a) indican que con valores de glucemia de 28,62 mg/dl (1,59 mmol/l) y/o de  $\beta$ -hidroxibutirato en sangre de 2,26 mmol/l se debe instaurar las correspondientes medidas terapéuticas, independientemente que la enfermedad sea subclínica, sin síntomas clínicos manifiestos. También Roubies et al (2003) reportan glucemias de 1,1 a 2,2 mmol/l como indicativas de animales con toxemia subclínica.

La mayoría de los investigadores consideran 3,0 mmol/l de  $\beta$ -hidroxibutirato sérico (54,05 mg/dl) como valor mínimo para diagnosticar toxemia de la gestación clínica (Marteniuk y Herdt, 1988; Cantley et al, 1991; Scott y Woodman, 1993; Sargison et al, 1994; Scott, 1995; Scott et al, 1995b; West, 1996; Andrews et



---

al, 1997; Schlumbohm y Harmeyer, 2004; Harmeyer y Schlumbohm, 2006; Cal-Pereyra et al, 2012; Cal-Pereyra et al, 2015a).

La medición de cetonuria, mediante tiras reactivas semicuantitativas, es el camino más simple para detectar cetosis subclínica de manera práctica y sencilla (Roubies et al, 2003; Jyothi et al, 2014). Zamir et al (2009) consideran a las ovejas cetósicas cuando la concentración de cuerpos cetónicos en orina supera 1,5 mmol/l. Recientemente han aparecido en el mercado unos dispositivos (FreeStyle®, Precision Xceed®, Precision Xtra®, MediSense Optium, Optium Xceed) con gran potencial para el diagnóstico de esta patología a nivel de campo, y especialmente entre veterinarios clínicos. Estos aparatos de pequeño tamaño y uso muy fácil permiten la medida de cuerpos cetónicos, concretamente de  $\beta$ -hidroxibutirato, y de glucosa en sangre. Se ha comprobado una importante correlación entre los valores de  $\beta$ OHB y glucosa medidos con estos aparatos con los medidos en el laboratorio, presentando alta sensibilidad (85 %–100 %) y especificidad (94 %–100 %) (Kupczynski y Cupok, 2007; Voyvoda y Erdogan, 2010; Panousis et al, 2012; Doré et al, 2013; Karagiannis et al, 2014).

La medición de  $\beta$ OHB postmortem en el humor acuoso del ojo (> de 2,5 mmol/l, 45,0 mg/dl) y en el fluido cerebroespinal de ovejas (> de 0,6 mmol/l, 9,0 mg/dl) también son considerados con valor diagnóstico (Scott et al, 1995b). Jyothi et al (2014) señalan valores de glucosa en LCR de ovejas afectadas de 16 mg/dl, mientras que en sangre el valor era de 38 mg/dl, dándole mayor valor diagnóstico a la medición de la glucosa en líquido cefalorraquídeo (LCR) que en sangre, dado que la baja concentración de glucosa en plasma se correlaciona significativamente con la reducción de la concentración de glucosa en el líquido cefalorraquídeo (Scott et al, 1995b; Braun et al, 2010).

La acidosis metabólica se detecta por los valores plasmáticos de  $\text{CO}_2$ , encontrando en ovejas enfermas un valor medio de 12,5 mmol/l (Marteniuk y Herdt, 1988), siendo también posible medirlo indirectamente mediante la determinación del pH urinario, que puede llegar incluso a valores de 5 (Sierra et al, 1984).

La concentración de fructosamina proporciona un índice indirecto de la glucemia en los días previos, por ello la fructosamina sérica puede ser un indicador temprano de la enfermedad en un

rebaño, aun cuando la concentración de  $\beta$ OHB esté en límites normales; así los animales enfermos presentan una concentración sérica de fructosamina marcadamente más baja que la de las ovejas normales, lo que sugiere una persistente hipoglucemia en estos animales (Cantley et al, 1991; Filipovic et al, 2011; Sorondo y Cirio, 2011; Cal Pereyra et al, 2012; Braun et al, 2010).

La movilización de lípidos que provoca el ayuno hace elevar los valores de los NEFA, siendo el primer cambio metabólico producido, y provocando una alta incidencia de esteatosis hepática de tipo microvesicular que afecta a todo el acino hepático, hecho que se relaciona con el aumento de la aspartato aminotransferasa (ASAT) ( Cal et al, 2009). En opinión de Cal et al (2009) la correlación positiva encontrada entre la actividad sérica de la enzima aspartato aminotransferasa (ASAT) y el grado de vacuolización hepática indica que esta enzima podría ser un indicador precoz y fiable del daño hepático en ovejas con toxemia de la gestación.

El cortisol plasmático se incrementa hasta el día 100 de la preñez y disminuye durante la gestación avanzada; este descenso que aparece al final de la gestación indica un desorden metabólico (Firat y Ozpinar, 2002). Sigurdsson (1988b) observó, en ovejas toxémicas, una bajada en la concentración de insulina y un aumento significativo en los niveles de glucagón y cortisol plasmático. Radostits et al (2007) sugieren que no se debe a hiperfunción adrenal, sino a que tanto la toxemia como la hipocalcemia ovina pueden causar suficiente estrés en las ovejas como para que aumenten los niveles de esteroides adrenales plasmáticos. Ford et al (1990) lo atribuyen además, a una incapacidad del hígado graso para su excreción. Para Cal-Pereyra et al (2015a) la cuantificación del cortisol sérico alrededor de 15,09 ( $\pm$  7,75) nmol/l permiten diagnosticar una toxemia de la gestación subclínica, aun sin que la oveja muestre signos clínicos. La enfermedad clínica se observó cuando el cortisol y el  $\beta$ OHB sérico superaron 10 ng/ml y 3,0 mmol/l respectivamente (Cal-Pereyra et al, 2015a).

Existe una estrecha relación entre la glucosa, NEFA,  $\beta$ OHB, calcio sérico y la presentación de TGO (Raofi et al, 2013). Así elevados niveles de  $\beta$ OHB y NEFA indican un balance negativo que se produce en estos animales y que predispone a la enfermedad (Raofi et al, 2013) y que puede ser asociado con una disminución de

---

la ingestión de alimento debido al estrés y a los cambios hormonales (Raofi et al, 2013). Bajos niveles de calcemia se han visto en animales cetósicos, pero su significado no está claro (Roubies et al, 2003). La hipocalcemia e hipocaliemia pueden ser atribuidos a la anorexia y a la acidosis metabólica, respectivamente, que están asociadas a menudo a la TGO (Van Saun, 2000). También se ha encontrado de moderada a severa hipocalcemia, hipermagnesemia, hipofosfatemia y moderada cetonuria (Van Saun, 2000).

Dentro de un rebaño deben ser identificadas las ovejas en riesgo con la ayuda de un diagnóstico ecográfico, sobre todo en aquellos casos sospechosos de gestación múltiple, lo que además permite organizar los rebaños en lotes facilitando su manejo. De esta manera, aquellas ovejas que están en riesgo deben ser alimentadas con un suplemento o incluso con una ración de mayor calidad energética. El objetivo final es la identificación precoz de este perjudicial desequilibrio metabólico que, evidentemente, podría conducir a la mejora del éxito del tratamiento (Cal-Pereyra et al, 2015a).

Se podría concluir que el diagnóstico precoz de toxemia de la gestación es esencial para un mejor control de la enfermedad. La medición del  $\beta$ OHB, el nivel de calcio de forma simultánea con la glucosa, y sobre todo la condición corporal serían de gran ayuda en el diagnóstico precoz de la enfermedad en el ganado ovino (Al-Mujalli, 2008).

## 8. Pronóstico.

El pronóstico será más favorable cuanto antes se diagnostique la enfermedad y se instauren las medidas correctoras. Por el contrario a medida que avanza el proceso el pronóstico empeora, hasta convertirse en muy grave cuando aparece acidosis metabólica severa y existe fallo renal. El parto aumenta las posibilidades de recuperación de las hembras, aunque las crías suelen nacer muertas. Brozos et al (2011) y Jyothy et al (2014) indican que un diagnóstico rápido y preciso con tratamiento inmediato puede aumentar de forma considerable la supervivencia.

El pronóstico de la TGO es generalmente muy pobre, así incluso con tratamiento intensivo alrededor del 40 % de las ovejas afectadas mueren, y en aproximadamente el 20 % de los casos de toxemia clínica los corderos mueren antes o inmediatamente después del parto (Henze

et al, 1998). Teniendo en cuenta que a pesar de que los niveles de glucosa sanguínea en la oveja declinan, y se ocasione un perjuicio en la madre, los mecanismos de protección en el suministro de glucosa al feto aseguran su viabilidad a corto plazo, lo que ocurre a expensas de la homeostasis de la glucosa en la madre. Por ello la capacidad para resolverse espontáneamente esta enfermedad en las ovejas afectadas es muy baja y el pronóstico muy desfavorable. En aquellos casos no tratados, el proceso se va agravando hasta culminar con la muerte del animal en el 80-90 % de las ovejas afectadas (Rook, 2000; Sargison, 2007; Cal-Pereyra et al, 2012).

## 9. Posibilidades terapéuticas.

Se han descrito múltiples tratamientos para la toxemia de la gestación, aunque en general el éxito es difícil, con resultados variables y a menudo contradictorios (Andrews et al, 1997; Marteniuk y Herdt, 1988), y siendo muy costoso cuando están afectados un número elevado de animales dentro del rebaño. Únicamente se obtendrá respuesta positiva al tratamiento en los primeros estadios de la enfermedad, cuando las lesiones neurológicas aún no son irreversibles y el animal no está en decúbito (Bonino et al, 1987; Prieto, 1994; González Montaña y Rejas López, 1995; Andrews, 1997; Sargison, 2007; Mavrogianni y Brozos, 2008).

A la hora de instaurar un tratamiento es preciso revisar las posibilidades terapéuticas existentes, el valor del animal, el coste y el pronóstico en función de cada caso concreto. También habría que separar los animales afectados para facilitar la observación y tratamiento individual y disminuir la competencia por los recursos alimenticios disponibles (Rook, 2000). En general, esta patología debe ser vista más como un problema rebaño que como un problema individual (Mavrogianni y Brozos, 2008).

Los tratamientos varían desde manejo médico de bajo coste en la granja hasta la cara intervención quirúrgica. En general los ganaderos de ovino no están familiarizados con la gravedad de la toxemia de la gestación y suelen tener expectativas poco realistas sobre el resultado de la terapia. A menos que los animales afectados sean de un elevado valor genético, la preocupación del ganadero en general se centra en el potencial valor económico de los fetos no

---

nacidos más que en el propio valor de la hembra (Rook, 2000).

El objetivo prioritario es el aumento de la formación de glucosa y su utilización a nivel tisular, debiendo incrementar también la utilización de los cuerpos cetónicos (González Montaña y Rejas López, 1995). También es necesario combatir la acidosis, los trastornos hidroelectrolíticos (Ford, 1988; Bonino et al, 1987; Marteniuk y Herdt, 1988), estimular el apetito (Rook, 2000; Radostits et al, 2007) y corregir otros factores que hayan contribuido a la aparición del problema (East, 1983). Por ello sería conveniente evaluar la concentración de electrolitos séricos, especialmente calcio y potasio, la función renal, el estado ácido-básico, la glucemia, la hidratación a partir del hematocrito y la sepsis mediante un análisis hematológico (Marteniuk y Herdt, 1988).

### 9.1. Normalización de la glucemia

Cualquier sustancia que eleve la glucemia puede ser efectiva en las etapas iniciales de la enfermedad (Bonino et al, 1987), pudiendo utilizarse glucosa como fármaco base, aunque su utilización exclusiva es más paliativa que curativa y debería asociarse con otros fármacos para mejorar los resultados (González Montaña y Rejas López, 1995). Su dosificación reiterada puede provocar polipnea, temblores musculares, debilidad, además de tumefacción e infección en la zona de inoculación. A continuación se describen algunas alternativas ensayadas para aportar esta glucosa.

▪ *Uso parenteral de suero glucosado isotónico* (entre 250-1000 ml, i.p./i.v. al menos dos veces al día) (Bonino et al, 1987); no se recomienda el uso de suero hipertónico por el riesgo de intensificar la acidosis y provocar shock (Bonino et al, 1987). Rook (2000) aconseja la colocación de un catéter intravenoso para la administración de fluidos y electrolitos con 5 a 7 g de glucosa administrada intravenosa cada 3-4 horas y adicionalmente 20-40 UI de insulina zinc protamina cada 48 horas durante 3 días. Excepto en hospitales veterinarios este tipo de terapia es impracticable, a menos que el dueño esté excepcionalmente interesado. Otra opción es aplicar de 50-100 ml de dextrosa al 40 % i.v, además de 50 ml de calcio al 20 % i.v. (Clarkson, 2002). Sin embargo, y coincidiendo con Rook (2000), es preciso tener en cuenta que este tratamiento sería de escasa utilidad en los casos de toxemia de la gestación en los rebaños

convencionales, siendo no obstante una buena elección en casos individuales de esta enfermedad, como son los que llegan a los hospitales veterinarios.

Este tipo de administración da lugar a una hiperglucemia transitoria, que hace disminuir la liberación de insulina, detiene la producción de glucosa hepática e incrementa las pérdidas renales de glucosa, lo que lleva a un estado posterior de hipoglucemia (El-Hamamsy et al, 1990; Herdt y Emery, 1992; González-Montaña et al, 2001). Fox (1971) determinó que después de una inyección de glucosa intravenosa, aproximadamente el 80 % de la dosis se pierde por la orina. A pesar de ello se sigue utilizando ya que reduce la cetogénesis y la lipólisis, disminuyendo la concentración sérica de cuerpos cetónicos y NEFA plasmáticos (Cal Pereyra et al, 2012).

Se ha demostrado que la glucemia no recupera sus valores normales durante varios días, de modo que es necesario repetir la administración de dextrosa cada pocas horas (Clarkson, 2002). Si se logra una mejoría, especialmente cuando la oveja comienza a comer de nuevo, se le puede administrar por vía oral una solución de electrolitos/dextrosa, propilenglicol o glicerol, la cual se debería continuar administrando durante varios días hasta que la oveja coma normalmente (Clarkson, 2002).

▪ *Otros azúcares distintos de la glucosa* pueden ser empleados, como por ejemplo la fructosa y el sorbitol, que son metabolizados a glucosa. La ventaja principal es que son utilizadas por el hígado antes que por los tejidos periféricos, así la glucosa resultante se concentra en el hígado, y suprime la cetosis de forma más efectiva que la glucosa administrada directamente (Cal Pereyra et al, 2012).

Clarkson (2002) recomienda un tratamiento de rutina para que lo aplique el ganadero y que consiste en la administración s.c. de 50-100 ml de una solución que contenga calcio, magnesio, fósforo y dextrosa, y 160 ml de una solución oral de electrolito/dextrosa, seguida de 50 ml de propilenglicol vía oral 4 h más tarde.

▪ *Utilización oral de fármacos glucogénicos o glucoprecursores.*

Los precursores de la glucosa o glucoprecursores, administrados por vía oral,

---

solos o combinados con otras sustancias vía parenteral, constituyen uno de los tratamientos de mayor difusión para la toxemia de la gestación. Los más empleados son glicerol, propilenglicol, lactato en forma de sal sódica, cálcica o amoniacal, propionato sódico, acetato de sodio, etioxalato de sodio, pirrolodón carboxilato de sodio o etil-oxalacetato, incluso melazas o miel (Radostits et al, 2007).

La aplicación de estas sustancias suele tener siempre carácter positivo, siempre que no exista una severa hepatopatía (Bonino et al, 1981; Rook, 2000). El mayor inconveniente de estos compuestos es que para transformarse en glucosa en el hígado necesitan el oxalacetato, por lo que no debe existir ningún tipo de alteración hepática (Bonino et al, 1984). Para Marteniuk y Herdt (1988) y Rook (2000) éste es el tratamiento de elección en casos de toxemia poco severos o en etapas tempranas, pudiendo ser utilizado como suplemento de una terapia más agresiva en casos más graves (Andrews, 1982).

Se deben administrar con precaución ya que disminuyen la capacidad fermentativa del rumen, además debido a la hiporexia y pérdida del reflejo de deglución que sufren algunos de estos animales, se deberían administrar mediante sonda esofágica para evitar una posible neumonía por aspiración. Para Bonino et al (1987) y Rook (2000) los menos lesivos son el glicerol y el propilenglicol.

El glicerol es administrado en forma oral y se degrada lentamente en el rumen, produciendo gran cantidad de propionato, que a su vez se transforma en glucosa en el hígado, lo que da lugar a un aumento de la glucemia y a una reducción de los cuerpos cetónicos en plasma y orina (Cal-Pereyra et al, 2012). En opinión de Chiofalo et al (2005) el propilenglicol posee un potente efecto glucogénico que favorece la gluconeogénesis, la glucogenolisis o ambos estimulados por las catecolaminas y glucocorticoides, lo que puede ser una eficaz estrategia para minimizar la deficiencia de energía y de proteína durante la fase final de la preñez, siendo capaz de cubrir las necesidades de los fetos. El propilenglicol, administrado por vía oral, se absorbe directamente desde el rumen, aproximadamente a una tasa de un 40 % por hora, con una vida media de 3 h (Emery et al, 1967). Los niveles máximos de propilenglicol en sangre aparecen dentro de los 30 min postadministración, y la máxima conversión a glucosa sanguínea, producida a nivel hepático, ocurre alrededor de 4 h después de su aplicación,

probablemente mediante su conversión a piruvato, con la subsiguiente producción de oxalacetato vía piruvato carboxilasa. El incremento del oxalacetato disponible es de esperar que conduzca a un incremento de la síntesis de citrato, suprimiendo de esta forma la cetogénesis (Herdt y Emery, 1992) y siendo convertido a glucosa y glucógeno (Andrews, 1982; Bonino et al, 1984). La capacidad de utilizar propilenglicol estaría reducida cuando exista una hepatopatía, por ello en animales sospechosos de tener una severa esteatosis hepática, el propilenglicol debe ser usado con cuidado, ya que en grandes dosis puede acumularse y contribuir fuertemente a la aparición de depresión y somnolencia (Herdt y Emery, 1992).

Se han descrito resultados contradictorios con respecto a la terapia con propilenglicol en animales con toxemia de la gestación clínica. Así que mientras Sienra et al (1984) señalan buenos resultados y la normalización de los parámetros metabólicos, Wierda et al (1985) solo logran buenos resultados en casos leves, comunicando que en los casos de animales con toxemia de la gestación avanzada los resultados fueron poco alentadores, pues muchas de las ovejas no respondieron al tratamiento. Koenig y Contreras (1984) comunican que en ovejas, a las que se les provocó experimentalmente la enfermedad por ayuno, el tratamiento con glicerol-propilenglicol redujo la mortalidad en el 50 % de ellas. Las diferencias encontradas se pueden explicar al considerar lo propuesto por Rook (2000), quien afirma que la eficacia de los compuestos precursores de la síntesis de glucosa a nivel hepático deben ser de utilidad siempre que no exista un severo compromiso del órgano. Herdt y Emery (1992) agregan que la capacidad de utilizar propilenglicol está reducida en la infiltración grasa del hígado. De acuerdo con los resultados de Cal-Pereyra et al (2015b) y con Marteniuk y Herdt (1988) podemos sugerir que el glicerol-propilenglicol puede ser usado perfectamente en casos de toxemia de la gestación subclínica, antes de que se instalen otras complicaciones como acidosis, daño cerebral irreversible, insuficiencia renal y deshidratación.

Morgante (2004) aconseja la administración oral de glicerol (200 ml de una solución al 50 %) o de propilenglicol, dos veces al día hasta que las ovejas recuperen el apetito. Se ha comprobado que la administración oral de glicerol-propilenglicol a una dosis de 100 ml, dos veces

por día, es efectiva en la normalización de los parámetros metabólicos tras la inducción experimental de la enfermedad mediante ayuno (Cal et al, 2104). Rook (2000) propone que cuando aparezcan los primeros signos de la TGO se suplementarán las ovejas con 100 a 200 ml de propilenglicol dos veces al día durante varios días. El tratamiento de las ovejas más afectadas incluye la administración de 100 a 200 ml de propilenglicol vía oral, dos a cuatro veces por día, además de la aplicación intravenosa de una solución de dextrosa (250 ml al 20 %, 500 ml al 10 %). A nivel práctico se recomienda la aplicación de 120 ml de una solución de dextrosa al 50 %, si bien quizá, concentraciones de dextrosa más bajas (20 % o 10 % de solución de dextrosa, i.v.) pueden permitir a la oveja una mejor utilización (Rook, 2000). Varios autores recomiendan dosis más bajas (60 ml dos veces al día) de propilenglicol por ser más apropiadas, siendo menos probable que produzcan efectos secundarios (Rook, 2000). La mitad de los animales afectados suelen responder al tratamiento y continuar la gestación hasta el nacimiento de los corderos (Rook, 2000).

Jyothi et al (2014) proponen un tratamiento con 100 ml de 50 % dextrosa i.v., 5 % DNS (en solución salina, a dosis de 10 ml/kg PV, i.v.) y de Ringer lactato (10 ml/kg PV, i.v.), junto con el tratamiento sintomático. Esta terapia se repitió durante 36 horas, unida a la suplementación oral de glicerol (60 ml, PO, BID). La oveja afectada llegó al parto y tras distocia, parió un cordero vivo (Jyothi et al, 2014).

En opinión de Koenig y Contreras (1984) si además del glucoprecursor (glicerol o propilenglicol), se administran conjuntamente 40 UI de insulina i.m. la terapia es mucho más efectiva, reduciéndose la mortalidad aproximadamente en un 50 %.

▪ *Administración de glucosa oral tras haber provocado el cierre del surco reticular.*

Tradicionalmente se desaconseja la administración oral de glucosa, ya que se degrada en rumen dando lugar a la formación de ácido butírico con importante efecto cetogénico, pero tras premedicación con vasopresina es capaz de provocar un aumento de la glucemia. La aplicación intravenosa de lisina-vasopresina de 0,08 UI/kg PV, provoca la estimulación del surco reticular, lo cual permite el paso de la glucosa directamente hacia el abomaso, sin que acceda al rumen y retículo, y por tanto al evitar su

degradación favorecemos su absorción inmediata, lo que produce un rápido incremento de la glucemia (El-Hamamsy, 1990; González Montaña et al, 2001; González-Montaña et al, 2014).

## 9.2. *Combatir la deshidratación y acidosis*

La rehidratación con fluidos y electrolitos debe encaminarse a controlar la deshidratación y la constipación comúnmente observada en los animales afectados (Rook, 2000). Cuando la oveja no come ni bebe, es necesario controlar la acidosis y deshidratación mediante la administración endovenosa de 1 a 3 litros de solución electrolítica balanceada, que contenga 50 mEq/l de bicarbonato bajo la forma de acetato y gluconato, ya que son utilizadas extrahepáticamente (Koenig y Contreras, 1984). También puede ser útil la solución de Ringer lactato intravenosa (Radostits et al, 2007).

Buswell et al (1986) proponen el uso de soluciones rehidratantes concentradas vía oral, que activarán el proceso de absorción en el intestino delgado provocando un rápido transporte de agua, glucosa y sodio. Si estas soluciones rehidratantes se administran en etapas iniciales de la enfermedad, la glucosa sanguínea aumenta rápidamente, mientras que en períodos avanzados de la enfermedad la encefalopatía hipoglucémica instaurada hace irreversible la patología a pesar del tratamiento (Buswell et al, 1986).

## 9.3. *Terapia con hormonas*

### ▪ *Insulina*

El uso de insulina ha estado muy extendido y en la actualidad se emplea sobre todo cuando los corticosteroides están contraindicados en el animal enfermo. La insulina posee un efecto antilipolítico y anticetogénico de gran interés terapéutico (Brockman y Laarveld; 1985). A pesar de inducir hipoglucemia y signos de cetosis se utiliza por su efecto inhibitorio sobre la producción de cuerpos cetónicos en el hígado de la oveja (Brockman y Laarveld, 1985). Además como la insulina suprime la lipólisis, es de esperar que con su administración se reduzca el depósito de lípidos en el hígado (Cal Pereyra et al, 2012), al mismo tiempo que estimula la secreción de lípidos por perfusión hepática, si bien este efecto solo se manifiesta cuando se expone al hígado durante largo tiempo y con altas

concentraciones de insulina (Herdt y Emery, 1992). Suplementar la terapia con insulina es de gran utilidad en el tratamiento del hígado graso porque la insulina estimula la secreción hepática de lipoproteínas (Herdt y Emery, 1992).

En la terapia contra la cetosis, y para contrarrestar su efecto hipoglucemiante (Herdt y Emery, 1992), la insulina usualmente es administrada en combinación con glucosa o con glucocorticoides (Rook, 2000; Prieto, 1994). Por ello algunos autores afirman que el tratamiento con glucosa intravenosa debería ir siempre unido a la administración parenteral de insulina, debido a que ésta promueve la rápida utilización de la glucosa, ayudando a superar el efecto antagonista que el cortisol tiene sobre la insulina endógena y el metabolismo de la glucosa (Bonino y Sienna, 1987; Prieto, 1994; González Montaña y Rejas López, 1995).

Se recomienda administrar la insulina por vía parenteral (subcutánea o intramuscular) bajo formas de liberación lenta, con dosis de 20 a 40 UI, una vez al día, durante 3 días (Martenuik y Herdt, 1988). Ya en 1972 Kronfeld recomendó el empleo conjunto de insulina protamina cinc (40 UI) con 25 mg de dexametasona. Otra posible combinación es la utilización de propilenglicol o glicerina a dosis de 60 gramos al día por vía oral junto con 40 UI de insulina por vía intramuscular evitando, con ello, las desventajas del uso reiterado de azúcares, ya que incrementaba la eficacia de la glucosa intravenosa y del glicerol oral.

#### ▪ *Glucocorticoides*

Los glucocorticoides tienen efecto gluconeogénico e hiperglucemiante tanto en los rumiantes sanos como en los cetósicos (Rook, 2000), además de provocar el parto (Koenig y Contreras, 1984; Ford et al, 1990; Radostits et al, 2007; Rook, 2000) e incrementar el apetito (Rook, 2000). Los glucocorticoides provocan una elevación de la glucemia más por favorecer su utilización, que por inducción de la neoglucogénesis (Herdt y Emery, 1992). La mayor utilización de la glucosa durante la terapia con glucocorticoides en rumiantes provoca una reducción de la neoglucogénesis que permite que compuestos como el oxalacetato y el citrato, intermediarios del ciclo de Krebs, entren fácilmente en el interior de la mitocondria, incrementando su concentración y dan lugar como consecuencia a una reducción de la cetogénesis hepática (Herdt y Emery, 1992).

Su aplicación ha dado resultados contradictorios, incluso muchos autores contraindican su uso (Bruere, 1980; Radostits et al, 2007), ya que la hiperglucemia originaría pérdidas de glucosa por la orina al superar el umbral renal (Fox; 1971; González-Montaña et al, 2001). Además se ha sugerido que para obtener resultados positivos con una terapia en base a glucocorticoides, es necesario utilizar grandes dosis de corticoides de acción prolongada, ya que con las dosis usuales no se ha demostrado ningún resultado (Koenig y Contreras, 1984; González-Montaña y Rejas-López, 1995).

Hazzard y Russell (1968), partiendo de la idea que la duración de la hiperglucemia producida por la administración de corticosteroides depende de la dosis total, pensaron que los mejores resultados podrían obtenerse con el uso de dosis elevadas de corticosteroides de acción a largo plazo. Por ello trataron ovejas afectadas de TGO con 75 mg de prednisolona y 25 mg de desametaxona, vía i.m., junto con terapia de apoyo (propilenglicol oral, glucosa, dextrosa e inyecciones de Ca/P/Mg) consiguiendo una mayor tasa de supervivencia de las ovejas afectadas, y afirmando que dosis altas de corticosteroides conjuntamente con terapia glucosada de apoyo facilita mejor la recuperación que si se administran por separado (Hazzard y Russell, 1968).

Braun et al (2010) y Djurdevic et al (1985) afirman que la ACTH (hormona adrenocorticotropa, corticotropina o corticotrofina) tiene una acción hiperglucemiante directa, por aumento de la tasa de AMP cíclico, e indirecta al estimular la función de las glándulas adrenales elevando los glucocorticoides y hormonas tiroideas yodadas y, consecuentemente, la glucemia.

▪ Los *esteroides anabolizantes*, como el acetato de trembolona, administrados por vía intramuscular son útiles en etapas tempranas de la terapia de esta enfermedad o como coadyuvantes, ya que estimulan el apetito (Heitzman et al, 1977), además de reducir la cetonemia y la concentración de ácidos grasos sanguíneos (Wierda et al, 1985). Son efectivos en casos leves, si bien el desencadenamiento del parto parece ser el factor decisivo para la recuperación de los animales.

También se han utilizado *hormonas tiroideas* como la tiroxina y triyodotironina, ya que favorecen la absorción intestinal de glucosa, y a

dosis elevadas activan la glucogenolisis y la gluconeogénesis (Braun et al, 2010). También la *hormona somatotropina recombinante bovina*, rBST o STH, para mejorar la eficiencia de la utilización a nivel celular de la glucosa y de los cuerpos cetónicos (Andrews et al, 1997; Andrews, 1998; Scott et al, 1998; Rook, 2000; Clarkson, 2002). La administración de una dosis s.c. de 160 mg de STH combinado con una solución oral de electrolitos y glucosa puede proporcionar un incremento de la supervivencia de ovejas y corderos (Rook, 2000).

#### 9.4. Vitaminas y minerales

Respecto a los minerales, en algunos animales está recomendado corregir los niveles de *potasio* en sangre (East, 1983), así como incluir *soluciones de calcio* en los protocolos de tratamiento dada la similitud de los signos clínicos de toxemia de la preñez y de hipocalcemia (Clarkson, 2002). Se estima que el 20 % de las ovejas son hipocalcémicas, por ello se recomienda que las preparaciones de calcio deben incluirse en la terapia (Rook, 2000), aconsejándose preparados orales de gel de calcio o la administración i.v. de soluciones de calcio (Rook, 2000).

Se ha comprobado que la *vitamina B* y el *borogluconato de calcio* estimulan el apetito y motilidad ruminal en ovejas anoréxicas, además de estimular el metabolismo del propionato a nivel hepático (East, 1983; Bonino et al, 1987). La *vitamina B12* y el *cobalto* disminuyen los niveles de ácidos grasos insaturados en la sangre (Fox, 1971). Rook recomienda añadir a la terapia glucosada vitamina B y 50 a 125 ml de una solución de borogluconato cálcico al 20 % s.c. (o añadido a la solución i.v.) para estimular el apetito y la motilidad ruminal en los animales anoréxicos (Rook, 2000).

La administración de *ácido nicotínico* (niacina o vit B3) oral en ovejas no gestantes con cetosis inducida incrementa la glucemia e insulina y reduce la tasa de ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos y la uremia, con importante efecto antilipolítico (Radostits et al, 2007).

#### 9.5. Interrupción de la gestación

La interrupción de la gestación tiene como objeto suprimir el drenaje de glucosa a los fetos para salvar a la madre, ya que normalmente no se conoce la fecha exacta de parto, y el neonato

raramente sobrevive si nace antes de la última semana (Cal-Pereyra et al, 2012). Tanto la inducción química del parto como la cesárea deberían reservarse para estados iniciales de la enfermedad, antes de que la condición de la oveja sea irreversible o haya ocurrido la muerte fetal (Rook, 2000). Por el contrario Radostits et al (2007) afirman que el tratamiento con corticosteroides solamente debería realizarse cuando el estado de la oveja sea irreversible y el feto esté muerto y en descomposición. Marteniuk y Herdt (1988) aconsejan que previamente a la inducción del parto se corrijan las alteraciones electrolíticas, la acidosis metabólica y deshidratación, y siempre que no exista fallo renal.

Andrews et al (1997) y Rook (2000) sugieren que durante las últimas etapas de la TGO la respuesta al parto inducido por corticosteroides es variable y poco fiable, y que quizá esta respuesta poco fiable a la aplicación de corticosteroides parenterales puede estar relacionada con los elevados niveles de corticosteroides endógenos. El momento ideal para la inducción del parto debe realizarse cuando la oveja tiene entre 141 y 143 días de gestación, ya que la inducción con cualquier medicamento es probable que no tenga éxito en los animales que les falten más de 10 días para la fecha prevista del parto natural. Por tanto cuanto más cercanos a término estén los fetos, más efectiva será la técnica de inducción y más rápido ocurrirá el nacimiento (Ingoldby y Jackson, 2001).

La inducción iatrogénica del parto tiene un grado variable de éxito, ya que raramente garantiza el parto en menos de 36-48 horas (Ingoldby y Jackson, 2001; Clarkson, 2002), siendo improbable que la oveja sobreviva este período de tiempo. Los *corticosteroides* han sido los fármacos más utilizados debido a su bajo coste: dexametasona (16 mg/animal), betametasona (10 mg/animal) o flumetasona (2,5 mg/oveja), siempre vía intramuscular a los 140 o 141 días de gestación produciéndose el parto entre 48-72 horas después del tratamiento y siendo efectivos en aproximadamente el 80 % de los casos (Ingoldby y Jackson, 2001). Rook (2000) recomienda una dosis parenteral de 20 mg de dexametasona sodio fosfato para inducir el parto, y éste se produce entre 48 y 72 h posinyección, aunque también indica la administración i.m. de 10 mg de dexametasona para inducir el parto en la oveja (Rook, 2000). Morgante (2004) aconseja la inducción del parto

con la administración de 10 mg de dexametasona-21-isonicotinato, mientras que Hunt (1976) recomienda la misma dosis de dexametasona durante 4 a 6 días entre los 133 y 135 días de gestación, o una dosis única a partir del día 144 de gestación, ocurriendo el parto entre 48 a 72 h después del tratamiento. Hunt (1976) observó que la eficacia de la corticoterapia al inicio de la enfermedad era muy alentadora en relación con la supervivencia de corderos y ovejas. Así en animales en estado comatoso consiguió la recuperación de las ovejas seguida del nacimiento de corderos muertos. La administración de 16 mg de dexametasona y la combinación de 16 mg de dexametasona junto con 250 µg de prostaglandina (cloprostenol), provocó el parto en las ovejas antes de 72 horas posadministración, con todos los corderos viables y sin retención de placenta (Kastelic et al, 1996).

La prostaglandina  $F2\alpha$  causa lisis del cuerpo lúteo, pero no desencadena directamente el parto, porque en la oveja el cuerpo lúteo no es el responsable del mantenimiento de la preñez, a diferencia de lo que sucede en la cabra, cerdo y vaca (Ingoldby y Jackson, 2001).

El tratamiento con *estrógenos* se ha utilizado con cierto éxito para inducir el parto en ovejas. En el feto de la oveja la concentración plasmática de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y cortisol aumentan al final de la gestación (Wood y Keller-Wood, 1991). El incremento de cortisol fetal estimula a la placenta a secretar más estrógeno y menos progesterona, esto supone un incremento de la contractilidad uterina e inicio del parto. La terapia con estrógenos ha conseguido un 50 % de efectividad mediante el uso de una dosis de 2 mg de benzoato de estradiol vía intramuscular en el día 142 de preñez (Rawlings y Howell 1988).

Debido a que la *oxitocina* causa contracciones del miometrio solo es válida cuando están presentes los receptores de oxitocina, por tanto, se puede utilizar para acelerar el parto en una oveja en la que se ha iniciado el proceso del nacimiento, está a punto de comenzar, o que ha sido inducida mediante corticosteroides (Ingoldby y Jackson, 2001).

*Medicamentos antiprogesterona*, es decir aquellos fármacos que contienen inhibidores de la síntesis de progesterona, como el epostano se han utilizado a una dosis de 50 mg para inducir el parto en todas las ovejas tratadas dentro de los últimos 10 días de gestación (Ingoldby y Jackson, 2001). El medicamento se puede administrar por

vía intramuscular o intravenosa, pero no tiene licencia para su uso en animales de renta (Ingoldby y Jackson, 2001).

La *intervención cesárea* permitirá resultados más rápidos si las condiciones de la oveja y económicas admiten su ejecución, siendo en muchos casos urgente (Sargison 2007; Brozos 2011; Cal-Pereyra et al, 2012; Lima et al, 2012). Sin embargo hay que tener en cuenta que la inmadurez de los corderos puede ser una amenaza para su supervivencia. Debería administrarse dexametasona (16 mg) entre 36 y 48 horas previas a la cirugía, o tan pronto como sea posible, para permitir que prosiga la maduración fetal, ayudando a su supervivencia (Ingoldby y Jackson, 2001).

#### 9.6. Alimentación

Van Saun (2000) y Fetnakis et al (2012) recomiendan agrupar las ovejas por lotes en función de la fecha de parto esperada y con ello ajustar la ración, aconsejando heno de hierba *ad libitum*. Sin embargo debido a que durante la gestación, la ingesta se reduce como resultado de la expansión física del útero grávido en el abdomen, las ovejas entran en un balance energético negativo, por lo que recomienda modificar la ración haciéndola más palatable y sobre todo más energética. Además las ovejas deben ser alimentadas de acuerdo con el número de fetos que gestan y también teniendo en cuenta su condición corporal y edad (Fetnakis et al, 2012).

La alimentación durante el periodo final de la preñez, y más aún en las ovejas enfermas, debe ser de excelente calidad, fresca y muy palatable, con carbohidratos y fibra en la cantidad adecuada (East, 1983; Scott et al, 1998), e incluso forzar la alimentación si es necesario (González Montaña y Rejas, 1995; Radostits et al, 2007; Cal et al, 2009). La oveja debería alojarse en un corral con buena cama y se la debería animar a que coma suministrándole hierba recién cortada, vegetales verdes, henos de buena calidad o maíz triturado (Clarkson, 2002).

En animales alimentados mediante pastoreo es preciso el suplemento de su dieta mediante el aporte de una pequeña cantidad de concentrados acoplados a su ingesta de pastoreo, y en los meses de invierno o de climatología desfavorable se debe proporcionar una alimentación adicional a estos animales (Cal et al, 2009; Fetnakis et al, 2012).



### 9.7. Otros tratamientos

Debido a que los niveles sanguíneos de citokinas proinflamatorias se incrementan en los pacientes diabéticos con cetosis, se ha hipotizado que la hipercetonemia en la TGO podría estar relacionada con la reacción inflamatoria y por ello los tratamientos antiinflamatorios podrían ser efectivos en su terapia (Zamir et al, 2009; Al-Qudah, 2011). Así se comparó un tratamiento estándar de 120 ml de dextrosa 20 % junto con 50 ml de borogluconato cálcico, ambos s.c., cada 12 horas, administrados desde el momento de ser diagnosticada la enfermedad con otro grupo al cual además se aplicó 50 mg/ml de *flunixin meglumine* a dosis de 2,5 mg/kg PV. Con el primer tratamiento el 20 % de las ovejas murieron antes del parto y el 58 % murieron durante o después del parto. Sin embargo en el grupo de ovejas que se aplicó *flunixin meglumine*, además de mostrar rápidamente una clara mejoría y presentar apetito, presentaron mayor tasa de supervivencia, tanto de las madres (0,88 vs 0,22) como de los corderos nacidos (0,69 vs 0,50) (Zamir et al, 2009).

Los receptores nucleares lípido activables o activados por *proliferadores peroxisomales (PPAR)* tienen un rol importante en la transcripción y regulación de los genes involucrados en el metabolismo de los lípidos, así como en la homeostasis energética, los cuales son asimismo activados por sustancias llamadas fibratos o ligantes. Los PPAR $\alpha$  participan además en la homeostasis energética, regulando la expresión de genes implicados en la neoglucogénesis (Da Silva et al, 2015). Actualmente se investiga la utilización de fibratos estimulantes de los PPAR $\alpha$  como tratamiento de la toxemia de la gestación. El ácido 2-metil-2-fenoxi-propiónico es un fibrato estimulante específico de los PPAR, actuando de la misma manera que los ligantes naturales. Al unirse a los PPAR interactuaría en la regulación de genes implicados en el metabolismo lipídico y glucídico al promover la oxidación mitocondrial y peroxisomal y la neoglucogénesis hepática, pudiéndose constituir en una nueva alternativa de tratamiento (Da Silva et al, 2015).

Ricke et al (1984) estudiaron los efectos de la administración de aditivos como el lasalocid y la monensina en ovejas, comprobando que la absorción de nitrógeno se incrementa por el lasalocid y no por la monensina. Seis horas después se incrementaba la producción de

propionato, disminuyendo la relación acetato-propionato. Tras doce horas de la aplicación del lasalocid se comprobó un aumento del acetato, del propionato y del total de ácidos grasos libres.

La administración de *sustancias lipotrópicas* puede tener resultados satisfactorios al favorecer la metabolización de los cuerpos cetónicos. Estas sustancias promueven la eliminación de triglicéridos del hígado, favorecen la degradación de los cuerpos cetónicos y actúan como protectores hepáticos (Bonino et al, 1987). Entre estas sustancias lipotrópicas destacan los aminoácidos azufrados, la metionina, colina, inositol y betaína, frecuentemente en combinación con vitaminas B6 y B12. También se han usado los precursores biológicos de la coenzima A, como la cistamina y el fumarato de sodio, obteniendo buenos resultados (Radostits et al, 2007). La *clanobutina* y la *mebutona*, son sustancias coleréticas, colagogas y digestónicas, que actúan como hepatoprotectoras, estimulando la circulación sanguínea de hígado y riñones. Son eficaces en la profilaxis y tratamiento de procesos hepáticos inducidos en ovejas y vacas (González Montaña, 1992) no siendo así en ovejas con degeneración severa (Horvath et al, 1981).

Los ruminatorios como el bicarbonato sódico, clorato potásico o permanganato potásico están indicados cuando se modifica la flora ruminal por distintas situaciones, aportando oxígeno a nivel ruminal (Radostits et al, 2007).

El hidrato de cloral puede aumentar la glucemia y reducir los NEFA en sangre, aunque se ha empleado sobre todo para tratar la sintomatología nerviosa (Prieto, 1994). La xilazina estimula la producción de glucosa hepática por lo que aumentará también la glucemia (Brockman y Laarved, 1985).

## 10. Profilaxis.

Debido al limitado éxito del tratamiento, resulta de gran interés la gestión preventiva antes de la aparición de la enfermedad, eludiendo aquellos factores que la provocan. Además, a los ganaderos se les debe recordar que la prevención en el resto del rebaño suele ser más importante y rentable que el tratamiento de animales individuales. Los programas de prevención se centran generalmente en abordar las debilidades en los programas de manejo y alimentación (Rook, 2000).

---

Como primer paso para controlar la incidencia de la toxemia de la gestación las ovejas deberían someterse a una *ecografía*, con la finalidad de hacer grupos en función del número de fetos que gestan y de la condición corporal, y poder ser alimentados de forma apropiada. La condición corporal se debería evaluar 2 meses antes del parto, ya que la presencia de lana puede enmascarar una condición física deficiente y a las ovejas delgadas se les debería aportar una ración de concentrado adicional. Las ovejas deberían examinarse 1 mes más tarde y reajustar su ración. El heno, ensilado e incluso el aporte de concentrado debería reservarse para aquellas ovejas que posean un mayor número de fetos, así como al final de la gestación (Clarkson, 2002).

La toxemia de la gestación no se produce en ovejas alimentadas con una *ración balanceada*, con suficiente energía y proteína, incluso en gestación múltiple (Firat y Ozpinar, 2002). Por ello y en opinión de estos autores la toxemia de la gestación puede ser prevenida de forma efectiva mediante una ración equilibrada. Se debe hacer una alimentación correcta del rebaño durante toda la gestación, haciendo grupos de alimentación eficiente y económica, para que los animales lleguen al parto en unas condiciones óptimas. Está especialmente recomendado hacer un manejo nutricional adecuado en la fase de cubrición (flushing), así como restringir la ingesta en la primera fase de la gestación, aumentándola en la segunda y evitando los cambios bruscos de alimentación, así como el engrasamiento excesivo de la madre (Rook, 2000). El objetivo es que en la fase final de la preñez la oveja no aumente más de 1 kg PV/semana.

A medida que avanza la preñez la cantidad de forraje se debe disminuir, mientras que la de concentrados se debe aumentar, buscando el aporte de una dieta de alta energía (Fetnakis et al, 2012). Si las ovejas son alimentadas con una dieta adecuada durante los últimos tres meses de la gestación, deberían aumentar su peso en 4 kg cuando gestan un solo cordero, y 7,5 kg si tienen gemelos (Morgante, 2004). Si las ovejas tienen sobrepeso en la cubrición su peso debe caer en un 20 % durante los dos primeros meses de preñez, y luego aumentar en los 3 meses siguientes (Morgante, 2004). Las hembras con engrasamiento cuando están a punto de parir son las más expuestas a esta enfermedad. Durante la etapa final de la gestación (los últimos 30 a 40 días) a las ovejas se les debe ofrecer un suplemento de concentrado en incrementos

graduales (la cantidad dependerá de la etapa de la gestación), hasta una dosis diaria de 400 a 500 g/cabeza hasta 15-20 días antes del parto (Morgante, 2004). Este concentrado debe contener sustancias con acción glucogénica, proteínas y aminoácidos glucoprecusores, así como cantidades adecuadas de vitaminas y minerales (en especial cobalto y niacina) (Prieto, 1994; Morgante, 2004; Radostits et al, 2007).

Una muestra representativa de las ovejas (alrededor del 20 % de los animales) debe ser evaluado para determinar su condición corporal (CC o BCS). Esta técnica es fácil de realizar y no invasiva. Idealmente, la condición corporal de ovejas debe ser 2,5 a 3,5 según la escala de Martin y Aitken (2002), un mes antes del parto y de 2 a 2,5 en el parto (Fetnakis et al, 2012; Karagiannis et al, 2014). Ovejas delgadas, con condición corporal  $\leq 2$ , deben ser alimentadas con dietas de alta energía y su condición corporal debe ser reevaluada cada quince días (Fetnakis et al, 2012). Cuando la condición corporal de la mayoría de las ovejas del rebaño se sitúa entre 2,75 y 3,5 el riesgo de padecer enfermedades en el periparto se eleva (Karagiannis et al, 2014). Karagiannis et al (2014) indican que el estado energético de la oveja periparturienta se estima principalmente mediante la medición de  $\beta$ OHB y NEFA en sangre. La concentración en suero de NEFA refleja la magnitud de la movilización de las grasas, mientras que la concentración de  $\beta$ OHB indica la integridad de la oxidación de grasas en el hígado. El balance energético negativo tiene efectos perjudiciales sobre la salud de ovejas y vacas lecheras debido a la inmunosupresión que provoca. Esta inmunosupresión aumenta la susceptibilidad a enfermedades infecciosas, como metritis y mastitis, lo que podría ser una explicación plausible para la mayor ocurrencia de "trastornos de salud" en ovejas con valores elevados de  $\beta$ OHB y NEFA en el día 30 preparto.

La valoración de la CC es subjetiva y las variaciones en su evaluación son bastante comunes en la práctica, particularmente cuando se realiza por diferentes evaluadores. Esto podría ser resuelto en parte si la CC es evaluada mediante ultrasonidos (ecografía), pero es más complicado y requiere más tiempo. Para obviar parcialmente el problema se recomienda valorar conjuntamente el  $\beta$ OHB y los NEFA, que son parámetros objetivos, con la CC. Actualmente el  $\beta$ OHB en sangre se puede medir de forma fácil y fiable en las fincas mediante un hand-ketometer (autonalizador) portátil (Panousis et al, 2012), en

lugar de los NEFA (que deben realizarse obligatoriamente en laboratorio) con el fin de implementar acciones destinadas a disminuir la aparición de enfermedades del parto (Karagiannis et al, 2014). Es especialmente interesante medir la concentración  $\beta$ OHB y el BCS a los 30 días preparto. El riesgo es menor cuando su CC se sitúa entre 2,75 y 3,5 y es mayor cuando las concentraciones séricas de  $\beta$ OHB aumentan (Karagiannis et al, 2014).

La suplementación de la dieta preparto con propilenglicol a dosis de 80 y 160 g/oveja y día es capaz de disminuir los niveles de  $\beta$ OHB y NEFA e incrementar la glucemia, y además los corderos nacidos de estas ovejas presentan mayor peso al nacimiento e incluso adquirieron mayor ganancia de peso a los 30 días del nacimiento que los corderos nacidos de las ovejas control (Chiofalo et al, 2005). La adición de 160 g/oveja/día de propilenglicol a la ración induce la movilización de las reservas grasas, por lo que administradas en el periodo de secado de la oveja, e incluso en el inicio de la lactación, podría ser útil en el control de los niveles de glucosa, NEFA y  $\beta$ OHB en sangre (Chiofalo et al, 2005).

*Evitar los factores estresantes.* Se deben prevenir y evitar manipulaciones, el transporte de los animales, vacunaciones, esquila, y minimizar en lo posible las condiciones climáticas adversas durante la mitad de la preñez. Sin embargo el esquila permite calcular la condición corporal para ajustar la ración previa al parto; además reduce los requerimientos de espacio, mejora de la sanidad y ventilación, facilita la visualización de ovejas preñadas y contribuye a la reducción de la mortalidad neonatal. Además también es interesante proporcionar un cobijo adecuado, reducir la densidad animal, mejorar la ventilación y las condiciones sanitarias y observar si existe algún foco de enfermedad. Enfermedades concomitantes, como peder, parasitosis, infecciones, etc. deben ser controladas, ya que constituyen factores secundarios de la desnutrición. Se debe procurar que las ovejas gestantes realicen ejercicio moderado diariamente y en especial en la última fase de la preñez.

Reducir el agotamiento fisiológico que provocan las *técnicas de alta producción*, distanciando los partos, para que los animales se recuperen totalmente, así como las técnicas de reproducción asistida y en especial la inducción y sincronización del celo, con altas tasas de

superovulación que conducen a gestaciones múltiples y que predisponen de forma importante al problema (González Montaña y Rejas López, 1995; Cal-Pereyra et al, 2012).

Eliminación individual de los animales y de aquellas *familias susceptibles*, especialmente predispuestas (Rook, 2000). En este sentido, recientemente se determinó que la malnutrición de las ovejas al final de la gestación condiciona la respuesta de las corderas a los desafíos metabólicos en su vida adulta, como lo son la gestación y la lactación. Para Duffield (2000) y Rook (2000) la susceptibilidad individual podría estar relacionada con diferencias genéticas y para Duehlmeier et al (2013) la raza es un importante factor determinante en la resistencia a desarrollar la enfermedad. Así se ha encontrado una alta resistencia a la insulina en los tejidos periféricos de las ovejas susceptibles (Wastney et al, 1983b). Por ejemplo, las ovejas german blackhead muestran una especial predisposición para padecer la toxemia de la gestación (Duehlmeier et al, 2013), mientras que no hay casos de toxemia de la gestación documentados en ovejas de raza finnish landrace, aunque esta raza se caracteriza por un alto rendimiento reproductivo (Duehlmeier et al, 2011). La susceptibilidad a esta enfermedad podría estar relacionada con su capacidad metabólica para adaptarse a las demandas de la gestación y esas adaptaciones metabólicas están relacionadas con la raza, el régimen de alimentación y las diferentes edades de las ovejas (Duehlmeier et al, 2011).

En opinión de Al-Mujalli (2008) la evidente disminución en la incidencia que se produce en los tres últimos años en la zona de influencia del hospital King Faisal tiene 2 razones fundamentales, por un lado el aumento de los conocimientos de nutrición y manejo de los propietarios de los animales, junto con la marcada mejora en el servicio veterinario.

## 11. Referencias bibliográficas.

- Al-Mujalli, AAM., 2008. Incidence and clinical study ovine pregnancy toxemia in Al-Hassa Region, Saudi Arabia. J Anim Vet Adv. 7, 210-212.
- Al-Qudah, KM., 2011. Oxidant and antioxidant profile of hyperketonemic ewes affected by pregnancy toxemia. Vet Clin Pathol. 40, 60-65.
- Andrews, AH., 1998. Recombinant bovine somatotropin and propylene glycol following glucose

- injection in treating pregnancy toxemia. *Large Animal Practice*. 19, 31-33.
- Andrews, AH., 1982. Effects of glucose and propylene glycol on pregnancy toxemia in ewes. *Vet Rec*. 110, 84-85.
- Andrews, AH., Holland-Howes, VE., Wilkinson, JID., 1997. Naturally occurring pregnancy toxemia in the ewe and treatment with recombinant bovine somatotropin. *Small Rumin Res*. 23, 191-197.
- Balikci, E., Yildiz, A., Gürdoğan, F., 2009. Investigation on some biochemical and clinical parameters for pregnancy toxemia in Akkaraman ewes. *J Anim Vet Adv*. 8, 1268-1273.
- Bickhardt, K., Henze, P., Ganter, M., 1998. Clinical findings and differential diagnosis in ketosis and hypocalcaemia of sheep. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*. 105, 413-419.
- Bonino, J., Sienra, R., Sorondo, L., 1987. Enfermedades causadas por trastornos metabólicos: toxemia de la preñez., En: Bonino, J., Durán del Campo, A., Mari, J. (eds.), *Enfermedades De Los Lanares*. Hemisferio Sur, Montevideo. 239-265.
- Braun, JP., Rico, AG., Benard, P., 1980. Glucose sanguin: 2. Dosage valeurs de référence. *Rec Méd Vét*. 156, 399-400.
- Braun, JP., Trumel, C., Bézille, P., 2010. Clinical biochemistry in sheep: A selected review. *Small Rumin Res*. 92, 10-18.
- Brockman, RP., Laarveld, B., 1985. Effects of insulin on net hepatic metabolism of acetate and  $\beta$ -hydroxybutyrate in sheep (*Ovis aries*). *Comp Biochem Physiol A*. 81(2), 255-257.
- Brozos, C., Mavrogianni, VS., Fthenakis, GC., 2011. Treatment and control of peri-parturient metabolic diseases: pregnancy toxemia, hypocalcemia, hypomagnesemia. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 27, 105-113.
- Bruss, ML., 1997. Lipids and ketones, En: Kaneko, J.J., Harvey, J.W., Bruss, M.L. (eds.), *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 5 ed. Academic Press, San Diego, California, USA. 83-115.
- Buswell, JF., Haddy, JP., Bywater, RJ., 1986. Treatment of pregnancy toxemia in sheep using a concentrated oral rehydration solution. *Vet Rec*. 118, 208-209.
- Cal-Pereyra, L., Acosta-Dibarrat, J., Benech, A., Da Silva, S., Martín, A., González Montaña, JR., 2012. Toxemia de la gestación en ovejas. Revisión. *Ewe pregnancy toxemia. Review. Rev Mex Cienc Pecu*. 3, 247-264.
- Cal-Pereyra, L., Benech, A., Abreu, MN., Borteiro, C., Cruz, JC., Ricciardi, L., Godiño, L., Nievas, C., Rodas, E., González Montaña, JR., 2006. Evaluación preliminar del riesgo de aparición de toxemia de la gestación en ovejas bajo diferentes manejos nutricionales y sometidas a un ayuno de 48 horas. *Veterinaria Montevideo*. 41, 39-44.
- Cal-Pereyra, L., Benech, A., González-Montaña, JR., Acosta-Dibarrat, J., Da Silva, S., Martín, A., 2015a. Changes in the metabolic profile of pregnant ewes to an acute feed restriction in late gestation. *N Z Vet J*. 63, 141-146.
- Cal-Pereyra, L., González-Montaña, JR., Benech, A., Acosta-Dibarrat, J., Martín MJ., Perini, S., Abreu, MC., Da Silva, S., Rodríguez, P., 2015b. Evaluation of three therapeutic alternatives for the early treatment of ovine pregnancy toxemia. *Irish Vet J*. 68: 1-7.
- Cal, L., Borteiro, C., Benech, A., Rodas, E., Abreu, MN., Cruz, JC., González Montaña, JR., 2009. Histological changes of the liver and metabolic correlates in ewes with pregnancy toxemia. *Arq Bras Med Vet Zootec*. 61, 306-312.
- Cantley, CE., Ford, C.M., Heath, MF., 1991. Serum fructosamine in ovine pregnancy toxemia: a possible prognostic index. *Vet Rec*. 128, 525-526.
- Clarkson, MJ., 2002. Toxemia de la gestación, En: Martin, W.B., Aitken, I.D. (Eds.), *Enfermedades de la oveja*, 2 ed. Acribia, Zaragoza, España. 385-388.
- Contreras, P., Möller, I., Wittwer, F., Tadich, N., 1990. Concentraciones sanguíneas de glucosa, colesterol, cuerpos cetónicos y actividad de aspartato aminotransferasa en ovejas con gestación única y gemelar en pastoreo rotacional intensivo. *Arch Med Vet*. 22, 65-69.
- Chilliard, Y., Ferlay, A., Faulconnier, Y., Bonnet, M., Rouel, J., Bocquier, F., 2000. Adipose tissue metabolism and its role in adaptations to undernutrition in ruminants. *Proc Nutr Soc*. 59, 127-134.
- Chiofalo, V., Todaro, M., Liotta, L., Margiotta, S., Manzo, T., Leto, G., 2005. Effect of propylene glycol on pre- and postpartum performance by dairy ewes. *Small Rumin Res*. 58, 107-114.
- Church, CD. *El rumiante: Fisiología digestiva y nutrición*. Zaragoza: Acribia; 1993, 47-68.
- Da Silva, S., Cal-Pereyra, LG., Benech, A., Acosta-Dibarrat, J., Martín, MJ., Abreu, MC., Perini, S., González-Montaña, JR.. Evaluation of a fibrate, specific stimulant of PPAR $\alpha$ , as a therapeutic alternative to the clinic ovine pregnancy toxemia. *J Vet Pharmacol Ther*. Aceptado, en prensa.
- Del Valle, J., Wittwer, F., Hervé, M., 1983. Estudio de los perfiles metabólicos durante los periodos de gestación y lactancia en ovinos Romney. *Arch Med Vet*. 15, 65-72.
- Doré, V., Dubuc, J., Bélanger, AM., Buczinski, S., 2013. Short communication: Evaluation of the accuracy of an electronic on-farm test to quantify blood  $\beta$ -hydroxybutyrate concentration in dairy goats. *J Dairy Sci*. 96, 4505-4507.

- Duehlmeier, R., Fluegge, I., Schwert, B., Parvizi, N., Ganter, M., 2011. Metabolic adaptations to pregnancy and lactation in German Blackheaded Mutton and Finn sheep ewes with different susceptibilities to pregnancy toxemia. *Small Rumin Res.* 96, 178-184.
- Duehlmeier, R., Noldt, S., Ganter, M., 2013. Pancreatic insulin release and peripheral insulin sensitivity in German black headed mutton and Finish Landrace ewes: evaluation of the role of insulin resistance in the susceptibility to ovine pregnancy toxemia. *Domest Anim Endocrinol.* 44, 213-221.
- Duffield, T., 2000. Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. *Vet Clin North Am. Food Anim Pract.* 16, 231-253.
- East, NE., 1983. Pregnancy toxemia, abortions, and periparturient diseases. *Vet Clin North Am. Large Anim Pract.* 5, 601-618.
- Egan, DA., Cuill, TO., Murrin, MP., 1973. Experimental pregnancy toxemia of ewes. *Irish Vet J.* 27, 111-115.
- El-Hamamsy, HT., El-Neweehy, TK., Abdou, OM., Kubesy, AA., 1990. Clinical significance of oesophageal groove vasopressin induced-closure. II. A new concept in the oral glucose treatment of pregnancy toxemia in ewes. *Vet Med J Giza.* 38, 373-384.
- Emery, RS., Brown, RE., Black, AL., 1967. Metabolism of DL-1, 2-propanediol-2-14C in a lactating cow. *J Nutr.* 92(3), 348-356.
- Filipović, N., Stojević, Z., Mašek, T., Mikulec, Ž, Prvanović, N., 2011. Relationship between fructosamine with serum protein, albumin and glucose concentrations in dairy ewes. *Small Rumin Res.* 96, 46-48.
- Firat, A., Özpınar, A., 2002. Metabolic profile of pre-pregnancy, pregnancy and early lactation in multiple lambing Sakiz ewes 1. Changes in plasma glucose, 3-hydroxybutyrate and cortisol levels. *Ann Nutr Metab.* 46, 57-61.
- Ford, EJH., 1988. Toxemia de gestación, En: Martin, WB. (ed.), *Enfermedades de la oveja*, 1 ed. Acribia, Zaragoza. 159-164.
- Ford, EJH., Evans, J., 1986. The effect of triamcinolone on glucose metabolism in ketotic sheep. *J Agric Sci.* 106, 337-340.
- Ford, EJH., Evans, J., Robinson, I., 1990. Cortisol in pregnancy toxemia of sheep. *Br Vet J.* 146, 539-542.
- Fox, FH., 1971. Clinical diagnosis and treatment of ketosis. *J Dairy Sci.* 54, 974-982.
- 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, 198-212.
- González-Montaña, JR., Alonso Diez, AJ., López Méndez, S., Cal Pereyra, L., Prieto Montaña, F., 2001. Pregnancy toxemia in sheep: treatment with oral glucose administration. Preliminary study. IX International Congress of Mediterranean Federation for Health and Production of Ruminants (FeMeSPRum), León, Spain, 336-341.
- González-Montaña, JR., Martín, MJ., Benech, A., Alonso, ME., Alonso, AJ., Cal-Pereyra, LG., 2014. Handling the gastric groove closure in adult sheep using lysine-vasopressin. *Small Rumin Res.* 121, 418-424.
- González Montaña JR. Dismetabolismos energéticos en ovejas de alta producción: profilaxis y tratamientos. Tesis Doctoral. Universidad de León España, 1992. ISBN: 84-7719-353-3.
- González-Montaña, JR., Rejas-López, J., 1995. Toxemia de la gestación. *Medicina Veterinaria.* 12 (9), 513-522.
- Harmeyer, J., Schlumbohm, C., 2006. Pregnancy impairs ketone body disposal in late gestating ewes: Implications for onset of pregnancy toxemia. *Res Vet Sci.* 81, 254-264.
- Hazzard, TC., Russell, AM., 1968. Treatment of pregnancy toxemia in sheep. *Vet Rec.* 82, 359-360.
- Heitzman, RJ., Herriman, ID., Austin, AR., 1977. The response of sheep with pregnancy toxemia to trenbolone acetate. *Vet Rec.* 100, 317-318.
- Henze, P., Bickhardt, K., Fuhrmann, H., 1994. The contributions of the hormones insulin, cortisol, somatotropin and total estrogen to the pathogenesis of sheep ketosis. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 101, 61-65.
- Henze, P., Bickhardt, K., Fuhrmann, H., Sallmann, HP., 1998. Spontaneous pregnancy toxemia (ketosis) in sheep and the role of insulin. *J Vet Med, A.* 45, 255-266.
- Herd, TH., Emery, RS., 1992. Therapy of diseases of ruminant intermediary metabolism. *Vet Clin North Am. Food Anim Pract.* 8, 91-106.
- Hoffman, WH., Burek, CL., Waller, JL., Fisher, LE., Khichi, M., Mellick, LB., 2003. Cytokine response to diabetic ketoacidosis and its treatment. *Clinical Immunology.* 108, 175-181.
- Horvath, Z., Kajtar, J., Gaal, T., 1981. The treatment of liver disease in cattle and sheep with Bykahepar. *Tierarztl Umsch.* 36, 276.
- Hunt, ER., 1976. Treatment of pregnancy toxemia in ewes by induction of parturition. *Aust Vet J.* 52, 338-339.
- Ingoldby, L., Jackson, P., 2001. Induction of parturition in sheep. *In Pract.* 23, 228-231.

- Jain, SK., McVie, R., Bocchini, JA., 2006. Hyperketonemia (ketosis), oxidative stress and type 1 diabetes. *Pathophysiology*. 13, 163-170.
- Jyothi, K., Sudhakara Reddy, B., Pridhvidhar Reddy, YV., Rao, KP., Sivajothi, S., Ganesan, A., 2014. Pregnancy toxemia associated with dystocia in a Nellore Brown Ewe. *Adv Appl Sci Res*. 5, 325-327.
- Kabakci, N., Yarim, G., Yarim, M., Duru, O., Yagci, BB., Kisa, U., 2003. Pathological, clinical and biochemical investigation of naturally occurring pregnancy toxemia of sheep. *Acta Veterinaria*. 53, 161-169.
- Kaneko, JJ., 1997. Carbohydrate metabolism and its diseases, En: Kaneko, JJ., Harvey, JW., Bruss, ML., (eds.), *Clinical biochemistry of domestic animals*, 5 ed. Academic Press, San Diego, USA, 45-81.
- Karagiannis, I., Panousis, N., Kiossis, E., Tsakmakidis, I., Lafi, S., Arsenos, G., Boscós, C., Brozos, C., 2014. Associations of pre-lambing body condition score and serum  $\beta$ -hydroxybutyric acid and non-esterified fatty acids concentrations with periparturient health of Chios dairy ewes. *Small Rumin Res*. 120, 164-173.
- Kastelic, JP., Cook, RB., McMahon, LR., McAllister, TA., McClelland, LA., Cheng, KJ., 1996. Induction of parturition in ewes with dexamethasone or dexamethasone and cloprostenol. *Can Vet J*. 37, 101-102.
- Keller-Wood, M., Wood, CE., 1991. Does the ovine placenta secrete ACTH under normoxic or hypoxic conditions? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 260, 389-395.
- Koenig, MV., Contreras, PA., 1984. Alteraciones del metabolismo energético en rumiantes y sus principales manifestaciones clínicas. *Arch Med Vet*. 16, 7-13.
- Kronfeld, DS., 1972. Ketosis in pregnant sheep and lactating cows. A review. *Aust Vet J*. 48, 680-687.
- Kupczynski, R., Cupok, A., 2007. Sensitivity and specificity of various tests determining beta-hydroxybutyrate acid in diagnosis of ketosis in cows. *Electronic Journal of Polish Agricultural Universities. Series Veterinary Medicine*. 3, 1-15.
- Lima, MS., Pascoal, RA., Stilwell, GT., 2012. Glycaemia as a sign of the viability of the foetuses in the last days of gestation in dairy goats with pregnancy toxemia. *Irish Vet J*. 65.
- Marteniuk, JV., Herdt, TH., 1988. Pregnancy toxemia and ketosis of ewes and does. *Vet Clin North Am. Food Anim Pract*. 4, 307-315.
- Martin, WB., Aitken, ID., 2002. *Enfermedades de la oveja*, 2ª ed. Acribia, Zaragoza, España.
- Mavrogianni, VS., Brozos, C., 2008. Reflections on the causes and the diagnosis of peri-parturient losses of ewes. *Small Rumin Res*. 76, 77-82.
- Morgante, M., 2004. Digestive disturbances and metabolic-nutritional disorders, En: Pulina, G., Bencini, R. (eds.), *Dairy Sheep Nutrition*. CAB International, Oxfordshire, UK. 165-191.
- Ortolani, EL., Benesi, FJ., 1989. Ocorrência de toxemia da prenhez em cabras (*Capra hircus*, L) e ovelhas (*Ovis aries*, L) criadas no Estado de São Paulo, Brasil. *Rev Fac Med Zootec Univ S Paulo*. 26, 229-234.
- Panousis, N., Brozos, C., Karagiannis, I., Giadinis, ND., Lafi, S., Kritsepi-Konstantinou, M., 2012b. Evaluation of Precision Xceed® meter for on-site monitoring of blood  $\beta$ -hydroxybutyric acid and glucose concentrations in dairy sheep. *Res Vet Sci*. 93, 435-439.
- Prieto, F., 1994. Toxemia de la gestación, En: López Sebastián, A. (ed.), *Ovis, Tratado De Patología Y Producción Ovina*. Luzán 5, Madrid, Spain. 63-72.
- Radostits, OM., Gay, CC., Hinchcliff, KW., Constable, PD., 2007. *Veterinary Medicine: A Textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*, 10 ed. WB Saunders Ltd., Philadelphia: USA, 2065 pp.
- Ramin, AG., Asri, S., Majdani, R., 2005. Correlations among serum glucose, beta-hydroxybutyrate and urea concentrations in non-pregnant ewes. *Small Rumin Res*. 57, 265-269.
- Raofi, A., Jafarian, M., Safi, S., Vatankhah, M., 2013. Fluctuations in energy-related metabolites during the peri-parturition period in Lori-Bakhtiari ewes. *Small Rumin Res*. 109, 64-68.
- Rawlings, NC., Howell, WE., 1988. The use of estradiol benzoate to manage lambing period in ewes bred at synchronized estrus. *J Anim Sci*. 66, 851-854.
- Ricke, SC., Berger, LL., Van der Aar, PJ., Fahey, GC., 1984. Effects of lasalocid and monensin on nutrient digestion, metabolism and rumen characteristics of sheep. *J Anim Sci*. 58, 194-202.
- Rook, JS., 2000. Pregnancy toxemia of ewes, does, and beef cows. *Vet Clin North Am. Food Anim Pract*. 16, 293-317.
- Roubies, N., Polizopoulou, Z., Minas, A., Papasteriades, A., 2003. A pre-and postpartum study of selected biochemical parameters in ewes for the early detection of pregnancy toxemia. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*. 54, 11-20.
- Russel, A., 1984. Body condition scoring of sheep. In *Pract* 6, 91-93.
- Sargison, ND., 2007. Pregnancy toxemia, En: Aitken, I.D. (ed.), *Diseases of Sheep*, 4 ed. Blackwell Publishing, Oxford, UK, 359-362.
- Sargison, ND., Scott, PR., Penny, C.D., Pirie, RS., Kelly, JM., 1994. Plasma enzymes and metabolites as potential prognostic indexes of ovine pregnancy toxemia. A preliminary study. *Br Vet J* 150, 271-277.

- Sauvant, D., Morand-Fehr, P., 1978. Facteurs de variation du risque de toxémie de gestation et de cétose chez la chèvre laitière. *Point Vet* 7, 77-83.
- Scott, P., 1995. Differential diagnosis of common metabolic disorders of sheep. *In Practice* 17, 266-269.
- Scott, PR., Sargison, N.D., Penny, C.D., 1998. Evaluation of recombinant bovine somatotropin in the treatment of ovine pregnancy toxæmia. *Vet J* 155, 197-199.
- Scott, PR., Sargison, ND., Penny, CD., Pirie, RS., Kelly, JM., 1995a. Cerebrospinal fluid and plasma glucose concentrations of ovine pregnancy toxæmia cases, inappetent ewes and normal ewes during late gestation. *Br Vet J* 151, 39-44.
- Scott, PR., Sargison, ND., Penny, CD., Strachan, WD., 1995b. Aqueous humour and cerebrospinal fluid collected at necropsy as indicators of ante mortem serum 3-OH butyrate concentration in pregnant sheep. *Br Vet J* 151, 459-461.
- Scott, PR., Woodman, MP., 1993. An outbreak of pregnancy toxæmia in a flock of Scottish blackface sheep. *Vet Rec* 133, 597-598.
- Schlumbohm, C., Harmeyer, J., 2008. Twin-pregnancy increases susceptibility of ewes to hypoglycaemic stress and pregnancy toxæmia. *Res Vet Sci* 84, 286-299.
- Schlumbohm, C., Harmeyer, J., 2004. Hyperketonemia impairs glucose metabolism in pregnant and nonpregnant ewes. *J Dairy Sci* 87, 350-358.
- Schlumbohm, C., Harmeyer, J., 2003. Hypocalcemia reduces endogenous glucose production in hyperketonemic sheep. *J Dairy Sci* 86, 1953-1962.
- Shetaewi, MM., Daghsh, HA., 1994. Effects of pregnancy and lactation on some biochemical components in the blood of Egyptian coarse-wool ewes. *Assiut Vet Med J* 30, 64-73.
- Sienra, R., Bonino, J., Larregui, V., Echeguía, M., 1984. Toxemia de la preñez II. Inducción experimental y respuesta a la terapia con glicerol-propilenglicol. *Veterinaria* 20, 78-83.
- Sigurdsson, H., 1988a. 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, 417-423.
- Sigurdsson, H., 1988b. The effects of pregnancy and feeding on the insulin and glucose concentrations in blood of ewes in late pregnancy. *Acta Vet Scand* 29, 401-405.
- Sigurdsson, H., 1988c. Susceptibility to pregnancy disease in ewes and its relation to gestational diabetes. *Acta Vet Scand* 29, 407-414.
- Silva, J., Ruiz Moreno, M., Rodriguez, E., 1997. Determinación de cuerpos cetónicos en orina como método de diagnóstico precoz para la prevención de la toxemia de la gestación en ovejas. *Avances en Ciencias Veterinarias*. 12, 85-89.
- Sorondo, M., Cirio, A., 2011. Evaluation of the serum fructosamine test to monitor plasma glucose concentration in the late-pregnant sheep. *Anim Prod Sci*. 51, 662-666.
- Takarkhede, RC., Gondane, VS., Kolte, AY., Rekhate, DH., 1999. Biochemical profile during different phases of reproduction in ewes in comparison to rams. *Indian Vet J*. 76, 205-207.
- Tharwat, M., Al-Sobayil, F., 2014. Cord and jugular blood acid-base and electrolyte status and haematobiochemical profiles in goats with naturally occurring pregnancy toxæmia. *Small Rumin Res*. 117, 73-77.
- Van Saun, RJ., 2000. Pregnancy toxemia in a flock of sheep. *J Am Vet Med Assoc*. 217, 1536-1539.
- Vihan, VS., Rai, P., 1985. Experimental pregnancy toxæmia in sheep and goats. *Indian Vet J*. 62, 958-963.
- Voyvoda, H., Erdogan, H., 2010. Use of a hand-held meter for detecting subclinical ketosis in dairy cows. *Res Vet Sci*. 89, 344-351.
- Wastney, ME., Wolff, E., Bickerstaffe, R., Ramberg, F., Berman, M., 1983a. Kinetics of glucose metabolism in sheep. *Aust J Biol Sci*. 36, 463-474.
- Wastney, ME., Wolff, JE., Bickerstaffe, R., 1983b. Glucose turnover and hepatocyte glucose production of starved and toxæmic pregnant sheep. *Aust J Biol Sci*. 36, 271-284.
- West, HJ., 1996. Maternal undernutrition during late pregnancy in sheep. Its relationship to maternal condition, gestation length, hepatic physiology and glucose metabolism. *Br J Nutr*. 75, 593-605.
- Wierda, A., Verhoeff, J., van Dijk, S., Dorresteyn, J., Wensing, T., 1985. Effects of trenbolone acetate and propylene glycol on pregnancy toxæmia in ewes. *Vet Rec*. 116, 284-287.
- Yarim, G.F., Ciftci, G., 2009. Serum protein pattern in ewe with pregnancy toxemia. *Vet Res Commun*. 33, 431-438.
- Zamir, S., Rozov, A., Gootwine, E., 2009. Treatment of pregnancy toxæmia in sheep with flunixin meglumine. *Vet Rec*. 165, 265-266.





**V. SURCO RETICULAR.**  
**REVISIÓN ANATOMOFISIOLÓGICA, SU MANIPULACIÓN Y**  
**APLICACIONES EN VETERINARIA.**



---

# El surco reticular. Revisión anatomofisiológica, su manipulación y aplicaciones en veterinaria.

La presente revisión bibliográfica se ha dividido en dos partes. En primer lugar se hace un breve repaso de algunos aspectos anatómicos y fisiológicos del surco reticular en rumiantes, estructurado en distintos capítulos para hacer más comprensible y clara la lectura. Además de las técnicas empleadas para estudiar el funcionamiento del reflejo de cierre del surco reticular, bien mediante métodos directos o indirectos.

En la segunda parte nos centramos principalmente en aquellos aspectos que pueden estimular o inhibir el reflejo del surco reticular y las técnicas de manipulación de este reflejo, así como sus posibles aplicaciones en veterinaria.

## RESUMEN.

*El cierre del surco reticular en rumiantes es un mecanismo primario y prácticamente exclusivo de los animales lactantes, que permite el paso del alimento desde el orificio del cardias hasta el abomaso, evitando así las fermentaciones indeseadas de rumen y retículo.*

*En esta revisión describimos algunos aspectos anatómicos y fisiológicos del surco reticular de los rumiantes, teniendo en cuenta su desarrollo embriológico y postnatal, su localización topográfica, su estructura, inervación, riego sanguíneo e histología. Asimismo describimos las técnicas empleadas para estudiar su funcionamiento, tanto los métodos directos como los indirectos.*

*Finalmente nos centramos en las técnicas de manipulación del reflejo de cierre del surco reticular y sus aplicaciones en veterinaria, tanto su estimulación como su inhibición, ya que poder controlar este reflejo resulta de gran interés en la administración oral de diversos medicamentos, en el tratamiento de algunas patologías, así como en un mejor aprovechamiento de ciertos alimentos.*

## ABSTRACT.

*Reticular groove closure in ruminants is a primary mechanism, almost exclusive of lactating animals, which make the passage of food from the cardia to the abomasum possible, thus avoiding unwanted fermentations in rumen and reticulum.*

*In this review we describe some anatomical and physiological aspects of the reticular groove, given its embryonic and postnatal development, its topographic location, structure, innervation, blood circulation and histology. Also describing the techniques used to study its functioning, both direct and indirect methods.*

*Finally we concentrate on handling techniques to manipulate reflex closing of reticular groove and its veterinary applications, in both the stimulation and inhibition, since the possibility to control this reflex is of great interest in the oral administration of various drugs, the treatment of certain diseases, as well as a better utilization of some types of food.*

## 1. Introducción.

El surco gástrico es una estructura anatómica, a modo de canal, que se encuentra en el estómago policavitario de los rumiantes. Se extiende desde el orificio del cardias hasta casi el píloro, a través de la curvatura menor del retículo y del omaso y abomaso. Se divide en tres segmentos: surco reticular (*Sulcus reticuli*), surco omasal (*Sulcus omasi*) y surco abomasal (*Sulcus abomasi*) (Sandoval, 1975; Climent y Bascuas, 1989). Si bien algunos autores contemplan solamente dos estructuras: el surco reticular y el surco omasal, abarcando desde el cardias hasta el orificio omaso-abomasal.

Se han propuesto diversas denominaciones para esta estructura, tales como gotera reticular, surco o canal gástrico, surco reticular, canal esofágico o canaladura esofágica. En los países de habla hispana es común usar la denominación de gotera esofágica, por su continuidad con el esófago, aunque según algunos autores tales como Hofmann (1988), este término no debería ser utilizado. La nomenclatura anatómica representada por la *Nomina Anatómica Veterinaria* (2012) incluye el término latino "*Sulcus reticuli*", que en castellano se corresponde con la traducción de **surco reticular**, por lo que utilizaremos indistintamente ambas denominaciones.

El funcionamiento del surco reticular supone un mecanismo primario y prácticamente exclusivo de los animales lactantes, que proporciona a los rumiantes la posibilidad de una gradual metamorfosis de monocavitarios a policavitarios. Cuando es estimulada, sus músculos se contraen adoptando una estructura cerrada que forma un conducto a lo largo de la pared del retículo que une el esófago (cardias) con el orificio retículo-omasal (Titchen y Newhook, 1975). El orificio retículo-omasal permanecerá abierto permitiendo el paso caudal de la leche (Newhook y Titchen, 1972; Reid y Titchen, 1988), lo que resulta de gran interés en el animal lactante, ya que permite que el calostro y la leche pasen directamente al abomaso, sin caer en el retículo y rumen, evitando con ello que se produzcan fermentaciones anómalas. En las primeras horas de vida del animal, este potente reflejo permitirá que las inmunoglobulinas del calostro pasen al duodeno, donde serán rápidamente absorbidas gracias a la gran permeabilidad de su mucosa, desarrollando la inmunidad pasiva que protegerá al animal de los microorganismos patógenos que llegan a su

tracto digestivo. Además el alto valor energético del calostro aportará suficiente energía al animal para combatir las posibles hipotermias, y dado que posee un elevado contenido en magnesio, con acción laxante, ayudará al neonato a expulsar el meconio y facilitar el inicio del tránsito intestinal (Ruckebusch, 1991; Arruebo, 1996). La actividad del surco reticular disminuye tras el destete y a medida que avanza la edad del animal, aunque puede desencadenarse bajo determinadas condiciones en el animal adulto (Kolb, 1979; Sacristan et al, 1993; Arruebo, 1996).

## 2. Recuerdo anatómico.

### 2.1. Embriología

El estómago policavitario de los rumiantes muestra el máximo desarrollo evolutivo de todas las especies de mamíferos (Pochón, 2002). Deriva de una dilatación fusiforme del intestino primitivo medio del embrión, denominado estómago primitivo. De su curvatura menor deriva el surco reticular, omasal y abomasal. Por el contrario de la curvatura mayor derivan el rumen, retículo y curvatura mayor del abomaso (Climent y Bascuas, 1989).

No está claro si el esófago interviene en la formación del estómago de los rumiantes, así para Climent y Bascuas (1989) no existe esta intervención, sin embargo para Mutoh y Wakuri (1988) el esófago sí participa en la organogénesis de los proventriculos ovinos. Scholz (1995) considera que los labios derecho e izquierdo provienen de emanaciones musculares de fibra larga procedentes del esófago (estrato longitudinal) y del retículo (estrato transversal). La similitud entre las glándulas presentes en el surco reticular de la oveja, las glándulas esofágicas bovinas y las glándulas de la base del omaso de las cabras sugiere que el área del surco reticular que contiene estas glándulas, el labio izquierdo y orificio retículo-omasal, pueden proceder del esófago (Mutoh y Wakuri, 1988).

Al examinar el embrión de los rumiantes se observa que la diferenciación del surco reticular es más precoz en la oveja y cabra que en el ganado bovino, visualizándose en este último a las ocho semanas del desarrollo embrionario (Warner, 1958). Molinari y Jorquera (1988) afirman que la aparición del surco en los fetos de los rumiantes es simultánea a la diferenciación de los esbozos del rumen y retículo. Según esto, las rotaciones que van a experimentar estos esbozos

afectarán al surco reticular, pasando de una posición paralela al eje fetal en la pared reticular derecha a tomar una dirección vertical. Así forma un ángulo de 50° con el eje principal, siendo finalmente una estructura en disposición espiral de 180°. En general durante el inicio del crecimiento fetal el desarrollo de los proventriculos es mayor que el del abomaso, pero sin embargo al aproximarse el momento del nacimiento el abomaso aparece bien desarrollado y es altamente funcional (Short, 1964).

## 2.2. Desarrollo posnatal

Tras el nacimiento, el desarrollo de los proventriculos depende de la alimentación del animal. Al inicio de la vida del rumiante el tamaño del abomaso es algo mayor que el conjunto de los proventriculos, posteriormente, cuando la alimentación comienza a ser sólida, éste aumenta rápidamente de tamaño. Podemos dividir este desarrollo en tres estadios (Ruckebusch et al, 1991; Arruebo, 1996):

- Desde el nacimiento hasta la 3ª semana de vida. El animal se considera como un “no-rumiante” ya que su alimentación es exclusivamente láctea. La glucemia es alta debido a la absorción de los nutrientes (glucosa) en intestino, y por ello el metabolismo de los carbohidratos es el típico de un “no-rumiante”.
- Entre las 3 y 8 semanas de vida se considera un periodo de transición. El animal ingiere ya pequeñas cantidades de alimentos sólidos. Disminuyen los valores de glucemia y aumenta la concentración plasmática de ácidos grasos volátiles, con niveles similares a los del animal adulto.
- A partir de las 8 semanas de vida se le puede considerar como un “verdadero rumiante”. Esto no se produce en aquellos casos en los que el animal continúa con una alimentación exclusivamente láctea, en cuyo caso los proventriculos seguirán siendo rudimentarios hasta las 14 o 15 semanas de vida (Figura 1).

## 2.3. Localización topográfica

El surco reticular se localiza en el centro del área formada por dos líneas imaginarias. Una de ellas es vertical y va desde la octava vértebra torácica a la articulación costocondral de la séptima costilla izquierda. La otra es una línea

horizontal que une el tercio medio de la séptima costilla izquierda y la séptima costilla derecha. Su extremo craneal comienza a nivel del hiato esofágico, inmediatamente caudal al diafragma y cranealmente al pliegue ruminoreticular. Su extremo terminal se ubica en el orificio retículo-omasal. Lateralmente se localiza entre la séptima y novena costilla izquierda y desde el interior del rumen está en contacto con el contenido ruminoreticular (Pochón, 2002).

## 2.4. Estructura

El surco gástrico consta de tres partes. La primera de ellas es el “surco del retículo o surco reticular”, que está formada por dos pliegues o relieves musculares longitudinales denominados labios izquierdo y derecho, y un fondo del surco reticular. Se prolonga desde el cardias, desciende en espiral por la curvatura menor del retículo (pared derecha) en dirección caudal y hacia la izquierda, sigue dextrocranealmente hacia el orificio retículo-omasal invirtiéndose a su vez la posición de ambos labios. El labio derecho describe un giro alrededor del izquierdo en el sentido de las agujas del reloj, para volver de nuevo a su posición inicial a la derecha, adoptando las fibras musculares forma de tirabuzón (Sandoval, 1975; Kolb, 1979; Climent y Bascuas, 1989).

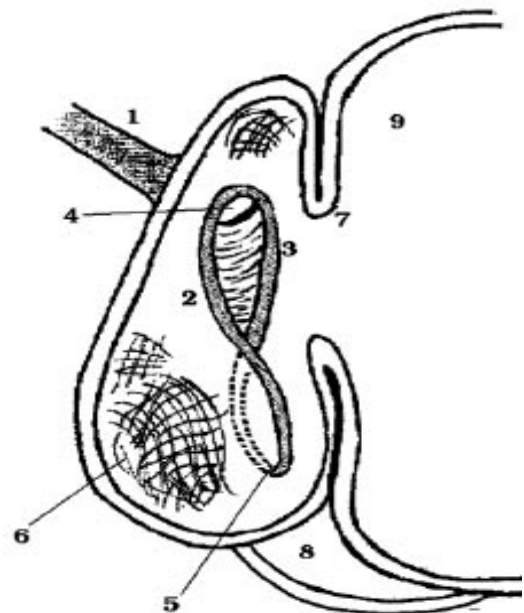


Figura 1. Surco reticular. 1: esófago, 2: labio izquierdo, 3: labio derecho, 4: cardias, 5: orificio retículo-omasal, 6: fondo del retículo, 7: pliegue ruminoreticular, 8: abomaso, 9: rumen (Pochón, 2002).

---

Algunas especies de rumiantes, como las llamas y los camellos, poseen solamente un labio (Bergman y Duker, 1926).

Desde el orificio retículo-omasal al omaso-abomasal se diferencia la porción media del surco gástrico denominado “surco del omaso”. Discurre por el espacio libre de la curvatura menor del omaso. Este surco se interrumpe por un repliegue transversal (pilar del omaso) formado por la convergencia de fibras musculares circulares que refuerzan el orificio omaso-abomasal. Hasta este pilar se prolongan desde el abomaso “los velos del abomaso” o repliegues mucosos de transición. En bóvidos éstos están tapizados por mucosa tegumentaria del omaso, mientras que en la oveja, tanto la cara omasal como la abomasal de los velos es totalmente glandular (Sandoval, 1975).

La última porción del surco gástrico es el “surco abomasal”, que discurre a lo largo de la curvatura menor del abomaso, desprovisto de pliegues y terminando en la parte pilórica (Sandoval, 1975).

### 2.5. Inervación del surco gástrico

El mecanismo de control del surco reticular no está totalmente claro, se cree que puede ser debido a la interacción entre un control central y un control local (Newhook y Titchen, 1972; Titchen, 1976; Reid y Titchen, 1988). El control central de su motilidad se produce a través del nervio vago (Titchen, 1976). El control local puede ser atribuido al plexo mientérico, sin embargo la función de este plexo es poco conocida en esta parte del tracto gastrointestinal (Denac et al, 1990).

En general la inervación corre a cargo del sistema parasimpático o extrínseco y del simpático o intrínseco. El sistema parasimpático, inervación eferente del estómago, está formado por los troncos vagales dorsal y ventral, que acompañan al esófago a través del hiato (Pochón, 2002) y que discurren por los surcos y curvaturas gástricas. El tronco vagal dorsal se distribuye por la cara visceral del estómago emitiendo diez ramificaciones, una de las cuales va a inervar el labio derecho del surco reticular. El tronco vagal ventral emite siete ramas en la cara parietal, concentrándose alguna de ellas en el labio izquierdo. Esta vía eferente posee efectos excitomotores sobre el surco reticular e inhibidores sobre la motilidad del complejo ruminoretículo (Pochón, 2002).

La vía aferente es trigeminal, cuyos estímulos serían la albúmina, la glucosa y los minerales de la leche, el cobre en los óvidos y el sodio en los bóvidos reforzado por aferencias corticales y por el efecto que se produce en la succión (Duncan, 1953; Riek, 1954; Comline y Titchen, 1961). Los troncos del nervio vago constan de fibras aferentes viscerosensitivas y motoras, que van a intervenir en los reflejos gástricos a través de centros medulares, que a su vez están influenciados por la corteza cerebral e hipotálamo (Sandoval, 1975). Schenk-Saber et al (1985) han demostrado que en ovejas y cabras adultas existen terminaciones nerviosas aferentes altamente desarrolladas en la mucosa reticular, próximas al labio izquierdo del surco reticular. Estas terminaciones en forma de bastón, botón o cabeza de flecha, son receptores muy importantes en la regulación del paso de alimentos y en la ingestión de los mismos.

Se han encontrado diversos péptidos biológicamente activos entre los que cabe citar al péptido intestinal vasoactivo (VIP) en neuronas del tracto digestivo de rumiantes recién nacidos y adultos. Se cree que el VIP juega un papel importante en la mediación de la relajación no adrenérgica y no colinérgica del orificio retículo-omasal y del abomaso durante el acto de mamar (Newhook y Titchen, 1972; Reid et al, 1988). Esto se acompaña de un incremento en la concentración de VIP en la sangre venosa gástrica e intestinal (Reid et al, 1985; Reid et al, 1988). Reid et al (1988) comprobaron que la infusión arterial de VIP produce una relajación del orificio retículo-omasal y del omaso-abomasal similar a la producida durante el acto de mamar (Pochón, 2002).

### 2.6. Riego sanguíneo

El riego sanguíneo del estómago de los rumiantes procede de la arteria celiaca que se divide en seis ramificaciones principales. La irrigación del surco gástrico corre a cargo de las arterias gastroepiploica izquierda, reticular accesoria y ramas reticulares de la arteria reticular (procedente de la arteria ruminal izquierda). De ella parten las arterias dorsal y ventral del surco reticular, que irrigan los dos labios del surco reticular. Las venas discurren paralelas a las arterias y desembocan en la vena porta. La vena esplénica, importante rama de la vena porta, asegura el drenaje del surco reticular (Pochón, 2002).

---

Los vasos sanguíneos van acompañados de las cadenas de nódulos linfáticos ruminales derechos, izquierdos y craneales, que en ocasiones pueden faltar. Los linfáticos auxiliares son nódulos linfáticos reticulares situados por encima del fondo; también existen nódulos omasales (Pochón, 2002).

### 2.7. Histología

Según Pochón (2002) la constitución estructural de las paredes del surco reticular comprende 4 capas:

- Túnica serosa, compuesta por tejido conjuntivo (fibras colágenas y elásticas) y recubierta por mesotelio.
- Capa muscular de origen mixto (liso y estriado). En los labios del surco el músculo es liso, con sus fibras dispuestas en sentido longitudinal (Dellman y Brown, 1982). En el suelo existen dos capas de tejido muscular: la capa externa formada por fibras lisas y estriadas en disposición longitudinal y la capa interna que solamente se compone de músculo liso y sus fibras se disponen perpendicularmente al eje longitudinal del surco. Entre ambas capas se sitúa el plexo mientérico (Dellman y Brown, 1982; Arruebo, 1996).
- Túnica submucosa, constituida por tejido conjuntivo (fibras colágenas y elásticas), donde se aloja el plexo submucoso (Arruebo, 1996).
- Capa mucosa, compuesta por el epitelio escamoso estratificado, la capa muscular de la mucosa y la lámina propia. Posee pliegues longitudinales en los labios, siendo este epitelio de color más oscuro y con pliegues. Cerca del orificio retículo-omasal encontramos papilas gruesas, cónicas con epitelio cornificado, ligeramente curvadas, e inclusive torcidas desde la base, llamadas papilas unguiculiformes (Pochón, 2002).

Está demostrada la existencia de glándulas de tipo mucoso, sobre todo en adultos y de tipo seroso y mixto en prerrumiantes.

### 3. Fisiología del surco reticular.

Los rumiantes comienzan su vida de forma similar a los animales monocavitarios en todo aquello referido a la digestión, absorción y metabolismo de los principales nutrientes. Así el cierre del surco y la dilatación simultánea del orificio retículo-omasal y del canal omasal en el prerrumiante forma un conducto que permite que la bebida consumida pase directamente al abomaso, evitando su penetración en el ruminoretículo (Nicholson y Belkhiri, 1991), lugar donde se producen los procesos de coagulación de la caseína por la acción del cuajo. El tránsito del contenido abomasal, en un primer momento líquido y que posteriormente se consolida, se enlentece de manera que permite la acción de las enzimas pepsina y lipasa para reducir las proteínas y los lípidos a una forma más adecuada a la digestión intestinal (Scholz, 1995; Pochón, 2002). Las alteraciones en la función del surco reticular hacen que gran cantidad de leche caiga en una cavidad ruminal aún inmadura, lo que causará importantes disturbios digestivos a corto y/o largo plazo (Scholz, 1995).

La motilidad del surco reticular se inicia por la contracción de las fibras lisas y estriadas de su capa muscular mediante dos movimientos. El primero de ellos, de acortamiento, se produce al unirse los labios derecho e izquierdo, permitiendo el paso directo del 30 al 40 % del volumen del líquido hacia el abomaso. El cierre se completa con un movimiento de inversión con giro alrededor del eje que discurre por la longitudinal del labio derecho, permitiendo el paso del 75 al 90 % del líquido ingerido al abomaso. El reflejo del surco reticular también actúa sobre otros órganos, acompañándose de inhibición transitoria de las contracciones retículo-ruminales durante la acción de mamar (Comline y Titchen, 1951; Ruckebusch, 1993), dilatación del orificio retículo-omasal, apertura del canal omasal y distensión del abomaso (Titchen y Newhook, 1975, Pochón, 2002).

La respuesta inhibitoria sobre la motilidad de los proventriculos, debida a la acción de mamar, tiene dos fases, la fase cefálica, consecuencia del ansia por mamar, que influye sobre la intensidad de las contracciones de los proventriculos (inotrópica) y la llamada fase abomasal, dependiente del grado de distensión del abomaso, que afecta a la frecuencia de las contracciones (de naturaleza cronotrópica) (Kay y Ruckebusch, 1971).

---

El cierre del surco reticular asociado a la inhibición de las contracciones retículo-ruminales fue descrito por primera vez en una vaca adulta al lamer sal (Schalk y Amadon, 1928; Ruckebusch, 1993).

Encinas et al (1996) describen la motilidad espontánea del músculo liso del fondo del surco reticular en la vaca. Observaron que había dos tipos de contracciones, unas de alta tensión y otras con intensidad menor y que son distintas en animales jóvenes y en animales adultos.

Denac et al (1990) estudiaron el efecto del péptido intestinal vasoactivo (VIP) en fibras musculares obtenidas del surco reticular, orificio retículo-omasal y canal omasal de terneros y vacas adultas, incubadas en una solución orgánica. La actividad mecánica muscular era cuantificada mediante transductores isométricos e isotónicos. Observaron que se producía una relajación de las fibras musculares longitudinales y circulares del surco reticular, siendo el efecto menor en las vacas adultas, posiblemente por una involución de los receptores específicos del VIP en la musculatura del surco reticular. También se produce una relajación muscular del orificio retículo-omasal y de las fibras longitudinales y circulares del canal omasal del ternero, siendo estas últimas menos sensibles al VIP que las del surco reticular. Concluyeron finalmente que el VIP juega un papel importante en el funcionamiento del surco reticular sobre todo en el ternero lactante, como un transmisor inhibitorio no adrenérgico y no colinérgico.

El desencadenamiento del reflejo de cierre del surco reticular puede producirse por estímulos centrales o periféricos (Arruebo, 1996). El reflejo se inicia por la acción de mamar, de beber, por estímulos producidos por la vista del biberón o de los preparativos de la comida. No parece estar afectado por el tipo de líquido (agua, leche entera, leche desnatada o suero de leche), ni por la temperatura de la leche, ni por la postura adoptada durante la succión (Flipot et al, 1972; Kolb, 1979; Arruebo, 1996). El reflejo procede exclusivamente del abomaso (Flipot et al, 1972; Kolb, 1979; Arruebo, 1996). Contrariamente Pochón (2002) destaca que la temperatura de los líquidos ingeridos juega un papel importante en el reflejo de cierre del surco reticular, siendo la respuesta más efectiva cuando el líquido es ofrecido a temperatura corporal.

La rama aferente proviene de la zona posterior de la cavidad bucal tras la estimulación de los receptores bucales y faríngeos, activados por

estímulos mecánicos y determinadas sustancias, como algunos componentes de la leche (Ørskov y Benzie, 1969b; van Weeren-Keverling Buisman et al., 1990). Estos estímulos se transmiten hasta el centro bulbar vía trigémino. Wester (1930) observó que en terneros de más de 3 semanas de edad la ingestión de leche producía el cierre del surco reticular, debido al efecto estimulante de las sales sódicas presentes en la leche. Kay y Ruckebusch (1971) afirman que en el animal prerrumiante las proteínas y sales minerales de la leche son las que actúan sobre los receptores bucofaríngeos y linguales, provocando el reflejo de cierre del surco reticular. La vía eferente está constituida por las fibras parasimpáticas colinérgicas del nervio vago abdominal dorsal que actúan estimulando los labios del surco reticular e inhibiendo la motilidad de los proventrículos (Ruckebusch et al, 1991; Arruebo, 1996). Cuando los receptores faríngeos no son activados apropiadamente se transfiere el alimento a rumen y retículo, tal como sucede, por ejemplo, cuando el animal bebe leche fría de un cubo (Ruckebusch et al, 1991). En el animal adulto este reflejo es vestigial pudiendo desencadenarse en determinadas condiciones como tras la privación severa de agua, deshidratación o incremento de la osmolaridad del plasma (Mönnig y Quin, 1933). Como respuesta se segrega hormona antidiurética, a partir de la neurohipófisis, produciendo el cierre del surco reticular. Así cuando el animal bebe agua, ésta pasa directamente a abomaso e intestino delgado para favorecer su rápida absorción, evitando pasar por el retículo y el rumen (Arruebo, 1996).

El papel de las influencias nerviosas centrales se ha demostrado por la posibilidad del condicionamiento de este reflejo por la visión, por ejemplo, de un biberón en el animal adulto (Kay y Ruckebusch, 1971), por tanto la persistencia de este reflejo en el animal adulto depende del manejo al que se sometan los animales.

#### **4. Técnicas para estudiar su funcionamiento.**

La propia actitud del animal cuando extiende el cuello, sacude la cola y muestra una evidente satisfacción al mamar vigorosamente, ya nos puede dar una idea del progreso en el reflejo (Ørskov, 1982; Ranzini Rodrigues et al, 2002). Existen múltiples métodos experimentales para



---

estudiar el funcionamiento del surco reticular en los rumiantes, cuya función será evaluar su cierre y determinar el destino de los fluidos ingeridos por el animal. Una clasificación sencilla puede hacerse dividiendo los métodos en directos e indirectos.

#### 4.1. Métodos directos.

Son aquellos que permiten el estudio del surco reticular mediante observación directa desde el exterior del animal.

Wester (1930) realizó una ventana quirúrgica sobre la pared abdominal izquierda y la pared del rumen denominándola “*fistula ruminal*”. Gallo (1968) la definió como la comunicación quirúrgica experimental practicada en los animales policavitarios entre la parte interna del rumen y su contenido con el medio exterior, y por cuya perforación se puede obtener el contenido ruminal. A través de ésta y mediante palpación directa de los labios del surco se puede percibir su funcionamiento, permitiendo la obtención de resultados de forma inmediata. La ayuda de un espéculo y un foco de luz permiten la observación directa de los movimientos del mismo. Este método ha sido utilizado por diversos investigadores para visualizar el surco reticular en los rumiantes (Schalk y Amadon, 1928; Wise et al, 1942; Hegland et al, 1957; Mikhail et al, 1988).

*Técnicas laparoscópicas.* Se han utilizado equipos de videoendoscopia para la visualización del comportamiento del surco reticular en rumiantes. Para ello es preciso realizar una fistula ruminal, introducir la fibra óptica del endoscopio, y realizar la extracción de restos de contenido en el retículo y rumen (mediante bombas de vacío o aspiración) para facilitar la visibilidad del surco reticular. Cinotti y Gentile (1989) y González-Montaña et al (2014) han visualizado la estimulación del surco reticular mediante este método.

#### 4.2. Métodos indirectos.

Se basan en el seguimiento de una sustancia conocida tras ser administrada al animal, lo que permitirá estimar el comportamiento del surco reticular.

▪ *Sacrificio del animal.* Es el método más antiguo conocido, consiste en la administración de leche y el posterior sacrificio de los animales

para inspeccionar el contenido de las vísceras (Faber, 1951).

▪ *Utilización de sustancias coloreadas.* Se han utilizado posteriormente sustancias como el azul de metileno y la eosina, para teñir los alimentos y a su vez la mucosa de los órganos por donde se distribuyen (De Vuyst, 1975). Ross (1931) describe la distribución de soluciones coloreadas en los proventriculos y abomaso tras la necropsia de los animales, indicando que proporciona poca información de la dinámica del cierre del surco reticular.

También puede estudiarse el tiempo que tarda en aparecer el colorante administrado en la materia fecal desde su ingestión con los alimentos. Se ha comprobado que si el colorante pasaba a través del surco reticular se podía encontrar en las heces dentro de las 12 horas posteriores a ser ingerido, sin embargo se alargaba este tiempo cuando caía en el rumen y retículo.

▪ *Fistula ruminal y obtención de muestras de su contenido.* Consiste en suministrar un alimento líquido con una sustancia marcadora con el fin de observar su presencia o no en el rumen dependiendo del estado en el que se encuentre el surco. A su vez permite la extracción del líquido que ingresó a través de la fistula ruminal (Hedde y Ward, 1973). Mikhail et al (1988) y González-Montaña et al (2014) utilizaron como marcador azul de metileno disuelto en el agua que vía oral se administra a los animales.

▪ *Fistula abomasal.* Tanto esta técnica quirúrgica como la anterior permiten la inspección del trayecto seguido por los alimentos. Si se produce el cierre del surco reticular los líquidos administrados al animal se obtenían de forma inmediata a través de la fistula abomasal (Guilloteau y Le Calve, 1977; Mikhail et al, 1988).

▪ *Radiografía y sustancias de contraste.* Es un método antiguo pero que en la actualidad todavía se sigue utilizando. Czepa y Stiger (1926) realizaron radiografías latero-laterales tras la ingestión de alimento líquido con un medio de contraste radiopaco para evaluar el comportamiento del surco reticular. Watson (1944) utilizó el sulfato de bario como medio de contraste; por ello aplicó esta sustancia en el canal del pezón en ovejas en lactación para que posteriormente fuese succionado por el cordero lactante. Al realizar radiografías de tórax y de abdomen del cordero podía estudiar la

distribución del sulfato de bario. Otros investigadores que utilizaron este método indirecto para estudiar el funcionamiento del surco reticular en rumiantes fueron Watson en 1944, Newhook y Titchen en 1976 y Chapman et al en 1986.

La radioscopia, empleando el sulfato de bario como medio de contraste, es un método útil para el estudio de la motilidad de los proventrículos (Watson, 1944). Sin embargo puede ser difícil evaluar la cantidad de medio de contraste distribuido entre los distintos compartimentos. Para ello se han realizado comparaciones con radiografías de referencia (Titchen y Newhook, 1975), con descripciones de la motilidad de los proventrículos y con videgrabaciones de referencia de estudios previos (Sellers y Stevens, 1966).

En la actualidad se están utilizando marcadores sólidos radiopacos (esferas de polietileno con 150 x 1,5 mm de diámetro impregnadas de bario "BIPS") como medio de contraste en la radioscopia de los proventrículos y del abomaso de la oveja (Sargison et al, 1999). Estas esferas se usan frecuentemente en animales de compañía en el diagnóstico de desórdenes de la motilidad digestiva y en obstrucciones intestinales (Allan et al, 1996). El comportamiento de los BIPS es similar a lo que ocurre con el sulfato de bario. Si se produce el cierre del surco reticular la mayoría de ellos pasan directamente al abomaso, si bien en algunos casos se depositan en el canal omasal antes de liberarse lentamente al abomaso, mientras que otros quedan atrapados en los pliegues del surco reticular (Sargison et al, 1999). Poppi et al (1980) establecen como tamaño crítico de partícula 1,2 mm de diámetro, por encima del cual no pasarán al omaso y abomaso. Por ello los BIPS de 1,5 mm tienen un uso limitado en el estudio del tránsito ruminal, sin embargo son de gran utilidad en la investigación de la digestión en rumiantes.

▪ *Determinación del nivel de glucosa y xilosa en sangre* (Lousse y Ronsse, 1950). Este método se basa en la administración de alimentos con glucosa y la determinación de la glucemia o xilosemia en una muestra de plasma sanguíneo. La cantidad de glucosa administrada varía según distintos autores, Encinas et al (1996) emplean una concentración de glucosa de 0,625 g/kg PV, a diferencia de Mikhail et al (1988) que utilizan aproximadamente el doble de dosis de la solución de glucosa (1 g/ml/kg PV). Si se produce el cierre del surco reticular los alimentos son absorbidos directamente desde el abomaso en no más de 30-

60 minutos, apareciendo el pico de glucemia en los 60-90 minutos posteriores a la ingestión. Por el contrario si la glucosa ingresa en el rumen será degradada por la microflora a ácidos grasos volátiles, aumentando de forma lenta su concentración a nivel plasmático (Tsiamitas y Brikas, 1981; Nicholson, 1984; Chapman et al, 1986; Ruckebusch, 1991; Arruebo, 1996). Mikhail et al (1988) y Encinas et al (1996) estiman que el surco reticular se cierra cuando aparece el pico de glucosa en sangre entre 5 a 15 minutos posadministración.

Sargison et al (1999) indican que la utilización de glucosa y xilosa como marcadores puede ser incorrecta debido a los efectos del estrés del manejo sobre la concentración de los carbohidratos. Se ha realizado la prueba de la absorción de xilosa para valorar el grado de cierre del surco reticular tras la administración de sulfato de cobre en ovejas. Se basa en la estimulación del surco y a continuación, la aplicación mediante sonda esofágica de la D-xilosa (0,5 g/kg PV). Si se produce el cierre aparecerá una elevación de la concentración de xilosa en sangre (Ruckebusch, 1991; Arruebo, 1996). Nicholson (1984) observa que cuando la xilosa se aplica directamente en el rumen a través de una fistula ruminal es fermentada y no se detecta en sangre, sin embargo si se administraba vía oral en ausencia del reflejo del surco, la solución de xilosa llegaba al retículo y rumen y por proximidad del orificio retículo-omasal, pasaba al omaso, abomaso e intestino desde donde se absorbía. La estimulación del surco reticular provoca, cuando se administran vía oral mediante una sonda 500 ml de una solución glucosada al 10 %, un importante incremento de la glucemia, que se comprueba en muestreos sanguíneos realizados ya a los 15 minutos posaplicación (González-Montaña et al, 2014), sin embargo este aumento es muy pequeño cuando no se ha conseguido estimular el surco reticular.

▪ *Electromiografía*. Se basa en la implantación de electrodos en la pared muscular de los proventrículos y en la detección, amplificación y registro del potencial de acción generado por las fibras musculares lisas. Por ello Ruckebusch (1970) instauró 6 pares de electrodos, uno en la pared diafragmática reticular, tres en el rumen (uno dorsal, uno ventral y el último en el saco ciego caudoventral), los dos pares restantes se implantaron en la cara visceral y parietal del omaso, entre la curvatura mayor y menor, a 5 cm del orificio retículo-omasal. Estos electrodos se

conectaron a un EEG donde se obtuvieron los registros electromiográficos de la actividad del retículo, rumen y omaso. Tsiamitas y Brikas (1981) encontraron que, tras la estimulación del surco reticular, la motilidad del rumen y omaso cesa, mientras que sin embargo el retículo presenta pequeñas descargas. A diferencia Kay y Ruckebusch (1971) comprobaron una inhibición de la motilidad de los proventrículos.

• *Determinación de estroncio y cromo.* El cloruro de estroncio ( $\text{SrCl}_2$ ) y el óxido crómico ( $\text{Cr}_2\text{O}_3$ ) son dos marcadores estables que al administrarse con alimento líquido son solubles, pudiendo ser determinada su concentración mediante espectrofotometría de absorción atómica, tanto en el contenido ruminal (estroncio) como en la mucosa de los órganos (cromo). Hedde y Ward (1973) emplearon el estroncio (5 mg/kg PV) para evaluar la eficacia del “bypass ruminal” en terneros de 2 a 6 meses de edad, utilizando varias rutas de administración, entre ellas mediante biberón mezclando 1 litro de agua caliente y lactoreemplazante y administrado por vía oral, o bien a través de una fístula ruminal o por último estroncio mezclado en el agua de bebida. A continuación se extraían muestras de fluido ruminal mediante sonda gástrica a intervalos de 15 minutos hasta 2 horas posaplicación, y se determinaba la concentración de estroncio por espectroscopia de absorción atómica. Observaron que el reflejo del surco era total en aquellos animales alimentados con biberón ya que no detectaron estroncio en las muestras de rumen. Sin embargo en aquellos terneros que recibían estroncio en el agua de bebida la recuperación desde el rumen de este catión era completa.

• *Implantación de termosensores.* Se basa en la utilización de catéteres termosensores alojados, mediante laparotomía, en el rumen y en el abomaso y la medición de la temperatura con un aparato termosensible. Cuando se produce el cierre del surco reticular se detectará una variación de la temperatura en el termosensor alojado a nivel abomasal antes que en el implantado en el rumen (Paragon y Rachet, 1980; van Weeren-Keverling Buisman et al., 1990; Ranzini Rodrigues et al, 2002).

• *Test basado en la detección del carbono 13 del ácido octanoico excretado en la respiración.* Se basa en identificar una sustancia con una reacción conocida, a través de una enzima que desencadena o genera la reacción, en donde, como parte final de la reacción se libera  $^{13}\text{CO}_2$ , que se difunde a la sangre, es transportado a los

pulmones y de allí exhalado a través del aire expirado. En este aire se toman las muestras para posteriormente ser medido en un espectrómetro de masas de relación isotópica (Mc Leay et al., 2002; Ranzini Rodrigues et al, 2002; Campuzano-Maya, 2011).

## **5. Manipulación del surco reticular y sus aplicaciones en veterinaria.**

### **5.1. Introducción.**

El reflejo de cierre del surco reticular en el rumiante joven asegura que los alimentos lácteos eviten su paso por el retículo y rumen, y se dirijan directamente a través del orificio retículo-omasal al abomaso (Figuras 2 a 7). Tras finalizar el período de lactancia es posible estimular este reflejo, siempre y cuando el alimento pase a través de la faringe, sea administrado en forma líquida y contenga una sustancia que origine dicho reflejo (De Vuyst, 1975). Para estimular el reflejo son importantes las condiciones psíquicas del animal, así la tranquilidad ambiental y la técnica de alimentación pueden influir en la evocación o no del reflejo (Scholz, 1995).

El conocimiento de estos factores fisiológicos, así como de las posibles manipulaciones farmacológicas del reflejo del surco reticular, tanto para estimularlo como para inhibirlo, resultan de gran interés en la administración oral de algunos fármacos, en su utilización para el tratamiento de determinadas enfermedades internas, e incluso en un mejor aprovechamiento de algunos alimentos, tanto en los animales rumiantes ya adultos, como en los todavía lactantes (Mc Ewan et al, 1978; Mikhail et al, 1988).

### **5.2. Técnicas de manipulación.**

#### **5.2.1. Aspectos relacionados con el manejo.**

Desde hace muchos años se vienen estudiando los efectos de la dieta y del manejo sobre el reflejo del surco reticular, y especialmente en el ternero. La succión, es el estímulo que la mayoría de los investigadores considera más importante en la provocación del reflejo de cierre del surco reticular (Pochón, 2002). En su opinión “*el paso hacia el abomaso de líquidos bebidos desde un balde por los terneros, no está determinado por*

---

*la temperatura o la composición del líquido, ni por la postura del animal mientras mama, ni por el acto de mamar en sí, sino que es resultado de la acción de un tipo de comportamiento que acompaña al acto de mamar” (Pochón, 2002).*

▪ *Condicionamiento del reflejo*

Hay múltiples experiencias que sugieren que el reflejo puede condicionarse a una variedad de circunstancias. La prueba definitiva de que el surco reticular es **condicionable** se obtuvo al comprobar que una sustancia líquida depositada directamente en el fondo de la boca y faringe, donde se encuentran una serie de receptores nerviosos, penetraba hacia el abomaso, siempre y cuando el animal recibiese a la vez estímulo de la visión y audición de los utensilios y del material utilizados durante la alimentación habitual del rumiante joven, y quizá en este estímulo también participasen estímulos olfatorios (Comline y Titchen, 1951), sin embargo cuando no existían estos estímulos los líquidos llegaban hasta rumen y retículo (Ørskov et al, 1970).

La fuerte excitación consecuencia de la vista del biberón en un sujeto condicionado, como puede ser una oveja adulta, es suficiente, para doblar o triplicar el volumen de líquido recogido desde una fistula abomasal tras la administración en el esófago inferior. El electromiograma indicó que se había producido un cierre eficaz del surco reticular (Ruckebusch y Kay, 1971). Estos resultados muestran que el comportamiento de succión puede ser desencadenado por otros estímulos distintos de los de origen orofaríngeo, y sus componentes vegetativos no corresponden con cierre más o menos completo de la ranura reticular. En esta misma línea están otros investigadores que exponen que la inducción del cierre del surco reticular en terneros alimentados con leche precisa de una serie de condicionantes. Entre ellos que el fluido bebido debe estar en contacto con los receptores locales de la faringe, que debe ser consumido voluntariamente por el animal, que no debe tener olor ni sabor ofensivo y que no debe estar alterado el estado general del animal (Lateur-Rowet y Breukink, 1983; Dirr y Dirken, 1989). Cuando alguno de estos factores no se cumple el surco esofágico se cierra de forma incompleta, con el consiguiente paso de la leche hacia rumen y retículo, donde es fermentada por los microorganismos presentes (Dirr y Dirken, 1989).

Esta opinión coincide con la que según Pochón (2002) ya expresaba Watson en 1944. Por ello en algunas patologías este reflejo puede verse alterado, así en animales lactantes puede existir un fallo de la vía aferente del reflejo debido a una faringitis, a la presencia de abscesos orofaríngeos (Ruckebusch, 1991; Arruebo, 1996) o a infecciones en la laringe (Scholz, 1995). En terneros menores de 14 días de edad afectados por enteritis catarral aguda, el no cierre del surco reticular se observó en el 11,2 % de los animales, muriendo 11 de los 249 enfermos. Posiblemente fue debido a una acidosis ruminal consecuencia del incremento de la fermentación ácido-butírica y ácido-láctica o viceversa, que provoca diarrea neonatal por disfunción del surco reticular en la alimentación láctea. Estos terneros presentaron marcadas lesiones de disqueratosis de la mucosa ruminal (Dirr y Dirken, 1989).

Parece ser que un ternero o cordero precisa estar en situaciones de comodidad, sin situaciones estresantes, para un correcto funcionamiento del estímulo del surco reticular, por ello no es de extrañar que una alimentación forzada (mediante sonda o botella aplicada en la boca del animal) significa una ingestión forzada, incómoda para el animal, lo cual puede frenar el estímulo y provocar que los líquidos pasen al retículo-rumen. Sin embargo en aquellos animales que se alimentan directamente del pezón de la madre, o desde una tetina podría considerarse el acto de mamar como el estímulo más importante en la provocación del reflejo de cierre del surco reticular (Ørskov et al, 1970; Robinson et al, 1977; Ruckebusch y Kay, 1971; Wise et al, 1984; Pochón, 2002), e incluso que también intervenía una estimulación mecánica por la tetina o chupete (Watson; 1944).

▪ *Lugar de administración de los líquidos*

Existen múltiples investigaciones en las cuales se ha demostrado que cuando algunas sustancias se administran utilizando una sonda esofágica se puede inhibir la evocación del reflejo de cierre del surco reticular (De Vuyst, 1975; Chapman et al, 1986; van Weeren-Keverling Buisman et al., 1990; Scholz, 1995). Tanto Ørskov y Benzie (1969a y 1969b) como van Weeren-Keverling Buisman et al (1990) citan que ya en 1951 Comline y Titchen señalan a los receptores nerviosos localizados en la boca y la faringe como responsables del cierre del surco reticular.

---

Así Chapman et al (1986) encontraron en terneros deshidratados una mayor eficacia en el tratamiento cuando se administraban grandes cantidades de fluidos. En terneros en los cuales se administran diversas soluciones por medio de una sonda esofágica, se comprobó que el surco reticular no se cerraba, incluso después de administrar soluciones de bicarbonato de sodio, de sulfato de cobre y de clorhidrato de guanidina. Sin embargo, cuando se aplicaron soluciones comerciales de glucosa, aminoácidos y electrolitos en cantidades importantes, al menos 2 litros, sí se produjo un incremento significativo de la glucemia. Por ello, los resultados de este estudio sugieren que los fluidos destinados a ser absorbidos en el intestino se pueden administrar ventajosamente utilizando una sonda esofágica, incluso aunque no se produzca el cierre del surco reticular, siempre que se trate de una cantidad considerable (Chapman et al , 1986).

▪ *Naturaleza de los líquidos administrados*

Se ha atribuido a las proteínas y sales lácteas el estímulo sobre los receptores buco-faríngeos y linguales, que desencadenan el reflejo de cierre del surco reticular (Ruckebusch y Kay, 1971). Existen múltiples ejemplos de investigaciones realizadas que han trabajado con líquidos de distinta naturaleza para provocar el cierre efectivo del surco reticular (Comline y Titchen, 1951; Orskov y Benzie, 1969; Orskov, 1970; Orskov et al, 1970; Guilhermet et al, 1975; Guilhermet et al, 1977; Brugere et al, 1987). La leche suministrada a diferentes temperaturas, y bajo una misma rutina de administración, es capaz de estimular de forma efectiva el surco reticular, pero la respuesta es más intensa cuando la leche es ofrecida a temperatura corporal. También el agua administrada vía oral a temperatura corporal es capaz de provocar un cierre parcial de esta estructura, sin embargo el agua fría no logra estimular el reflejo (Pochón, 2002). Algunas investigaciones han demostrado que el agua puede recuperarse desde el abomaso, tras pasar por el surco reticular, cuando se realizan las experiencias en animales condicionados por acostumbramiento previo para mamar desde un cubo, por ello parece ser que el reflejo condicionado probablemente sea más importante que la naturaleza del líquido administrado (Comline y Titchen, 1951; Orskov y Benzie, 1969; Orskov, 1970; Orskov et al, 1970; Guilhermet et al, 1975; Abe et al, 1979a, Pochón, 2002).

También Pochón (2002) cita que Hegland et al en 1957, interesados por los efectos de la dieta y el manejo, estudiaron el destino de distintos líquidos, tales como leche entera, leche desnatada reconstituida, suero reconstituido y agua, y cápsulas alimentarias en terneros fistulizados alimentados mediante cubo normal y cubo con tetina. En aquellos casos en los que se administraban cápsulas de distintos tamaños conjuntamente con alimentación líquida, el cierre del surco reticular conducía a que esas cápsulas se localizaran en el omaso, sin embargo si el ternero no recibía alimentación líquida las cápsulas se depositaban en el retículo. Se aceptaba que una cápsula había pasado a través del surco reticular cuando después de un minuto no aparecía ni en rumen ni en retículo. Por tanto según Hegland et al (1957) cualquiera de los líquidos ensayados era capaz de provocar el estímulo del surco reticular, dando lugar al cierre completo en todos los terneros ensayados durante las 6 primeras semanas de vida. Además comprobaron que la efectividad es similar utilizando ambos métodos de alimentación (cubo abierto y cubo con tetina), si bien la alimentación con cubo-tetina alargaba el reflejo en todos los terneros hasta 13 semanas tras el nacimiento, mientras que beber directamente del cubo solo era efectivo en las primeras 6 semanas de vida del ternero.

Para comprobar el posible efecto del lactosuero sobre el surco reticular se alimentaron 14 terneros con una dieta láctea líquida (Thivend et al, 1977). Las observaciones experimentales se realizaron cada 2 semanas, iniciándose a las 20 semanas de edad y hasta 30 semanas de edad, y la ingestión del lactosuero se hizo desde un cubo, procediendo a la palpación de los labios del surco a través de una fístula ruminal y a la recogida del lactosuero que había pasado al abomaso. La diferencia entre lo consumido y lo recuperado sería la cantidad de lactosuero que había llegado al compartimento ruminoreticular. En la mayoría de los animales se recogió un 80 % de alimento, excepto en la semana 20 que fue del 53 %. El reflejo del surco se producía 15-20 segundos después de la ingesta. Concluyeron que la utilización del lactosuero produjo el cierre del surco reticular y además la ingestión continua de cantidades crecientes de lactosuero, manteniendo los hábitos de consumo (horarios, forma de administración, temperatura), permitió el mantenimiento en el tiempo del reflejo, con la consiguiente digestión del derivado lácteo a nivel intestinal. La ganancia en peso era mayor que en

---

aquellos animales donde el suero de leche se desviaba hacia el rumen (Thivend et al, 1977).

- *Temperatura de los líquidos administrados*

Ya hemos indicado que tanto el agua como la leche a temperatura corporal es capaz de provocar, en mayor o menor medida, el cierre del surco reticular. Por el contrario el agua fría no logra estimular este reflejo (Pochón, 2002). Sin embargo para Ørskov (1970) estímulos como temperatura y composición del alimento, forma de administración y posición del animal son mucho menos importantes sobre el reflejo del surco reticular que el entorno que rodea al animal o su estado psíquico en el momento de la toma del alimento líquido.

- *Forma de administración de los líquidos*

La simple visión de un biberón es capaz de desencadenar el cierre del surco reticular en animales adultos, siempre que hayan sido acostumbrados a ingerir leche o líquidos por este sistema (Ruckebusch y Kay, 1971; Pochón, 1995; Pochón, 2002). Este reflejo también se mantiene si los animales jóvenes son enseñados a beber un alimento lácteo desde un cubo con una tetina (Ørskov et al, 1970; Robinson et al, 1977; Abe et al 1979, Pochón, 2002). Este patrón de comportamiento sería similar al producido cuando un animal se amamanta desde la ubre de su madre.

Schalk y Amadon, ya en 1928, observaron mediante fistulas ruminales que al utilizar un mecanismo de tetina en la alimentación de terneros, la leche discurría a través del surco hacia omaso y abomaso, sin embargo cuando bebían directamente desde un cubo gran cantidad de la leche ingerida pasaba hacia la cavidad ruminoreticular (Pochón, 2002). Unos años más tarde en 1942, Wise et al, trabajando con terneros de 17 a 56 días de edad, también encontraron más leche en el rumen y el retículo cuando eran alimentados con un cubo normal (abierto) que cuando lo hacían con un cubo tetina, situado ligeramente en alto (Pochón, 2002). Al examinar el efecto de cierre del surco esofágico en la absorción de una combinación de sulfametoxazol-trimethoprim utilizando becerros de 6 semanas de edad entrenados para succionar a través de un pezón-cubo con tetina, comprobaron que la concentración plasmática máxima y la persistencia en el tiempo de sulfametoxazol es 7,5 veces superior y 6,9 veces

más larga cuando se administra mediante un cubo con tetina que si se utiliza una sonda esofágica (Nishida et al, 1996), mientras que el trimetoprim solamente es detectado en plasma si se alimenta a los terneros desde los cubos con tetina, lo que es justificado en ambos casos por el cierre del surco reticular, con el consiguiente paso de los fármacos, dados vía oral, hacia abomaso, resultando como consecuencia una mayor disponibilidad de estos fármacos (Nishida et al, 1996).

### 5.2.2. Sales minerales.

Se han ensayado diversas sustancias para manipular el reflejo del surco reticular en los rumiantes, en algunos casos se aplican directamente vía parenteral y en otras muchas son soluciones administradas vía oral.

- *Sales de cobre*

Varios autores consideran que las **sales orales de cobre** continúan siendo el método más efectivo. Según Pochón (2002), y tras revisar múltiples investigaciones, señala que en el ganado ovino la más eficaz es el **sulfato de cobre** (Ross, 1931; Mönnig y Quin, 1933; Ross, 1934; Mönnig y Quin, 1935; Wise y Anderson, 1939; Watson, 1944; Lousse y Ronsse, 1950; Gordon, 1958; Ørskov y Benzie, 1969a; De Vuyst, 1975; Tsiamitas y Brikas, 1981; Nicholson, 1984; Jenkins, 1992), pero otras sales de cobre como acetato y cloruro de cobre (Mönnig y Quin, 1933; Watson, 1944), el sulfato de zinc (Ross, 1931; Mönnig y Quin, 1935) también son capaces de provocar el cierre. En bovinos adultos asimismo se ha comprobado su efectividad (Wester, 1930), mientras que no han sido especialmente efectivas cuando fueron usadas en terneros (Chapman, et al, 1986; Pochón, 1995), ni en cabras (Mikhail, 1982).

Según Mönnig y Quin (1935) el **sulfato de cobre** en solución al 10 % es el más potente agente para estimular el reflejo del surco reticular debido a la estimulación de los receptores bucofaríngeos en la oveja adulta. El **sulfato de cobre** al 10 % también ha sido empleado por Tsiamitas y Brikas (1981) para provocar el cierre del surco reticular y estudiar electromiográficamente la motilidad de los preestómagos de la oveja adulta. Previamente al estudio electromiográfico administraron por vía oral una solución de glucosa al 20 %, antes y

---

después de la aplicación del sulfato de cobre, y comprobaron que todas las ovejas respondían positivamente a la estimulación, modificando de forma importante su glucemia. Para activar el reflejo del surco Nicholson y Belkhiri (1991) emplearon **sulfato de cobre** vía oral (1g en 10 ml de agua), aunque posteriormente inhibieron el reflejo con la aplicación de clonidina.

En un intento por comprobar el efecto de la administración de **sulfato de cobre y sulfato de cobalto** en la estimulación del surco reticular, Sargison et al (1999) utilizaron ovejas (10 en cada grupo) recientemente alimentadas, de 10 meses de edad, a las que administraron sulfato de bario como medio de contraste y esferas de polietileno impregnadas en bario como marcadores sólidos radiopacos y estudiadas bajo radioscopia. Sin embargo Scholz y Mikhail (1987) no fueron capaces de estimular de forma consistente el surco reticular con sulfato de cobre (20 ml al 10 %, vía *per os*).

#### ▪ *Sales de sodio.*

Por el contrario para el ganado vacuno parecen tener más efecto las **sales de sodio** (cloruro, sulfato, bicarbonato, acetato, etc.), mientras que en ovejas éstas raramente son eficaces (Watson, 1944; Riek, 1954; Moegan, 1977). De Vuyst (1975) provocó el reflejo de cierre del surco reticular en bovinos adultos con una solución de NaHCO<sub>3</sub> al 10 %, mientras que si esta solución era administrada a través de una sonda esofágica, sobrepasando la mucosa bucal, no había reflejo. Un efecto similar se comprobó en un trabajo experimental realizado con una solución de sulfato de sodio en solución al 7 %, junto con una solución de eosina al 0,1 % como marcador, lo que permitió comprobar que cualquier alimento administrado posteriormente pasaba a través del surco reticular, por lo que en el rumiante adulto los nutrientes de alta calidad podrían pasar al abomaso a través del surco reticular, evitando ser destruidos por las fermentaciones ruminales (De Vuyst, 1975). Previamente varios investigadores habían logrado cerrar el surco reticular en el ganado vacuno, con alta efectividad (Ross, 1931; Wise y Anderson, 1939; Lousse y Ronsse, 1950; Riek, 1954).

Mikhail et al (1988) consiguieron un importante incremento de la glucemia en cabras mediante la administración de glucosa vía oral tras estimular el surco reticular con 1,5 ml de una solución saturada de NaCl o con 10,5 ml de una solución de NaCl al 1,5 %, aplicadas vía i.v.

La aplicación de bicarbonato sódico o sulfato de cobre a terneros por vía oral, mediante una sonda esofágica, no llega a estimular el cierre del surco reticular (Chapman et al, 1986), aunque quizá también puedan verse influidos por la incomodidad que resulta para el animal este método de alimentación forzada, y que es capaz de provocar el fracaso del cierre del surco (Pochón, 2002).

Bakker (2009) administró soluciones de dextrosa hipertónica, cloruro salino hipertónico, bicarbonato sódico hipertónico y sulfato de magnesio, y ninguna de ellas fue capaz de desencadenar el reflejo del surco reticular, por lo que piensa que los estudios anteriores que estimulaban el cierre con diversas sales, y especialmente con ClNa y HCO<sub>3</sub>Na no pudieron ser repetidos, y fueron causadas por el cierre del surco reticular como resultado de la hipovolemia más que por el propio cierre de esta estructura.

#### ▪ *Soluciones de glucosa*

Han sido citadas en concentración entre 5 y 10 % como sustancias capaces de provocar el cierre del surco reticular (Wester, 1930), pero sin embargo Riek (1954) no fue capaz de conseguir este efecto. La administración de soluciones azucaradas por vía oral tampoco es suficiente para estimular el cierre del surco esofágico, teniendo en cuenta las experiencias de Mikhail et al (1988) que administran soluciones de glucosa vía oral en cabras. En opinión de Mikhail (1982) el estímulo de cierre podría ser debido a que los animales utilizados en la experiencia aún mantenían el reflejo de cierre del surco reticular.

#### ▪ *Otras sales*

En 1997 Smith et al, encontraron que el zinc (sulfato de zinc y acetato de zinc) también estimula el reflejo del surco reticular en ovejas, y que este efecto depende de la concentración de la solución de zinc.

### 5.2.3. Vasopresina.

Existen multitud de experiencias en las que se ha usado vasopresina para desencadenar este efecto (Brugère et al, 1987; Mikhail et al, 1988; Mikhail y Zittlau, 1988; Scholz, 1988; Brugère y Combrisson, 1990; El-Hamamsy et al, 1990; Nijmeijer et al, 1990; van Weeren-Keverling Buisman et al, 1990; Encinas et al, 1996). En

---

algunos casos mediante la administración exógena, y en otros por su liberación endógena en animales sedientos y/o deshidratados; o bien tras la administración intravenosa de soluciones de cloruro sódico.

Según Mikhail (1982) la privación de agua en cabras provoca un incremento en la concentración sanguínea de vasopresina o ADH como respuesta a la sed. Para Verney (1947) la liberación endógena de vasopresina, después de la estimulación de los osmorreceptores por el cloruro sódico hipertónico, es la causante del cierre del surco reticular y el consiguiente incremento de la glucemia.

La aplicación intravenosa de una solución hipertónica de ClNa al 10 % no consiguió estimular el reflejo en 2 vacunos adultos, pero sí una marcada respuesta en un tercer animal (Mikhail y Scholz, 1987). También un año más tarde, Mikhail et al (1988) determinaron la influencia de la sed, de la administración de cloruro sódico en arteria carótida y de la vasopresina en el cierre del surco reticular en cabras adultas. La utilización de cloruro sódico provoca que la administración por vía oral de agua teñida con azul de metileno pasase directamente a abomaso. Algo similar consiguieron con la aplicación intravenosa de vasopresina (0,5 UI/kg PV). En opinión de estos investigadores las soluciones de NaCl, inducen la secreción de vasopresina endógena, responsable del efecto sobre el surco reticular (Mikhail et al, 1988). La privación de agua durante 48 horas también condujo al paso de gran cantidad de agua al abomaso, con la consiguiente hiperglucemia si se administraba agua con glucosa vía oral (Mikhail et al, 1988).

Encinas et al (1996) estudiaron la farmacocinética de un antiinflamatorio no esteroideo, el meclofenamato sódico, utilizado en la oveja para el tratamiento y profilaxis de enfermedades alérgicas y mastitis. Administraron este producto a ovejas vía oral e intravenosa y determinaron la influencia del cierre del surco reticular en la biodisponibilidad del fármaco. Para estimular el surco reticular emplearon como pretratamiento una solución de lisina-vasopresina (0,3 UI/kg PV i.v.) ó de ClNa al 0,9 % i.v. 10 minutos antes de glucosa oral (como marcador indirecto) y de meclofenamato sódico. Observaron que en las ovejas en las que se administró lisina-vasopresina el surco reticular se cerró en todos los animales, mientras que con ClNa al 0,9 %, solo se produjo el estímulo en 2 de las 6 ovejas. Por supuesto la concentración

plasmática y tasa de eliminación del meclofenamato sódico tras la administración oral estaba influenciada por el estado del surco reticular, mientras que no encontraron diferencias en cuanto a la biodisponibilidad entre los pretratamientos.

La vasopresina también se ha usado con resultados positivos en vacas adultas con una deficiencia aguda de fósforo, a las que se suministró fosfato vía oral, pudiéndose constatar que la solución fue desviada hacia el abomaso, para una más rápida absorción (Scholz y Thomsen, 1990).

#### 5.2.4. Inhibición del reflejo.

También la inhibición del reflejo puede ser interesante en algunas manipulaciones de las ovejas, esto se puede conseguir administrando un anestésico local en la cavidad oral, con inyecciones de atropina vía endovenosa, que actuará a nivel de la vía eferente (Newhook, 1970; Newhook y Titchen, 1974) y con metoclopramida (0,2 mg/kg) al actuar como un antagonico de la dopamina a través del sistema colinérgico. La domperidona tiene un efecto similar aunque no penetra con la misma intensidad en el SNC que la metoclopramina (Ruckebusch, 1993). Nicholson y Belkhiri (1991) afirman que la noradrenalina tiene acción sobre la motilidad del surco a través de un mecanismo colinérgico.

Nicholson y Belkhiri (1991) utilizaron la clonidina a dosis de 2 y 4 µg/kg i.v. en ovejas adultas como inhibidor del reflejo del surco reticular, por su acción agonista  $\alpha$ -2 adrenoreceptor, causante de la inhibición de la motilidad ruminoreticular por actuación sobre el SNC. Para activar el reflejo del surco reticular emplearon sulfato de cobre vía oral. La clonidina a dosis de 2 µg/kg producía una disminución de la motilidad reticular, cesando completamente durante 10-50 minutos en aquellos animales que recibieron 4 µg/kg. Cuando posteriormente emplearon un  $\alpha$ -2 antagonista, idazoxan a 0,1 mg/kg, previo a la aplicación de clonidina, para impedir la inhibición del surco, observaron un incremento en el pico de concentración del marcador usado (xilosa), más acusado si se utilizaba solamente el idazoxan.

El hexametonio ejerce un efecto de bloqueo ganglionar semejante a la vagotomía, evitando la contracción de la hendidura esofágica (Newhook y Titchen, 1974; Pochón, 2002).



### 5.3. Aplicaciones en veterinaria.

La posibilidad de controlar este reflejo resulta de gran interés en la administración oral de diversos medicamentos, en el tratamiento de algunas patologías, así como un aprovechamiento más eficiente de algunos recursos alimenticios.

Existen multitud de protocolos experimentales en los que se ha demostrado que la terapia con soluciones glucosadas (Prichard y Hennessy, 1981), con antiinflamatorios no esteroideos como el meclofenamato y el acetaminofen (paracetamol) (Marriner y Bogan, 1979; Encinas et al., 1995; Encinas et al., 1996; Sharifi et al., 2009), con ciertos antibióticos, como cloranfenicol (Nijmeijer et al., 1990) o sulfametoxazol-trimethoprim (Nishida et al., 1996), y con algunos antiparasitarios (Sargison et al., 1998; Sargison et al., 2000; Sato et al., 2004; Sato y Karitani, 2009) es generalmente inefectiva debido a la degradación del producto por la microflora ruminal o, por el contrario por un tránsito demasiado rápido a través del rumen. Por ello resulta de gran interés en el primer caso estimular el cierre del surco y en el segundo inhibirlo.

Sin ninguna duda la eficacia terapéutica de determinadas sustancias mejoraría considerablemente si estos productos pudiesen atravesar los preestómagos y llegar directamente hasta el abomaso. Incluso se ha postulado que el manejo del surco reticular podría ser utilizado para obtener mayores rendimientos económicos al manipular la alimentación bovina (Ørskov y Benzie, 1969b; Ørskov et al., 1973; De Vuyst, 1975; Lateur-Rowet y Breukink, 1983; Ruckebusch, 1993; Ranzini Rodrigues et al, 2002).

Algunos investigadores han recurrido al empleo de la vasopresina a distintas concentraciones para la estimulación del surco reticular en los rumiantes, facilitando el tratamiento de enfermedades como cetosis, diarreas o toxemia de la gestación ovina (Rehage, 1986; Mir y Malik, 2003, Lateur-Rowet y Breukink, 1983; Rehage, 1986; Mikhail y Scholz, 1987; Scholz y Rehage, 1987; Mikhail et al., 1988; Scholz, 1988; El-Hamamsy et al., 1990; Encinas et al., 1996; González-Montaña et al, 2014). Así Scholz et al (1987) y Scholz (1988) obtuvieron mejores resultados en el tratamiento de enfermedades como **diarreas inespecíficas** de los bóvidos o en **cetosis primarias** en animales

en los que empleaba vasopresina para estimular el cierre del surco reticular, que en el grupo control. El-Hamamsy et al (1990) y González-Montaña et al (2014) utilizaron lisina-vasopresina para estimular el cierre del surco reticular y demostrar la eficacia para el incremento de la glucemia, tras la administración de una solución glucosada por vía oral, ya que la glucosa al llegar directamente al abomaso evitaba las indeseadas fermentaciones ruminales.

Según Ranzini Rodrigues et al (2002) el rendimiento de los terneros que reciben una **fuentes de proteína** no degradable es, la mayoría de las veces, superior al de los animales que no la reciben (Sampath y Sivaraman, 1986; Drevjany, 1987; Swartz et al., 1991; Iriki et al., 1992; Reddy et al., 1993; Maiga et al., 1994; Bunting et al., 1996; Sampath et al., 1996) debido al mayor flujo de aminoácidos que llegan al intestino delgado (Koeln y Paterson, 1986; Ranzini Rodrigues et al, 2002). Por tanto una forma eficaz de evitar la degradación de proteínas a su paso por el rumen, evitando con ello la pérdida de aminoácidos esenciales de la dieta, sería proporcionar fuentes proteicas a través del surco reticular.

Otros autores han comprobado la eficacia del empleo del reflejo en el surco reticular en la administración de diversos **suplementos líquidos en terneros** (leche, leche descremada, suspensión de salvado de soja, harina de pescado y lactosuero) (Ørskov et al., 1970; Guilhermet et al, 1975) en comparación con los que recibieron concentrados. También Standaert et al (1978) encontraron un aumento en la producción de leche en las vacas que eran alimentadas con caseína a través del surco reticular en comparación con los que recibieron la misma cantidad de proteína, pero en forma sólida.

Por el contrario, en determinadas ocasiones es importante la inhibición del reflejo del surco reticular desde el punto de vista de la administración de diversos fármacos. Así el manejo del surco reticular tiene especial relevancia cuando se utiliza conjuntamente **con antiparasitarios** (Mc Elliott, 1977; Lancaster y Hong, 1977; Ewan y Oakley, 1978). Mc Ewan y Oakley (1978) atribuyeron el fallo de determinados **antihelmínticos** al cierre del surco reticular en terneros, al disminuir el período de contacto con determinados parásitos como los nemátodos. En terneros con peso que oscila entre 125 y 205 Kg, el surco es todavía funcional, por lo que la necropsia evidencia que existe *bypass* ruminal en la mitad de los animales, y que la

eficacia antiparasitaria se ve reducida. Mc Elliott (1977) y Lancaster y Hong (1977) indican que la eficacia del fenbendazol (Panacur®; Hoeschst) es variable frente a la inhibición de las larvas de *Ostertagia ostertagi* en el ternero. Kelly et al (1977) demostraron que el fenbendazol era menos efectivo cuando se administraba directamente dentro del abomaso de la oveja que si se aplicaba en el rumen. Duncan et al (1977) afirman que el funcionamiento del surco reticular debe contribuir en el fallo del fenbendazol frente a la larva hipobiótica de *Ostertagia*.

Otros antiparasitarios estudiados mediante la estimulación del surco reticular han sido el bencimidazol (Sargison et al., 1998), el oxfendazol (Sargison et al., 2000) o algunos coccidiostáticos como los ácidos grasos de cadena media (MCFAs, medium chain fatty acids) (Sato et al., 2004; Sato y Karitani, 2009).

## Referencias bibliográficas.

- Abe., M., Iriki, T., Kondoh., K., Shibui., H., 1979. Effects of nipple or bucket feeding of milk-substitute on rumen by-pass and on rate of passage in calves. *BrJ Nutr.* 41: 175-181.
- Arruebo, MP., 1996. Fisiología digestiva de los rumiantes, En: García Sacristán, A., Castejón Montijano, F., de la Cruz Palomino, LF., González Gallego, J., Murillo López de Silanes, MD., Salido Ruíz, G. (eds.), *Fisiología Veterinaria*. Mc Graw-Hill-Interamericana, Madrid, Spain, 599-618.
- Bakker, BJ., 2009. Influence of a high osmolality, high salt concentration, and bitter taste on the reticular groove reflex in the adult cow, Thesis, Faculty of Veterinary Medicine Utrecht, Germany, 18pp.
- Bergman, HD., Dukes, HH., 1926. An experimental study of the mechanism of regurgitation in rumination. *J Amer Vet Med Ass.* 69, 600. Cit en: Phillipson, AT., 1977. *Ruminant digestion*. Duke's physiology of domestic animals, 250-286.
- Brugere H., Mikhail M., Le Bars H., 1987. Effet de la vasopressine sur la fermeture de la gottière oesophagienne chez la chevre. *Bull Acad Vet F.* 30, 63-68.
- Brugère, H., Combrisson, H., 1990. Effets de la vasopressine sur le profil moteur du réticulo-rumen chez le mouton. *Reprod Nutr Dev.* 30, 217s-218s.
- Bunting, L.D., Fernandez, J.M., Fornea, R.J. et al., 1996. Seasonal effects of supplemental fat or undegradable protein on the growth and metabolism of Holstein calves. *J Dairy Sci.* 79, 9, 1611-1620. Cit en: Ranzini Rodrigues, R., de Sousa Lucci, C., Mazza
- Rodrigues PH., 2002. Alimentação de bezerros ruminantes com dieta sólida ou líquida, via goteira esofageana: formação da goteira e escape ruminal. *R Bras Zootec.* 31 (6), 2364-2372.
- Campuzano-Maya, G., 2011. Pruebas de aliento basadas en sustratos marcados con carbono 13. *Medicina & laboratorio*, Editora Médica Colombiana S.A. 17, (1-2), 39-79.
- Chapman, HW., Butler, DG., Newell, M., 1986. The route of liquids administered to calves by esophageal feeder. *Can J Vet Res.* 50, 84-87.
- Cinotti, S., Gentile, A. 1989. Osservazione in endoscopia ruminale nel vitello lattante: funzionalità della doccia esofagea. *Atti della ocietà Italiana di Buiatria*, 21, 283-286.
- Climent, S., Bascuas, J.A., 1989. Cuadernos de anatomía y embriología veterinaria. Vol. 5. Madrid: Marbán.
- Comline, RS., Titchen, DA., 1951. Reflex contractions of the oesophageal groove in young ruminants. *J Physiol.* 115, 210-226.
- Comline, RS., Titchen, DA. 1961. Nervous control of the ruminant stomach. *Digestive physiology and nutrition of the ruminant*. Lewis, London, 10-22.
- Czepa A., Stigler R.. 1926. Der wiederkauermages im rontgenbild. *Arch. Ges. Physiol.* 300-356. Citado por: Mikhail M. 1982. These Doctorat de 3° cycle, Univ. Pierrer Et. M. Curie, Paris.
- De Vuyst, A., 1975. El reflejo de cierre de la gotera esofágica. *Zootecnia.* 24 (3-4), 241-242.
- Dellman, HD., Brown, E.M., 1976. *Textbook of Veterinary Histology*. Philadelphia, Lea & Febiger, 383 pp.
- Denac, M., Oestle, C., Kumin, G., Eggenberger E., Scharrer E., 1990. Relaxation of muscle strips from the reticular groove and reticulo-omasal orifice by vasoactive intestinal peptide (VIP). *J Vet Med (Serie A).* 37, 425-429.
- Dirr, L., Dirksen, G., 1989. Dysfunction of the oesophageal groove (ruminal drinking) as complication of neonatal diarrhoea in calves. *Tierärztliche Praxis* 17, 353-358.
- Drevjany, L.A., 1987. Improving the post-ruminal amino acid availability in ruminating calves by by-pass protein and/or iso-acids. *Can J Anim Sci.* 67, 2, 600-601. Cit en: Ranzini Rodrigues, R., de Sousa Lucci, C., Mazza Rodrigues P. H., 2002. Alimentação de bezerros ruminantes com dieta sólida ou líquida, via goteira esofageana: formação da goteira e escape ruminal. *R Bras Zootec.* 31 (6), 2364-2372.
- Duncan DL., 1953. The effects of vagotomy and splachnotomy on gastric motility in the sheep. *J. Physiol.* 119, 157-169.

- El-Hamamsy, HT., El-Neweehy, TK., Abdou, OM., Kubesy AA., 1990. Clinical significance of oesophageal groove vasopressin induced closure. II A new concept in the oral glucose treatment of pregnancy toxemia in ewes. *Vet Medical J. Giza*; 38 (3), 373-384.
- Elliott, DC., 1977. The effect of fenbendazole in removing inhibited early-fourth-stage *Ostertagia ostertagi* from yearling cattle. *N Z Vet J.* 25(6), 145-147.
- Encinas, T., Vinagre, E., Boggio, JC., de Vicente, ML., San Andres, MI., Rodriguez, C., 1995. Comparison of the kinetics of sodium meclofenamate versus meclofenamic acid after oral administration to sheep. *J Vet Med. A* 42, 177-183.
- Encinas, T., Vinagre, E., Boggio, JC., San Andres, MD., Rodriguez, C., San Andres, MI., 1996. Influence of closure of the reticular groove on the bioavailability and disposition kinetics of meclofenamate in sheep. *J Vet Pharmacol Ther.* 19, 15-21.
- Faber J. 1951. *Merycologia sive de ruminantibus et ruminatione commentarius*. Cit en: Mikhail M. 1982. Thèses Doctorat 3° cycle, Univ. de Pierre et Marie Curie, Paris.
- González-Montaña, JR., Martín, MJ., Benech, A., Alonso, ME., Alonso, AJ., Cal-Pereyra, LG., 2014. Handling the gastric groove closure in adult sheep using lysine-vasopressin. *Small Rumin Res.* 121, 418-424.
- Gordon HML., 1958. Studies on anthelmintics for sheep. *Austr Vet J.* 34, 104-110.
- Guilhermet R., Mathieu CM., Toullec R. 1975., Transit des aliments liquides au niveau de la gouttière oesophagienne chez le veau préruminant et ruminant. *Ann Zootech.* 24, 69-79.
- Guilhermet R., Patureau Mirand P., Toullec R., Paruelle JL., 1977. Using the oesophageal groove to prevent degradation of mixtures of lactose and casein in the rumen of ruminating calves. *Ann Biol Anim Bioch Bioph.* 17, 543-547.
- Guilloteau P., Le Calve JL., 1977. Technique de réalisation d'une poche abomasale chez le veau en vue de l'obtention de suc gastrique pur. *Ann Biol Anim Bioch Bioph.* 17, 1047-1060.
- Hedde, RD., Ward GM., 1973. Strontium as an indicator of rumen by-pass efficacy. *J Dairy Sci.* 56, 1567-1569.
- Hegland, RB., Lambert, MR., Jacobson, NL., Payne, LC., 1957. Effect of dietary and managemental factors on reflex closure of the esophageal groove in the dairy calf. *J Dairy Sci.* 40(9), 1107-1113.
- Hofmann, RR., 1988. Anatomía del conducto gastro-intestinal. En: Church, CD. *El Rumiante*, Ed. Acribia, 15-46.
- Iriki., T., Adachi., K; Abe., M., 1992, Necessity of ruminally undegraded dietary protein in 4-5 months-old calves under the condition of low-protein intake. *Animal Science and Technology*, 64 (4), 414-419. Cit en: Ranzini Rodrigues, R., de Sousa Lucci, C., Mazza Rodrigues, PH., 2002. Alimentação de bezerras ruminantes com dieta sólida ou líquida, via goteira esofageana: formação da goteira e escape ruminal. *R Bras Zootec.* 31 (6), 2364-2372.
- Jenkins, WL., 1992. Fármacos que actuan sobre el sistema digestivo. En: (Booth, NH., McDonald, LE (eds.) *Farmacología del rumiante*, 694 pp.
- Kay, RNB., Ruckebusch, Y., 1971. The effects of sucking on the motility of the forstomach in young ruminants. *J Physiol.* 214, 34-35.
- Kelly, JD., Hall, CA., Whitlock, HV., Thompson, HG., Campbell, NJ., Martin, IC., 1977. The effect of route of administration on the anthelmintic efficacy of benzimidazole anthelmintics in sheep infected with strains of *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* resistant or susceptible to thiabendazole. *Res Vet Sci.* 22 (2), 161-168.
- Koeln, LL., Paterson, JA., 1986. Nitrogen balance and amino acid disappearance from the small intestine in calves fed soybean meal, toasted soybean meal, or corn gluten meal supplemented diets. *J Anim Sci.* 63, 1258-1266. Cit en: Ranzini Rodrigues, R., de Sousa Lucci, C., Mazza Rodrigues, PH., 2002. Alimentação de bezerras ruminantes com dieta sólida ou líquida, via goteira esofageana: formação da goteira e escape ruminal. *R Bras Zootec.* 31 (6), 2364-2372.
- Kolb, E., 1976. *Fisiología Veterinaria*, 2° ed., Acribia, Zaragoza, 265-339.
- Lancaster MB., Hong C., 1977. Action of fenbendazole on arrested fourth-stage larvae of *Ostertagia ostertagi*. *Vet Rec.* 101, 81-82.
- Lateur-Rowet, HJM., Breukink, HJ., 1983. The failure of the oesophageal groove reflex, when fluids are given with an oesophageal feeder to newborn and young calves. *Vet Q.* 5, 68-74.
- Lousse A., Ronsse P. 1950. Le réflexe de fermeture de la gouttière oesophagienne. I. Son controle par le mesure de la glucémie apres un repas glucose. *Annal Méd Vét.* 94, 1-14.
- Maiga, HA., Schingoethe, DJ., Ludens, FC. et al., 1994. Response of calves to diets that varied in amounts of ruminally degradable carbohydrates and protein. *J Dairy Sci.* 77, 278-283. Cit en: Ranzini Rodrigues, R., de Sousa Lucci, C., Mazza Rodrigues, PH., 2002. Alimentação de bezerras ruminantes com dieta sólida ou líquida, via goteira esofageana: formação da goteira e escape ruminal. *R Bras Zootec.* 31 (6), 2364-2372.
- Marriner, S., Bogan, J., 1979. The influence of the rumen on the absorption of drugs: studies using

- meclofenamic acid administered by various routes to sheep and cattle. *J Vet Pharmacol Ther.* 2, 109-115.
- Mc Ewan AD., Oakley GA. 1978. Anthelmintics and closure of the reticular groove in cattle. *Vet Rec.* 102, 314-315.
- Mc Leay, LM., Waller, JE., O'Connor, MB., Hobson, BL., 2002. Reticular groove contraction in dairy cattle following drenching with an anti-bloat solution or a combination of anti-bloat solution and NaCl. *N Z Vet J.* 50, 77-80.
- Mikhail, M., Zittlau E., 1988. Stimulation of oesophageal contraction in the treatment of internal diseases of adult cattle. V. Side-effects of IV administered vasopressin on circulation. *Tierarz. Umschau.* 43, 235-239.
- Mikhail, M. 1982. La gouttière oesophagienne chez la chèvre: rôle de la vasopressine. Thèses Doctorat 3<sup>o</sup> cycle, Univ. de Pierre et Marie Curie, Paris.
- Mikhail, M., Brugere, H., Le Bars, H., Colvin, HWJ., 1988. Stimulated esophageal groove closure in adult goats. *Am J Vet Res.* 49, 1713-1715.
- Mikhail, M., Scholz, H., 1987. Untersuchungen zur Nutzung der Schlundrinnenkontraktion in der Behandlung innerer Erkrankungen des erwachsenen Rindes 2: Mitteilung: Vasopressinkonzentrationen im Blut plasma. Use of reticular groove contraction in the treatment of internal diseases of adult cattle. 2. Vasopressin concentrations in blood plasma. *Tierarzt Umsch.* 42 (5), 378-382.
- Mir, A., Malik, H., 2003. Oral glucose therapy-a new approach in the treatment of bovine ketosis. *Indian J Vet Med.* 23, 16-18.
- Moegan, PJK., 1977. The flowpaths takes by ground supplements in the stomach of sheep. *South Afr Jour Anim Sci.* 7, 91-95.
- Monnig, HO., Quin, JI., 1935. Studies on the alimentary tract of the merino sheep in South Africa. 11. Investigations on the Physiology of Deglutition. *Onderstepoort J Vet Sc Anim Ind.*, 5, 485-499. Cit en: Tsiamitas C, Brikas P., 1981. Forestomach motility in adult sheep when reticular groove closure is provoked by copper sulphate solution. *Ann Recher Vet.* 12, 117-121.
- Mönnig, HO., Quin, JI., 1933. Studies on the alimentary tract of the Merino sheep in South Africa: I. Investigation into the physiology of deglutition. *J Vet Sci & Anim Indust.* 1, 117-133. Cit en: Pochón, DO., 2002. Surco reticular de los rumiantes. *Revisión bibliográfica. Rev Vet.* 12/13, 34-44.
- Newhook, JC., Titchen DA., 1972. Effect of stimulation of efferent fibre of the vagus on the reticulo-omasal orifice of the sheep. *J Physiol.* 222, 407-418.
- Newhook, JC., Titchen, DA., 1976. Cineradiography of the reticular groove mechanism. *Aust Vet J.* 52, 132-135.
- Nicholson, T., 1984. The xylose absorption test in sheep by activations of the reticular groove reflex. *Can Jour Anim Sci.* 64, 187-188.
- Nicholson, T., Belkhiri, M., 1991. The inhibition of the reticular groove reflex in sheep by clonidine. *J Vet Med (A).* 38, 265-270.
- Nijmeijer, SM., Samuriwo, E., Van Duin, CT., Van Miert, AS., 1990. Oral chloramphenicol in dwarf goats -influence of vasopressin on its absorption and effect of diet on its biodegradation in ruminal fluid samples. *J Vet Pharmacol Ther.* 13, 408-414.
- Nishida, Y., Takahashi, Y., Oda, K., Hayama, T., 1996. The effect of reflex closure of the esophageal groove on bioavailability of oral sulfamethoxazole-trimethoprim in ruminating calves. *J Vet Med Sci.* 58, 397-400.
- Nómina Anatómica Veterinaria, 2012. International Committee on Veterinary Gross Anatomical Nomenclature (ICVGAN). 5<sup>a</sup> ed, Hannover (Germany), 160 pp.
- Ørskov, ER., Benzie, D., Kay, RNB.. 1970. The effects of feeding procedure on closure of the oesophageal groove in young sheep. *Br J Nutr.* 24, 785-794.
- Ørskov, ER. 1970. Condicionamiento fisiológico en los rumiantes y sus consecuencias prácticas. *Inst Inv Rowett - Escocia,* 107-112.
- Ørskov, E., Fraser, C., Pirie, R., 1973. The effect of bypassing the rumen with supplements of protein and energy on intake of concentrates by sheep. *Br J Nutr.* 30, 361-367.
- Ørskov, ER., Benzie, D., 1969a. Studies on the oesophageal groove reflex in sheep and on the potential use of the groove to prevent the fermentation of food in the rumen. *Br J Nutr.* 23, 415-420.
- Ørskov, ER., Benzie, D., 1969b. Using the oesophageal groove reflex in ruminants as a means of bypassing rumen fermentation with high-quality protein and other nutrients. *Proc Nutr Soc.* 28, 30A-31A.
- Paragon, B., Hachet, T., 1980. Measurement of the passage of liquid through the reticular groove of the calf using thermotransducers. *Ann Rech Veter.* 11, 333-339.
- Pochón, DO., 1995. Funcionamiento del surco reticular y su utilización en nutrición animal. Tesis de Magister, Universidad de Buenos Aires, 116 pp.
- Pochón, DO., 2002. Surco reticular de los rumiantes. *Revisión bibliográfica. Rev Vet.* 12/13, 34-44.
- Poppi, DP., Norton, BW., Minson, DJ., Hendricksen, RE., 1980. The validity of the critical size theory for

- particles leaving the rumen. *J Agric Sci Camb.* 94, 275-280. Cit en: Sargison, ND., Stafford, KJ., West, DM., 1999. Fluoroscopic studies of the stimulatory effects of copper sulphate and cobalt sulphate on the oesophageal groove of sheep. *Small Rumin Res.* 32, 61-67.
- Ranzini Rodrigues, R., de Sousa Lucci, C., Mazza Rodrigues, PH., 2002. Alimentação de bezerros ruminantes com dieta sólida ou líquida, via goteira esofageana: formação da goteira e escape ruminal. *R Bras Zootec.* 31 (6), 2364-2372.
- Reddy, PV., Morrill, JL., Bates, LS., 1993. Effect of roasting temperatures on soybean utilization by young dairy calves. *J Dairy Sci.* 76 (5), 1387-1393. Cit en: Ranzini Rodrigues, R., de Sousa Lucci, C., Mazza Rodrigues PH., 2002. Alimentação de bezerros ruminantes com dieta sólida ou líquida, via goteira esofageana: formação da goteira e escape ruminal. *R Bras Zootec.* 31 (6), 2364-2372.
- Rehage, J., 1986. Untersuchungen zur Wirksamkeit oraler Glucosegaben nach Auslösung der Magenrinnenkontraktion in der Ketose-Therapie von Milchkühen. Thesis, Faculty of Veterinary Medicine Hannover, Germany, 163 pp.
- Reid AM., Shulkes A., Titchen DA., 1985. Gastric and intestinal release of vasoactive intestinal polipeptide in the milk-fed lamb. *Regulat Pept.* 12, 43-50.
- Reid, AM., Shulkes, A., Titchen, DA. 1988. Effects of the vagus nerves on gastric motility and release of vasoactive intestinal polypeptide in the anaesthetized lamb. *Jour Physiol.* 396, 11-24.
- Reid, AM., Shulkes, A., Titchen, DA. 1988. The effects of vasoactive intestinal polypeptide on gastric motility in the lambs. *Jour Physiol.* 396, 41-45.
- Riek, RF., 1954. The influence of sodium salts on the closure of the oesophageal groove in calves. *Aust Vet J.* 30, 29-37.
- Robinson, PH., Mowat DN., Chapman HW., Parkins JJ., 1977. Nipple feeding of supplemental protein to calves. *Can J Anim Sci.* 57, 181-186.
- Ross, C. 1931. The passage of fluids through the ruminant stomach. *Austr Vet J.* 7, 122-134.
- Ross, C. 1934. The passage of fluids through the ruminant stomach. II. With observations on the effect of long starvation on anthelmintic efficiency. *Austr Vet J.* 10, 11-23.
- Ruckebusch, Y., Kay, RNB., 1971. Sur le reflexe de fermeture de la gouttiere oesophagienne. *Ann Biol Bioch Physiol.* 11, 281-282.
- Ruckebusch, Y., 1988. Motilidad del conducto gastrointestinal. En: Church, CD. (ed). *El rumiante, fisiología digestiva y nutrición*, Acibia, Zaragoza, 69-115.
- Ruckebusch, Y., 1970. The electrical activity of the digestive tract of the sheep as an indication of the mechanical events in various regions. *J Physiol.* 210 (4), 857-882.
- Ruckebusch, Y., 1993. Motilidad del conducto gastro-intestinal, En: Church, CD., (ed.), *El Rumiante: fisiología digestiva y nutrición*. Acibia, Zaragoza, Spain, 69-116.
- Ruckebusch, Y., Phaneuf, L.P., Dunlop, R., (1991). *Physiology of small and large animals*. BC Decker., Philadelphia, 672 pp.
- Sampath, K.T., Prasad C.S., Sundareshan, K. et al., 1996. Effect of feeding two levels of undegradable dietary protein (UDP) on growth and nutrient utilization in crossbred female calves. *Indian J Anim Nut.* 13 (1), 1-6. Cit en: Ranzini Rodrigues, R., de Sousa Lucci, C., Mazza Rodrigues, P. H., 2002. Alimentação de bezerros ruminantes com dieta sólida ou líquida, via goteira esofageana: formação da goteira e escape ruminal. *R Bras Zootec.* 31 (6), 2364-2372.
- Sampath, K.T., Sivaraman, E., 1986. Effect of feeding rations with different levels of rumen degradable protein on growth and digestibility of nutrients in crossbred calves. *Kerala J Vet Sci.* 17 (2), 8-14. Cit en: Ranzini Rodrigues, R., de Sousa Lucci, C., Mazza Rodrigues, PH., 2002. Alimentação de bezerros ruminantes com dieta sólida ou líquida, via goteira esofageana: formação da goteira e escape ruminal. *R Bras Zootec.* 31 (6), 2364-2372.
- Sandoval Juárez, J. 1988. *Tratado de anatomía veterinaria*. Tomo 1: Embriología, 3ª ed. León: 244 pp.
- Sargison, ND., Pomroy, WE., Adlington, BA., 2000. Ruminoreticulum bypass in goats and its possible effect on the efficacy of oxfendazole against resistant gastrointestinal parasites. *Small Rumin Res.* 35, 209-212.
- Sargison, ND., Stafford, KJ., West, DM., 1998. The effects of age, weaning, drench volume and yarding on ruminoreticulum bypass in sheep, with reference to the anthelmintic efficacy of benzimidazole drenches. *N Z Vet J.* 46, 20-27.
- Sargison, ND., Stafford, KJ., West, DM., 1999. Fluoroscopic studies of the stimulatory effects of copper sulphate and cobalt sulphate on the oesophageal groove of sheep. *Small Rumin Res.* 32, 61-67.
- Sato H., Karitani A., 2009. Anticoccidial versus ruminal defaunation efficacy of medium chain triglyceride depending on delivery route in calves *J Vet Med Sci.* 71(9), 1243-1245.
- Sato, H., Nitani, A., Kurosawa, T., Oikawa, S., 2004. Anticoccidial efficacy of medium-chain triglycerides (MCT) in calves. *J Vet Med Sci.* 66, 1583-1585.

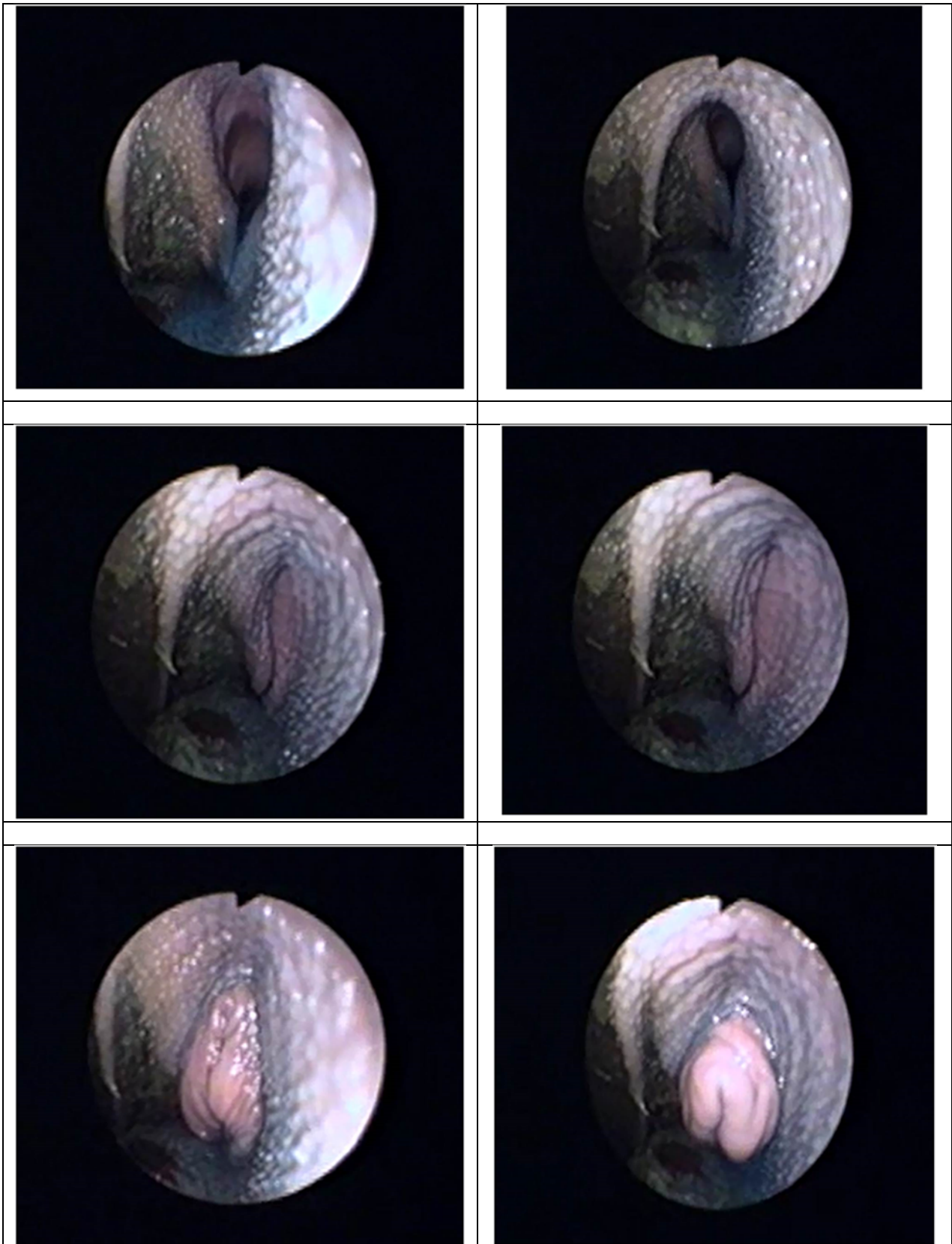
- Schalk, AF., Amadon, RS., 1928. The physiology of the ruminant stomach (Bovine). North Dakota Agric. Exp. Sta. B. 216, 1–64. Cit en: Wise, GH., Anderson, GW., Linnerud, AC., 1984. Relationship of milk intake by sucking and by drinking to reticular-groove reactions and ingestion behavior in calves. *J Dairy Sci*, 67(9), 1983-1992.
- Schenk-Saber, B., Schnorr, B., Weyrauch, K.D., 1985. Afferentnerve endings in the forestomach mucous membrane of the sheep and goat. *Z Mikrosk-Anat Forsch (Leipz)*. 99 (5) 773-784.
- Scholz, H., Thomsen, H., 1990. Oral administration of phosphate into the abomasum: can it rapidly overcome acute phosphorus deficiency in cattle. *Tierar Umsch*. 45, 719–722.
- Scholz, H., 1988. Utilization of the reticular groove contraction in adult cattle - a therapeutical alternative for the practitioner? *The Bovine Practitioner*. 23, 148-152.
- Scholz, H., 1995. Sulla funzionalità della doccia esofagea. *Atti della Società Italiana di Buiatria*. 27, 551-561.
- Scholz, H., Mikhail, M., 1987. Untersuchungen zur Nutzung der Schlundrinnenkontraktion in der Behandlung innerer Erkrankungen des erwachsenen Rindes 1. Mitteilung: Auslösbarkeit der Schlundrinnenkontraktion durch intravenöse Verabreichung von Vassopresin. Utilization of oesophageal groove contraction in the treatment of internal diseases of adult cattle. 1: elicitation of contraction by intravenous administration of vasopressin. *Tierarztl Umsch*. 42, 280-287.
- Scholz, H., Mikhail, M., Assmus, G., 1987. Untersuchungen zur Nutzung der Schlundrinnenkontraktion in der Behandlung innerer Erkrankungen des erwachsenen Rindes 3: Mitteilung Behandlung unspezifischer Durchfälle. Stimulation of reticular groove contraction for treating internal diseases of adult cattle 3: Treatment of nonspecific diarrhea. *Tierarztl Umsch*. 42, 481-489.
- Scholz, H., Rehage, J., 1987. Untersuchungen zur Nutzung der Schlundrinnenkontraktion in der Behandlung interner Erkrankungen des erwachsenen Rindes. 4. Behandlung primärer Ketosen. Stimulation of oesophageal groove contraction in the treatment of internal diseases of adult cattle 4: treatment of primary ketosis. *Tierarztl Umsch*. 42, 280-287.
- Sharifi, K., Grunberg, W., Soroori, S., Mohri, M., Ahrari-Khafi, MS., 2009. Assessment of the acetaminophen absorption test as a diagnostic tool for the evaluation of the reticular groove reflex in lambs. *Am J Vet Res*. 70, 820-825.
- Smith, BL., Reynolds, GW., Embling, PP., 1977. Zinc solutions and closure of the reticular groove in sheep. *New Zeal J Exp Agr*. 5, 261-263.
- Standaert, FE., Huber, JT., Emery, RS. 1978. Rumen bypass of nutrients through esophageal groove closure in suckling cows. *J Dairy Sci*, 61, 187-188. Cit en: Ranzini Rodrigues, R., de Sousa Lucci, C., Mazza Rodrigues, PH., 2002. Alimentação de bezerras ruminantes com dieta sólida ou líquida, via goteira esofageana: formação da goteira e escape ruminal. *R Bras Zootec*. 31 (6), 2364-2372.
- Swartz, LA; Heinrichs, AJ., Varga, GA., et al., 1991. Effect of varying dietary undegradable protein on dry matter intake, growth, and carcass composition of Holstein calves. *J Dairy Sci*. 74 (11), 3884-3891. Cit en: Ranzini Rodrigues, R., de Sousa Lucci, C., Mazza Rodrigues, PH., 2002. Alimentação de bezerras ruminantes com dieta sólida ou líquida, via goteira esofageana: formação da goteira e escape ruminal. *R Bras Zootec*. 31 (6), 2364-2372.
- Thivend, P., Vermorel, D., Guilhermet, R., 1977. L'utilisation du lactoserum et de ses derives par les bovins et les ovins. *Colloque des Lactoserum*. Paris, 225–243.
- Titchen, DA., Newhook JC., 1975. Physiological aspects of sucking and the passage of milk through ruminant stomach. *Diges and Metab in the Rumin*. 15–29.
- Tsiamitas, C., Brikas, P., 1981. Forestomach motility in adult sheep when reticular groove closure is provoked by copper sulphate solution. *Ann Rech Vet*. 12, 117-121.
- van Weeren-Keverling Buisman, A., Kuiper, R., Wensing, T., Breukink, H., 1990. The effect of vasopressin on the closure of the reticular groove in the veal calf. *J Anim Physiol Anim Nutr*. 64, 240-249.
- Verney, EB., 1947. Croonian Lecture: The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 135(878), 25-106. Cit en: Ruckebusch, Y., Phaneuf, L.P., Dunlop, R., 1991. *Physiology of small and large animals*. BC Decker., Philadelphia. 672 pp.
- Warner, R., 1958. The organogenesis and early histogenesis of the bovine stomach. *Am J Anat*. 102, 33–63.
- Watson, RH., 1944. Studies on diglutitions in sheep. I. Observations on the course taken by liquids through the stomach at various ages from birth to maturity. *Com of Aust Coun for Sci and Indus Research Bull*. 180, 1–94. Cit en: Pochòn, DO., 2002. Surco reticular de los rumiantes. Revisión bibliográfica. *Rev Vet*. 12/13, 34-44.
- Wester, J., 1930. The rumination reflex in the ox. *Vet J*. 86, 401–410. Cit en: Pochòn, DO., 2002. Surco reticular de los rumiantes. Revisión bibliográfica. *Rev Vet*. 12/13, 34-44.
- Wise, GH., Anderson, GW., Linnerud, AC. 1984. Relationship of milk intake by sucking and by

---

drinking to reticular groove reactions and ingestion behavior in calves. *J Dairy Sci.* 67, 1983–1992.

Wise, GH., Anderson, GW., Miller PG., 1942. Factor affecting the passage of liquids into the rumen of the dairy calf. II. Elevation of the head as milk in consumed. *J Dairy Sci.* 25, 529.

Wise, GH., Anderson, GW., 1939. Factors affecting the passage of liquids into the rumen of the dairy calf. I. Method of administering liquids: Drinking from open pail versus sucking. *J Dairy Sci.* 22, 697–705.



Figuras 2 a 7 (de arriba abajo y de izquierda a derecha). Extremo del surco reticular visto mediante endoscopia runimal realizada en el flanco izquierdo de la oveja. Figuras 2 y 3: esfínter abierto, figuras 4 y 5: esfínter semiabierto; figuras 6 y 7: esfínter cerrado y con ligero prolapso de la mucosa.







## **VI. PROTOCOLOS EXPERIMENTALES.**



---

## VI. 1. Manipulación del reflejo del surco reticular en ovejas adultas mediante el uso de lisina-vasopresina.

\* Este artículo ha sido publicado como González-Montaña J. Ramiro, Martín María J, Benech Alejandro, Alonso Marta E., Alonso Angel J., Cal-Pereyra Luis G. *Handling the gastric groove closure in adult sheep using lysine-vasopressin*. Small Ruminant Research, 2014, 121 (2–3): 418-424, ISSN 0921-4488.

### RESUMEN.

#### Palabras clave:

Vasopresina,  
surco reticular,  
oveja,  
glucemia.

#### Key words:

Vasopressin,  
reticular groove,  
sheep,  
glucose.

La gotera gástrica, gotera esofágica o surco reticular, es una estructura anatómica de los ruminantes que permite que los líquidos pasen directamente al abomaso, sin caer en el retículo y rumen. Estimular el cierre del surco reticular en animales adultos resulta de gran interés en la administración oral de diversos medicamentos, en el tratamiento de algunas patologías, así como un mejor aprovechamiento de algunos alimentos.

El objetivo de esta investigación fue determinar la dosis de lisina-vasopresina (LVP) capaz de provocar la estimulación del surco reticular, en ovejas adultas, sin que aparezcan efectos adversos. A este efecto se ensayaron distintas concentraciones de LVP i.v. en ovejas (0,1, 0,08 y 0,06 UI/kg PV). Tanto la visualización directa, como de forma indirecta al confirmar un importante incremento de la glucemia tras la administración oral de una solución glucosada, nos permite afirmar que una dosis de 0,08 UI/kg PV es capaz de provocar el cierre completo del surco reticular sin que los animales mostraran ninguna reacción adversa. Por el contrario una dosis de LVP de 0,1 UI/kg PV, aunque es capaz de estimular de forma eficaz el surco reticular, provoca en las ovejas algunos efectos adversos que desaconsejan su empleo. Una dosis de 0,06 UI/kg, de LVP no fue suficiente para provocar de forma efectiva el cierre del surco reticular. Estos efectos adversos consistieron en vocalización, inquietud, temblores, taquipnea, adopción reiterada de posturas de micción y presentación de flatulencia.

### ABSTRACT.

The so-called gastric groove, oesophageal or reticular groove, is an anatomical structure of ruminants that allows liquids to pass directly to the abomasum, without entering the reticulum and rumen. The stimulation of the other gastric groove closure in adult animals is of great interest in the oral administration of various drugs, the treatment of certain diseases, as well as a better utilization of some types of food.

The aim of this research was to determine the dose of lysine-vasopressin (LVP) that could produce gastric groove closure stimulation in adult sheep with no adverse effects. For this purpose, different i.v. LVP concentrations were tested in sheep (0.1, 0.08 and 0.06 IU/kg BW). Both direct visualization and indirect confirmation (significant increase in glucose blood values after oral glucose solution administration) enabled us to establish that a dose of 0.08 IU/kg BW can cause the complete closure of the gastric groove without animals showing adverse reactions. By contrast, a dose of LVP of 0.1 IU/kg BW although able to effectively stimulate the gastric groove causes some adverse effects in sheep that discourage its use. A LVP dose of 0.06 IU/kg was not enough to effectively cause the closure of the gastric groove. Side effects consisted in vocalization, restlessness, shivering, slight tachypnea, flatulence and repetitive urination postures.

## 1. Introducción.

El surco reticular, también llamado surco esofágico o surco gástrico, y antiguamente gotera esofágica, es una estructura anatómica, a modo de canal, que se halla en el aparato digestivo de los rumiantes. Se trata de una estructura anatómica, similar a un canal que conecta el esófago (cardias) y el orificio retículo-omasal. Su funcionamiento supone un mecanismo primario y prácticamente exclusivo de los prerrumiantes lactantes, permitiendo que el calostro y la leche pasen directamente al abomaso, sin caer en el retículo y rumen, y evitando con ello fermentaciones indeseables (Ruckebusch y Kay, 1971; Guilhermet et al, 1975; Newhook y Titchen, 1976; Nicholson y Belkhir, 1991; Ruckebusch, 1993; Scholz, 1995; Pochón, 2002; Bakker, 2009). El reflejo de cierre está relacionado con múltiples factores, entre los que cabe señalar la edad del animal, la naturaleza/composición del líquido consumido, la temperatura del alimento, el estrés del animal, la toma voluntaria o no de alimento, la disposición para ingerir el alimento y el lugar de la boca y del esófago donde se produce el estímulo (Ørskov, 1972; Ruckebusch, 1993; Scholz, 1995; Pochón, 2002; Rodrigues et al, 2002). Por otra parte, algunas condiciones patológicas tales como diarrea neonatal, dificultad respiratoria y situaciones dolorosas (tos dolorosa, otitis, o flebitis de la vena yugular) puede comprometer el cierre efectivo del surco reticular de los terneros (Dirr y Dirksen, 1989; Gentile et al, 1997).

Diversos investigadores afirman que, en rumiantes, la terapia oral con soluciones glucosadas o electrolíticas (Lateur-Rowet y Breukink, 1983; Rehage, 1986; Mikhail y Scholz, 1987; Mikhail et al, 1988; Scholz, 1988; El-Hamamsy et al, 1990; Encinas et al, 1996), con antiinflamatorios no esteroideos como el meclofenamato sódico y el acetaminofen (Marriner y Bogan, 1979; Encinas et al, 1995; Encinas et al, 1996; Sharifi et al, 2009), con ciertos antibióticos (Nijmeijer et al, 1990; Nishida et al, 1996), y con algunos antiparasitarios (Sargison et al, 1998; Sargison et al, 2000; Sato et al, 2004), es generalmente inefectiva debido a la degradación del fármaco por la microflora ruminal.

Sin ninguna duda la eficacia mejoraría considerablemente si estas drogas pudiesen atravesar los preestómagos y llegar directamente

hasta el abomaso. Incluso se ha postulado que el manejo del surco reticular podría ser utilizado para obtener mayores rendimientos económicos al manipular la alimentación bovina (Ørskov y Benzie, 1969a; Ørskov et al, 1973; De Vuyst, 1975; Lateur-Rowet y Breukink, 1983; Ruckebusch, 1993; Rodrigues et al, 2002).

El mecanismo de control del surco reticular no está totalmente claro; se cree que puede ser debido a la interacción entre un control central, a través del nervio vago, y un control local, atribuido al plexo mientérico (Ruckebusch, 1993; Scholz, 1995; Arruebo, 1996). Sin embargo la función de dicho plexo es poco conocida en esta parte del tracto gastrointestinal (Newhook y Titchen, 1976; Denac et al, 1990; Ruckebusch, 1993; Scholz, 1995).

El reflejo, en lactantes, se puede iniciar por la acción de mamar, de beber, por los estímulos producidos por la vista del biberón o de los preparativos de la comida, así como por la postura que adoptan para beber (Ørskov y Benzie, 1969a; Ørskov, 1972; Ørskov et al, 1973; Guilhermet et al, 1975; Ruckebusch, 1993; Scholz, 1995). Varios autores citan que las proteínas y sales de la leche, al actuar sobre los receptores buco-faríngeos y linguales, serían capaces de provocar el reflejo de cierre del surco reticular (Ørskov, 1972; Van Weeren-Keeverling et al, 1990; Scholz, 1995). También la temperatura de los líquidos ingeridos juega un rol importante en el reflejo de cierre del surco reticular (Ørskov, 1972; Scholz, 1995; Pochón, 2002). Sin embargo para otros investigadores el reflejo no parece estar afectado por el tipo de líquido (agua, leche entera, leche desnatada o suero de leche) (Ruckebusch, 1993; Pochón, 2002), ni por la temperatura de la leche (Ruckebusch, 1993; Pochón, 2002), ni por la postura adoptada durante la succión (Scholz, 1995; Arruebo, 1996).

En el animal adulto este reflejo es vestigial pudiendo desencadenarse únicamente en determinadas condiciones, tales como tras privación severa de agua, deshidratación o incremento de la osmolaridad del plasma (Wise et al, 1984; Jackson, 2003). Como respuesta se segrega hormona antidiurética, a partir de la neurohipófisis, produciendo el cierre del surco reticular. Así cuando el animal bebe agua, ésta pasa directamente a abomaso e intestino delgado para favorecer su rápida absorción, evitando

---

pasar por el retículo y el rumen (Ruckebusch, 1993; Arruebo, 1996).

En los animales adultos se ha intentado estimular este reflejo mediante la administración de distintas sustancias entre las que se han citado diversas soluciones de sales minerales. Entre ellas podemos citar el sulfato de cobre (Ørskov y Benzie, 1969a; Ørskov y Benzie, 1969b; Tsiamitas y Brikas, 1981; Ruckebusch, 1993; Sargison et al, 1999; Sargison et al, 2000), otras sales de cobre como acetato y cloruro de cobre (Pochón, 2002), el sulfato o acetato de zinc (Smith et al, 1977; Smith et al, 1979), el sulfato de cobalto (Arruebo, 1996; Sargison et al, 1999), diversas concentraciones de sulfato sódico (Riek, 1954; De Vuyst, 1975; Pochón, 2002), de bicarbonato de sodio (Carruthers et al, 1994; Mir y Malik, 2003; Rébillard, 2007; Bakker, 2009), de salicilato o de acetato de sodio (Ruckebusch y Kay, 1971; Smith et al, 1977) o de cloruro sódico (Riek, 1954; Ørskov y Benzie, 1969a; Ørskov y Benzie, 1969b; Mikhail et al, 1988; Ruckebusch, 1993; Pochón, 2002; McLeay et al, 2002; Bakker, 2009). Asimismo se han señalado que otras sustancias como soluciones de sacarosa (Reid et al, 1987), clonidina (Nicholson y Belkhiri, 1991; Pochón 2002), guanidina (Scholz, 1995), lactosuero (Guilhermet et al, 1975; Thivend et al, 1977; Pochón, 2002), noradrenalina (Denac et al, 1991) o vasopresina (Brugère et al, 1987; Scholz, 1988; Brugère y Combrisson, 1990; El-Hamamsy et al, 1990; Nijmeijer et al, 1990; van Weeren-Keverling Buisman et al, 1990; Encinas et al, 1996) son capaces de desencadenar este efecto.

Parece ser que las sales de sodio (cloruro, sulfato, bicarbonato, acetato, etc.) son más eficaces en el ganado vacuno para estimular el cierre del surco (Mikhail et al, 1988; Ruckebusch, 1993; Pochón, 2002), mientras que en las ovejas son más efectivos el sulfato de cobre (Riek, 1954; Tsiamitas y Brikas, 1981; Mikhail et al, 1988; Ruckebusch, 1993; Sargison et al, 1999; Pochón, 2002) y las sales de zinc (Smith et al, 1977; Smith et al, 1979).

No obstante los resultados encontrados en las diversas investigaciones son contradictorios, así la respuesta de los animales es variada frente a distintas sustancias ensayadas y a diferentes concentraciones. Algunos investigadores han recurrido al empleo de la vasopresina a distintas concentraciones para la estimulación del surco reticular en los rumiantes, facilitando el tratamiento de enfermedades como cetosis primarias, diarreas inespecíficas de los bóvidos y

la toxemia de la gestación ovina (Rehage, 1986; Mikhail et al, 1988; Scholz, 1988; El-Hamamsy et al, 1990; Encinas et al, 1995; Mir y Malik, 2003).

## 2. Objetivos.

Dado que la vasopresina ha sido utilizada a diferentes dosis en distintas especies, y que no parece haber unanimidad en la dosis efectiva para estimular el reflejo de cierre del surco reticular en el ganado ovino, el objetivo de esta investigación fue buscar la dosis capaz de provocar la estimulación del reflejo, sin que aparezcan efectos adversos. Ello permitiría la utilización de la LVP en diversos protocolos terapéuticos e incluso en la alimentación de los óvidos, y por extensión en otros rumiantes, lo que redundaría en una mejora en el manejo y en la terapia de diversas enfermedades.

## 3. Material y métodos.

### 3.1. Animales y manejo

Se seleccionaron 39 ovejas de raza assaf, entre 3 y 6 años de edad, no gestantes, no lactantes, con peso medio de  $56,2 \pm 3,6$  kg, y una condición corporal de 3,0–3,5 según la escala de Martin y Aitken (2002) y sin manifestaciones clínicas de enfermedad. Los animales permanecieron estabulados en el Pabellón Clínico de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de León.

Todos los procedimientos experimentales se realizaron cumpliendo lo establecido en la Directiva que regula en la Unión Europea la utilización de animales con fines científicos (European Commission, 2010/63/UE) y el Real Decreto (Real Decreto 53/2013) que regula en España la experimentación y protección animal (Boletín Oficial del Estado, 2013).

### 3.2. Diseño experimental

Las ovejas fueron alimentadas con una ración de concentrado (cebada, 0,45 kg/día, soja 44 %, 0,15 kg/día) y libre acceso a heno de buena calidad (alrededor de 1,5 kg/día), dando lugar a una ración con 89 % de materia seca, 14,1 % de proteína bruta y 2,63 Mcal/kg DM. Previo a la realización del ensayo todos los animales se dejaron en ayuno durante 24 horas para evitar que el contenido alimenticio ruminal interfiera en

la visualización del surco reticular y para provocar un ligero balance energético negativo. En todo momento dispusieron de agua *ad libitum*.

La comprobación del estímulo sobre el surco reticular se realizó de dos maneras:

– Ensayo A): directamente, mediante visualización endoscópica-intrarruminal del esfínter cardial del surco reticular (n = 3)

– Ensayo B): indirectamente, intentando comprobar un rápido incremento de la glucemia (n=36)

Para intentar estimular el cierre del surco reticular se utilizó lisina-vasopresina (LVP) ([Lys<sup>8</sup>]-vasopressin, Sigma, 250 UI/mg) mediante aplicación i.v. en la vena yugular izquierda, a distintas concentraciones (0,1; 0,08 y 0,06 UI/kg, diluida en 3 ml de suero salino fisiológico).

En el ensayo A cada oveja recibió una dosis diferente de LVP (0,1; 0,08 o 0,06 UI/Kg en 3 ml de suero fisiológico. El cierre del surco reticular se comprobó mediante visualización directa a través de una ruminotomía en la fosa paralumbar izquierda, previa anestesia local con lidocaína (Xilocaína Ovejero®) para la introducción del endoscopio siguiendo una técnica similar a la descrita por Franz et al (2006). Inmediatamente después de la aplicación de la LVP se administró, mediante una sonda esofágica colocada previamente (evitando que el líquido contacte y estimule los receptores situados en la boca y faringe), una solución coloreada de azul de metileno (5 g en 500 ml de agua, a 20 ° C) para la correcta visualización del cierre del esfínter cardial del surco reticular.

En el ensayo B, las 36 ovejas se dividieron al azar en tres grupos a los que se les administró diferentes dosis de LVP, diluidos en 3 ml de suero fisiológico, mediante punción de la vena yugular izquierda. Al grupo 1 (n=9) se le administró LPV (0,1 UI/kg PV), al grupo 2 (n = 18) se le administró LPV (0,08 UI/kg PV) y al grupo 3 (n = 9) se le administró LPV (0,06 UI/kg PV). Optamos por usar mayor número de animales en el grupo 2, para intentar confirmar los hallazgos encontrados en el ensayo A. Inmediatamente tras la aplicación de la LVP se administró, mediante sonda esofágica colocada previamente, 500 ml (a 20 ° C) de una solución glucosada al 10 % (Glucosado 10 % Braun, glucosa monohidrato 110 mg/ml de H<sub>2</sub>O, equivalente a glucosa anhidra 10 g), evitando que

el líquido contactase y estimulase los receptores situados en la boca y faringe.

### 3.3. Muestras y procedimientos analíticos

Las muestras de sangre fueron recolectadas en todas las ovejas para determinar los niveles basales de glucosa en ayunas antes de la administración de la LVP. A los 15 minutos posteriores al tratamiento (t = 15 min) se tomó una segunda muestra de sangre para evaluar la glucemia. Un mililitro de la muestra se utilizó para cuantificar la glucemia *in situ* mediante la colocación de una gota de sangre en un cartucho Glucosa (Ref 120100) y siendo procesado en un analizador clínico portátil iSTAT® (Abbott). Así, la glucemia se analizó inmediatamente para evitar cambios en la concentración de este parámetro.

### 3.4. Análisis estadístico

Las diferencias significativas entre los grupos se analizaron mediante la prueba de ANOVA utilizando el programa Statistica 7.0. El test de Newman-Keuls se usó para las comparaciones post hoc. Las diferencias se consideraron significativas cuando  $p < 0,05$ . En todo el texto los valores se presentan como media ± DS (desviación estándar).

## 4. Resultados.

### 4.1. Ensayo A

En este ensayo comprobamos que la administración de LVP i.v. a dosis de 0,1 UI/kg PV provocó la estimulación del surco reticular, y por ello solo una mínima cantidad de la solución coloreada cayó hacia rumen discurriendo, por tanto, el resto hacia abomaso. Cuando la dosis de LVP administrada fue de 0,08 UI/kg PV se produjo la estimulación del surco reticular de manera similar a lo descrito anteriormente. Sin embargo con una dosis menor de LVP (0,06 UI/kg PV) observamos que la mayoría del agua coloreada cayó dentro del rumen.

### 4.2. Ensayo B

En la experiencia B comprobamos que en las 9 ovejas a las que se administró la LVP i.v. a dosis de 0,1 UI/kg, seguida del aporte de la solución glucosada vía oral, se produjo un importante incremento de la glucemia en todos



los ensayos (Tabla 1). A los 15 minutos posadministración la glucemia asciende desde valores iniciales entre 36,9 mg/dl y 48,4 mg/dl hasta valores de 97,7 mg/dl y 106,3 mg/dl, con incrementos en la glucemia entre 29,1 y 73,8 mg/dl (incremento medio de  $55 \pm 15,02$  mg/dl).

Cuando la dosis de LVP ensayada fue de 0,08 UI/kg PV la glucemia aumentó en todos los animales ( $n=18$ ), desde valores iniciales comprendidos entre 33,5 y 56,5 mg/dl hasta 72,1 y 187,5 mg/dl a los 15 minutos postratamiento (Tabla 1). El incremento de la glucemia en estos 15 minutos osciló entre 34,0 y 135,0 mg/dl (con incremento medio de  $69,11 \pm 30,79$  mg/dl).

Sin embargo la aplicación de 0,06 UI/kg PV de LVP, en las 9 ovejas, provocó solo un ligero incremento de la glucemia. Así desde valores iniciales entre 42,4 y 54,2 mg/dl la glucemia aumentó hasta cifras entre 53,1 y 75,8 mg/dl. El incremento de la glucemia en estas ovejas osciló entre 6,6 y 23,3 mg/dl (con incremento medio de  $15,34 \pm 6,36$  mg/dl) (Tabla 1).

El análisis estadístico (ANOVA y posterior test de Newman-Keuls) confirman que no existen diferencias entre los grupos al inicio de la experiencia ( $t=0$ ), como tampoco con la glucemia encontrada a los 15 minutos en el grupo 1 (LVP=0,06). Sin embargo, estas diferencias son altamente significativas ( $p=0,0001$ ) a los 15 minutos posadministración en los grupos 2 (LVP = 0,08) y 3 (LVP = 0,1). Incluso comprobamos diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) cuando comparamos entre sí los grupos 2 y 3 a los 15 minutos posadministración, con mayores incrementos en el grupo 2 (Figura 8).

### 4.3. Reacciones adversas

Al administrar dosis de LVP de 0,1 UI/kg PV hemos observado ligeras reacciones adversas en el animal como vocalización, inquietud, temblores, taquipnea, flatulencia, así como la adopción reiterada de posturas de micción. Estos síntomas no aparecieron o lo hicieron muy levemente en las ovejas tratadas con dosis de 0,08 y de 0,06 UI/kg de LVP.

## 5. Discusión.

En el ensayo A, comprobamos mediante visualización directa usando un endoscopio, que la administración de LVP i.v. a dosis de 0,1 UI/kg PV fue capaz de provocar el cierre del

esfínter cardial y del surco reticular. Por ello solo una mínima cantidad de la solución coloreada cayó hacia rumen discurriendo, por tanto casi en su totalidad hacia el abomaso. Algo similar sucedió al administrar la LVP a la dosis de 0,08 UI/kg PV, mientras que sin embargo con una dosis menor de LVP (0,06 UI/kg PV) la mayoría de la solución coloreada cayó hacia el rumen, lo que indicaría que a esta dosis el surco reticular no se cierra completamente.

El ayuno durante 24 horas impuesto a las ovejas nos permitió visualizar más fácilmente el cierre del esfínter cardial, ya que evitó la interferencia del contenido ruminal. Este ayuno solo fue de alimento sólido, ya que se ha demostrado que en animales sedientos o deshidratados la ingestión de agua induce de forma directa el cierre del surco reticular, permitiendo que los líquidos accedan directamente al abomaso (Mikhail et al, 1988; Ruckebusch, 1993).

Dado que se ha demostrado que el cierre del surco se efectúa a través de un mecanismo de reflejo dependiente de receptores situados en la boca y la faringe, y que son sensibles a la ingestión de ciertos líquidos (Ørskov y Benzie, 1969a; De Vuyst, 1975; van Weeren-Keverling Buisman et al, 1990), tanto la solución coloreada como la solución glucosada fueron administrados mediante sonda esofágica, con el fin de evitar que el líquido estimulara estos receptores.

La dosis inicial de vasopresina ensayada fue extrapolada de la utilizada por Rehage (1986) en el tratamiento de la cetosis bovina. Por ello iniciamos la experiencia con 0,06 UI/kg PV comprobando que no era capaz de estimular el reflejo del surco reticular, circunstancia que sí fue conseguida con dosis de 0,08 UI/kg PV. En todo momento tuvimos en cuenta que otros investigadores habían usado dosis más altas en ovejas. El-Hamamsy et al (1990) manejaron dosis de 0,1 UI/kg, Encinas et al (1996) de 0,3 UI/kg PV e incluso Brugère y Combrisson (1990) ensayaron dosis de 0,1, 0,25 y 0,5 UI/kg PV. Mikhail et al (1988) emplearon dosis de 0,5 UI/kg PV, en cabras, aunque comprobaron que con dosis menores, de 0,25 UI/kg PV, se producía de forma eficaz el cierre del surco reticular. Sin embargo Nijmeijer et al (1990), con dosis de 0,3 UI/kg PV, no consiguieron inducir un adecuado cierre del surco reticular en cabras.

Van Weeren-Keverling Buisman et al (1990) ensayaron en novillos dosis de LVP de 0,03, 0,08 y 0,5 UI/kg PV con resultados muy dispares,

---

mientras que con dosis similares a las que nosotros hemos utilizado (0,08 UI/kg PV) no fue capaz de provocar el cierre del surco en más del 40 % de los casos. Por el contrario Scholz y Mikhail (1987), en la misma especie, ya fueron capaces de estimular de forma consistente el surco reticular con dosis de 0,03 UI/kg PV.

En condiciones normales las soluciones glucosadas caen hacia el rumen donde son degradadas por la micropoblación hasta ácidos grasos volátiles. Si por el contrario la solución glucosada llega directamente hasta abomaso, lo que se comprobó con el método indirecto, es capaz de provocar un rápido e importante incremento de la glucemia (Rehage, 1986; Scholz y Rehage, 1987; Mikhail et al, 1988; Ruckebusch, 1993), que se puede detectar ya a los 15 minutos de la aplicación oral.

El rápido incremento observado en la glucemia de las ovejas tratadas con LVP a dosis de 0,08 y 0,1 UI/kg PV principalmente debe ser atribuido al cierre del surco reticular. Ello permite que la solución glucosada llegue directamente hasta abomaso, desde donde se absorbe rápidamente. Las ligeras variaciones de la glucemia observadas cuando se aplicó LVP a dosis de 0,06 UI/kg PV pueden ser debidas a que la mayor parte de la solución glucosada cayó hacia el rumen, donde es fermentada, mientras que solo una pequeña cantidad llegó hasta abomaso, debido al cierre incompleto del surco reticular.

Resultados similares han sido comunicados por diversos investigadores que usaron protocolos similares para el tratamiento de la cetosis bovina (Rehage 1986; Scholz y Rehage, 1987; Mir y Malik, 2003) y de la gestosis ovina (El-Hamamsy et al, 1990). Tsiamitas y Brikas (1981) también comprobaron el incremento de la glucemia al administrar vía oral una solución glucosada mediante la estimulación del cierre del surco reticular con sulfato de cobre. De acuerdo con Mikhail et al (1988) la administración de glucosa por vía oral *per se* no es suficiente para estimular el cierre del surco esofágico.

La administración i.v. de LVP es capaz de inducir un pequeño, aunque no significativo, incremento de la glucemia, que puede ser atribuido a la liberación de ACTH o al efecto glucogenolítico de la vasopresina (Mikhail et al, 1988; van Weeren-Keverling Buisman et al, 1990; Jackson, 2003). Además en el ganado ovino se ha comprobado que el estrés asociado a diversos estímulos como las manipulaciones de

rutina (van Weeren-Keverling Buisman et al, 1990; Hall et al, 1998), el transporte (Hall et al, 1998) o incluso el parto (Kendrick et al, 1991) puede ser el responsable de la liberación plasmática de arginina-vasopresina. Asimismo un ligero incremento de la glucemia puede ser causado por la liberación de adrenalina, hormona que se incrementa en situaciones estresantes (Mir y Malik, 2003; Bakker, 2009).

La vasopresina actúa sobre el músculo liso, tanto uterino como gastrointestinal siendo capaz de estimular la musculatura del surco reticular provocando su cierre (Flórez, 2003; Jackson, 2003; Plumb, 2010).

Se ha citado que un efecto similar al de la vasopresina sería el ejercido por la aplicación en la arteria carótida de cloruro sódico. Encinas et al (1996) comprobaron que el surco reticular no se cerró en todas las ovejas a las que se administró cloruro sódico (saturado o no), y que incluso el cloruro sódico hipertónico provocó una estimulación de los osmorreceptores que indujeron la liberación endógena de vasopresina, siendo la causante del cierre del surco reticular (Mikhail et al, 1988). La privación de agua durante 48 horas provocaría un efecto similar (Mikhail et al, 1988). En opinión de Mikhail et al (1988) las soluciones de NaCl, aunque inducen la secreción de vasopresina endógena, provocan importantes efectos adversos, lo que desaconsejan su utilización.

Prácticamente ninguno de los investigadores revisados mencionaron los efectos adversos que hemos encontrado en las ovejas a las que hemos aplicado la dosis más alta (0,1 UI/kg), aunque ellos siempre utilizaron concentraciones iguales o muy superiores (Mikhail et al, 1988; El-Hamamsy et al, 1990; Encinas et al, 1996). Incluso Brugère y Combrisson (1990) tampoco señalan ningún efecto adverso cuando aplican lisina-vasopresina i.v. en carneros a dosis entre 0,1 y 0,5 UI/kg, excepto una inhibición de la motilidad de rumen y retículo y contracciones fásicas (fasciculaciones) en retículo de muy baja intensidad. La inhibición de la motilidad de los preestómagos también ha sido comprobada al provocar el cierre del surco con vasopresina (Nijmeijer et al, 1990) o con sulfato de cobre (Tsiamitas y Brikas, 1981). El tiempo durante el que se inhibe esta motilidad varía en función de la dosis de vasopresina, del número de repeticiones y su frecuencia y evolución es variable (Brugère y Combrisson, 1990).

Únicamente Mikhail et al (1988) refieren algunos síntomas similares en ovejas a las que administraron soluciones de NaCl en la arteria carótida, lo que produce un incremento de la osmolaridad plasmática y por tanto la descarga de vasopresina endógena, capaz de provocar el cierre del surco reticular, pero también de bradicardia transitoria, recumbencia prolongada y dificultad para ingerir líquidos. En cabras, se comprobó la decoloración de las mucosas, hasta tal punto que tras 10-15 minutos posadministración de LVP todas las mucosas estaban muy pálidas (Nijmeijer et al, 1990).

Los efectos adversos encontrados se justifican al actuar la vasopresina a nivel del músculo liso vascular y gastrointestinal y por la afectación vagal y del tono simpático (Flórez, 2003; Jackson, 2003; Plumb, 2010). Dosis elevadas provocan náuseas, vasoconstricción cutánea, urgencia por defecar, diarrea, cólicos, complicaciones cardíacas como las arritmias, disminución del gasto cardíaco e isquemia miocárdica (Flórez, 2003; Jackson, 2003), este último efecto puede aparecer incluso a dosis bajas (Hirsch et al, 1989; Flórez, 2003).

Los efectos de la LVP desaparecen rápidamente debido a que el riñón y el hígado juegan un papel importante en su eliminación (Flórez, 2003). Así el aclaramiento renal es rápido y la vida media plasmática es de 10 a 20 minutos (Plumb, 2010) o de 17 a 35 minutos (Flórez, 2003; Jackson, 2003), si bien cuando se producen modificaciones en la molécula de vasopresina, su acción se puede prolongar de forma considerable (Flórez, 2003).

Por lo tanto la administración de vasopresina a dosis que son capaces de estimular el cierre del surco reticular, sin efectos adversos, proporciona una importante herramienta para facilitar el paso de algunas sustancias directamente al abomaso, evitando su paso a través del rumen y retículo y por tanto su inactivación.

## 6. Conclusiones.

La administración intravenosa de LPV induce el cierre total del surco reticular en la oveja adulta a dosis de 0,08 y 0,1 UI/kg PV, con un aumento significativo de la glucemia a los 15 minutos de administrar una solución glucosada por vía oral. Con dosis de 0,06 UI/kg PV el cierre del surco es parcial, produciendo únicamente un leve aumento de la glucemia.

La administración intravenosa de LPV a dosis de 0,1 UI/kg PV produjo efectos adversos en las ovejas, que consistieron en vocalización, inquietud, temblores, taquipnea, adopción reiterada de posturas de micción y presentación de flatulencia. Estos efectos no se observaron a dosis de 0,08 y 0,06 UI/Kg PV.

Por todo ello se recomienda utilizar LVP a dosis de 0,08 UI/kg PV, ya que produce el estímulo del cierre del surco reticular de forma efectiva y sin efectos adversos sobre las ovejas, representando una ventaja significativa para ser usada.

## 7. Referencias bibliográficas.

- Arruebo, MP., 1996. Fisiología digestiva de los rumiantes, in: García Sacristán, A., Castejón Montijano, F., de la Cruz Palomino, LF., González Gallego, J., Murillo López de Silanes, MD., Salido Ruíz, G. (eds.), Fisiología Veterinaria. Mc Graw-Hill-Interamericana, Madrid, Spain, 599-618.
- Bakker, BJ., 2009. Influence of a high osmolality, high salt concentration, and bitter taste on the reticular groove reflex in the adult cow, Thesis, Faculty of Veterinary Medicine Utrecht, Germany, 18pp.
- Boletín Oficial del Estado, 2013. Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia. Boletín Oficial del Estado, 8 de Febrero de 2013. 34, 11370-11421.
- Brugère, H., Combrisson, H., 1990. Effets de la vasopressine sur le profil moteur du réticulo-rumen chez le mouton. *Reprod Nutr Dev.* 30, 217s-218s.
- Brugère, H., Mikhail, M., Le Bars, H., 1987. Effet de la vasopressine sur la fermeture de la gouttière oesophagienne de la chèvre. *B Acad Vet France.* 60, 63-68.
- Carruthers, VR., Phipps, DE., Bakker, RJ., 1994. The effect on oesophageal groove closure of water and mineral solutions drenched to cows. *Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production.* 54, 23-26.
- De Vuyst, A., 1975. El reflejo de la gotera esofágica. *Zootecnia.* 24 (3-4), 241-242.
- Denac, M., Kumin, G., Scharrer, E., 1991. Effect of noradrenaline on smooth muscle strips from the reticular groove of adult cattle. *J Vet Med A.* 38, 383-388.
- Denac, M., Marti, J., Scharrer, E., 1990. Effect of catecholamines on the smooth muscles of the

- esophageal groove of calves. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 132, 491-496.
- Dirr, L., Dirksen, G. 1989. Oesophageal groove dysfunction as a complication of neonatal diarrhea in the calf. *The Bovine Practitioner* 24, 53-60.
- El-Hamamsy, HT., El-Neweehy, TK., Abdou, OM., Kubesy, AA., 1990. Clinical significance of oesophageal groove vasopressin induced-closure. II. A new concept in the oral glucose treatment of pregnancy toxemia in ewes. *Veterinary Medical Journal Giza* 38, 373-384.
- Encinas, T., Vinagre, E., Boggio, JC., de Vicente, ML., San Andres, MI., Rodriguez, C., 1995. Comparison of the kinetics of sodium meclofenamate versus meclofenamic acid after oral administration to sheep. *J Vet Med. A* 42, 177-183.
- Encinas, T., Vinagre, E., Boggio, JC., San Andres, MD., Rodriguez, C., San Andres, MI., 1996. Influence of closure of the reticular groove on the bioavailability and disposition kinetics of meclofenamate in sheep. *J Vet Pharmacol Ther.* 19, 15-21.
- European Commission, 2010. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union*, 20 October 2010. L 276, 33-79.
- Flórez, J., 2003. Hormonas neurohipofisarias. Fármacos anti-diuréticos. *Farmacología uterina*, in: Florez, J., Armijo, JA., Mediavilla, A. (eds.), *Farmacología Humana*, 4 ed. Elsevier-Masson, Barcelona, Spain, 671-683.
- Franz, S., Gentile, A., Baumgartner, W., 2006. Comparison of two ruminoscopy techniques in calves. *Vet J.* 172, 308-314.
- Gentile, A., Rademacher, G., Klee, W., 1997. Acidosis ruminale fermentativa nel vitello lattante. *Obiettivi e Documenti Veterinari.* 18, 63-75.
- Guilhermet, R., Mathieu, CM., Toullec, R., 1975. Transit des aliments liquides au niveau de la gouttière œsophagienne chez le veau pré-ruminant et ruminant. *Ann Zootech.* 24, 69-79.
- Hall, S., Forsling, M., Broom, D., 1998. Stress responses of sheep to routine procedures: changes in plasma concentrations of vasopressin, oxytocin and cortisol. *Vet Rec.* 142, 91-93.
- Hirsch, AT., Dzau, VJ., Majzoub, JA., Creager, MA., 1989. Vasopressin-mediated forearm vasodilation in normal humans. Evidence for a vascular vasopressin V2 receptor. *J Clin Invest.* 84, 418-426.
- Jackson, EK., 2003. Vasopresina y otros fármacos que afectan la conservación renal del agua, in: Goodman, LS., Gilman, AG. (eds.), *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 10 ed. Mc-Graw-Hill-Education, Mexico DF, 767-784.
- Kendrick, K., Keverne, E., Hinton, M., Goode, J., 1991. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of oxytocin and vasopressin during parturition and vaginocervical stimulation in the sheep. *Brain Res Bull.* 26, 803-807.
- Laszlo, FA., Laszlo, F., De Wied, D., 1991. Pharmacology and clinical perspectives of vasopressin antagonists. *Pharmacol Rev.* 43, 73-108.
- Lateur-Rowet, HJM., Breukink, HJ., 1983. The failure of the oesophageal groove reflex, when fluids are given with an oesophageal feeder to newborn and young calves. *Vet Q.* 5, 68-74.
- Marriner, S., Bogan, J., 1979. The influence of the rumen on the absorption of drugs: studies using meclofenamic acid administered by various routes to sheep and cattle. *J Vet Pharmacol Ther.* 2, 109-115.
- Martin WB, Aitken ID (eds), 2002. *Enfermedades de la oveja*, 2 ed. Acribia, Zaragoza, España, 629 pp.
- McLeay, LM., Waller, JE., O'Connor, MB., Hobson, BL., 2002. Reticular groove contraction in dairy cattle following drenching with an anti-bloat solution or a combination of anti-bloat solution and N Z Vet J. 50, 77-80.
- Mikhail, M., Brugere, H., Le Bars, H., Colvin, H.W.J., 1988. Stimulated esophageal groove closure in adult goats. *Am J Vet Res.* 49, 1713-1715.
- Mikhail, M., Scholz, H., 1987. Untersuchungen zur Nutzung der Schlundrinnenkontraktion in der Behandlung innerer Erkrankungen des erwachsenen Rindes 2: Mitteilung: Vasopressinkonzentrationen im Blut plasma. Use of reticular groove contraction in the treatment of internal diseases of adult cattle. 2. Vasopressin concentrations in blood plasma. *Tierarztl Umsch.* 42 (5), 378-382.
- Mir, A., Malik, H., 2003. Oral glucose therapy-a new approach in the treatment of bovine ketosis. *Indian J Vet Med.* 23, 16-18.
- Newhook, JC., Titchen, DA., 1976. Cineradiography of the reticular groove mechanism. *Aust Vet J.* 52, 132-135.
- Nicholson, T., Belkhiri, M., 1991. The inhibition of the reticular groove reflex in sheep by clonidine. *J Vet Med. A* 38, 265-270.
- Nijmeijer, SM., Samuriwo, E., Van Duin, CT., Van Miert, AS., 1990. Oral chloramphenicol in dwarf goats -influence of vasopressin on its absorption and effect of diet on its biodegradation in ruminal fluid samples. *J Vet Pharmacol Ther.* 13, 408-414.
- Nishida, Y., Takahashi, Y., Oda, K., Hayama, T., 1996. The effect of reflex closure of the esophageal groove on bioavailability of oral sulfamethoxazole-trimethoprim in ruminating calves. *J Vet Med Sci.* 58, 397-400.

- Ørskov, E., 1972. Reflex closure of the oesophageal groove and its potential application in ruminant nutrition. *S Afr J Anim Sci.* 2, 169-176.
- Ørskov, E., Fraser, C., Pirie, R., 1973. The effect of bypassing the rumen with supplements of protein and energy on intake of concentrates by sheep. *Br J Nutr.* 30, 361-367.
- Ørskov, ER., Benzie, D., 1969a. Studies on the oesophageal groove reflex in sheep and on the potential use of the groove to prevent the fermentation of food in the rumen. *Br J Nutr.* 23, 415-420.
- Ørskov, ER., Benzie, D., 1969b. Using the oesophageal groove reflex in ruminants as a means of bypassing rumen fermentation with high-quality protein and other nutrients. *Proc Nutr Soc.* 28, 30A-31A.
- Plumb, DC., 2010. *Manual de Farmacología Veterinaria*, 6 ed. Inter-Médica, Buenos Aires, Argentina, 1059 pp.
- Pochòn, DO., 2002. Surco reticular de los rumiantes. *Revisión bibliográfica. Rev Vet.* 12/13, 34-44.
- Rébillard, A., 2007. Utilisation des anti-infectieux et des anti-parasitaires dans le traitement des entérites néonatales des veaux: synthèse bibliographique. Thesis, Ecole Nationale Veterinaire Toulouse, France, 212 pp.
- Rehage, J., 1986. Untersuchungen zur Wirksamkeit oraler Glucosegaben nach Auslösung der Magenrinnenkontraktion in der Ketose-Therapie von Milchkühen. Thesis, Faculty of Veterinary Medicine Hannover, Germany, 163 pp.
- Reid, AM., Post, EJ., Titchen, DA., 1987. Reflex inhibition of the reticulo-omasal orifice in sheep with pharyngeal administration of water and sapid solutions. *Proc Aust Physiol Pharmacol Soc.* 74-78.
- Riek, RF., 1954. The influence of sodium salts on the closure of the oesophageal groove in calves. *Aust Vet J.* 30, 29-37.
- Rodrigues, R., de Sousa Lucci, C., Mazza Rodrigues P. H., 2002. Alimentação de bezerras ruminantes com dieta sólida ou líquida, via goteira esofageana: formação da goteira e escape ruminal. *R Bras Zootec.* 31, 2364-2372.
- Ruckebusch, Y., 1993. Motilidad del conducto gastrointestinal, in: Church, CD. (ed.), *El Rumiante: fisiología digestiva y nutrición*. Acribia, Zaragoza, Spain, 69-116.
- Ruckebusch, Y., Kay, RNB., 1971. Sur le réflexe de fermeture de la gouttière oesophagienne. *Ann Biol Anim Biochem Biophys.* 11, 281-282.
- Sargison, ND., Pomroy, WE., Adlington, BA., 2000. Ruminoreticulum bypass in goats and its possible effect on the efficacy of oxfendazole against resistant gastrointestinal parasites. *Small Rumin Res.* 35, 209-212.
- Sargison, ND., Stafford, KJ., West, DM., 1998. The effects of age, weaning, drench volume and yarding on ruminoreticulum bypass in sheep, with reference to the anthelmintic efficacy of benzimidazole drenches. *N Z Vet J.* 46, 20-27.
- Sargison, ND., Stafford, KJ., West, DM., 1999. Fluoroscopic studies of the stimulatory effects of copper sulphate and cobalt sulphate on the oesophageal groove of sheep. *Small Rumin Res.* 32, 61-67.
- Sato, H., Nitanaï, A., Kurosawa, T., Oikawa, S., 2004. Anticoccidial efficacy of medium-chain triglycerides (MCT) in calves. *J Vet Med Sci.* 66, 1583-1585.
- Scholz, H., 1988. Utilization of the reticular groove contraction in adult cattle - a therapeutical alternative for the practitioner? *The Bovine Practitioner.* 23, 148-152.
- Scholz, H., 1995. Sulla funzionalità della doccia esofagea. *Atti della Società Italiana di Buiatria.* 27, 551-561.
- Scholz, H., Mikhail, M., 1987. Untersuchungen zur Nutzung der Schlundrinnenkontraktion in der Behandlung innerer Erkrankungen des erwachsenen Rindes. 1. Mitteilung: Auslösbarkeit der Schlundrinnenkontraktion durch intravenöse Verabreichung von Vasopressin. Utilization of oesophageal groove contraction in the treatment of internal diseases of adult cattle. 1: elicitation of contraction by intravenous administration of vasopressin. *Tierarztl. Umsch.* 42, 280-287.
- Scholz, H., Rehage, J., 1987. Untersuchungen zur Nutzung der Schlundrinnenkontraktion in der Behandlung interner Erkrankungen des erwachsenen Rindes. 4. Behandlung primärer Ketosen. Stimulation of oesophageal groove contraction in the treatment of internal diseases of adult cattle 4: treatment of primary ketosis. *Tierarztl. Umsch.* 42, 280-287.
- Sharifi, K., Grunberg, W., Soroori, S., Mohri, M., Ahrari-Khafi, MS., 2009. Assessment of the acetaminophen absorption test as a diagnostic tool for the evaluation of the reticular groove reflex in lambs. *Am J Vet Res.* 70, 820-825.
- Smith, B., Reynolds, G., Embling, P., 1979. Effect of method of oral administration of zinc sulphate on acute zinc toxicity in the sheep. *New Zeal J Exp Agr.* 7, 107-110.
- Smith, BL., Reynolds, GW., Embling, PP., 1977. Zinc solutions and closure of the reticular groove in sheep. *New Zeal J Exp Agr.* 5, 261-263.
- Thivend, P., Vermorel, D., Guilhermet, R., 1977. L'utilisation du lactoserum et de ses derives par les bovins et les ovins. *Colloque des Lactoserum* 18-11, 225-243.
- Tsiamitas, C., Brikas, P., 1981. Forestomach motility in adult sheep when reticular groove closure is

---

provoked by copper sulphate solution. *Ann Rech Vet.* 12, 117-121.

van Weeren-Keverling Buisman, A., Kuiper, R., Wensing, T., Breukink, H., 1990. The effect of vasopressin on the closure of the reticular groove in the veal calf. *J Anim Physiol Anim Nutr.* 64, 240-249.

Wise, GH., Anderson, GW., Linnerud, AC., 1984. Relationship of milk intake by sucking and by drinking to reticular-groove reactions and ingestion behavior in calves. *J Dairy Sci.* 67, 1983-1992.

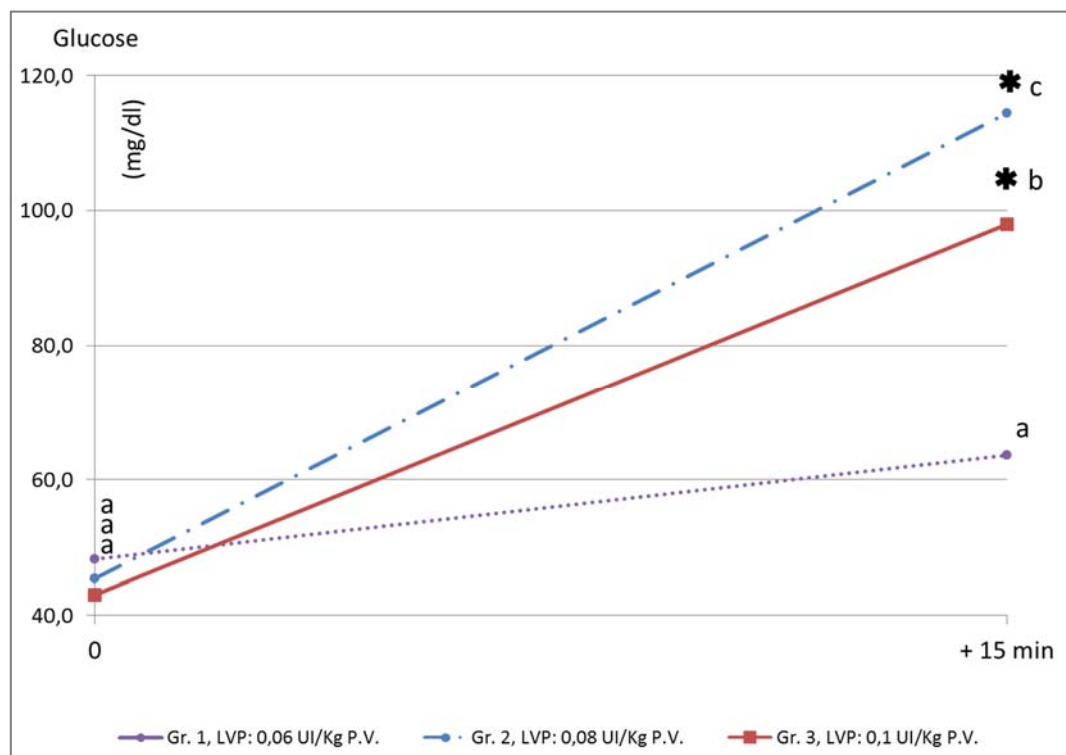
## 8. Tablas y figuras.

Tabla 1. Estadística descriptiva. Glucemias medias (mg/dl) ( $\bar{x} \pm SD$ ) en las diferentes ovejas en función de la dosis de LVP empleada (UI/kg PV).

	Grupo 1, n=9 LVP: 0,06 UI/Kg PV		Grupo 2, n=18 LVP: 0,08 UI/Kg PV		Grupo 3, n=9 LVP: 0,1 UI/Kg PV		F	p
	Media	Std. Dev.	Media	Std. Dev.	Media	Std. Dev.		
T = 0	48,23	4,37	45,35	6,43	42,98	3,69	2,13435	0,134369
T = + 15 min	63,58	8,19	114,46	33,71	97,98	15,14	11,81633	0,000135
Incremento	15,34	6,36	69,11	30,79	55,00	15,02	15,77646	0,000016

T = 0: glucemia inicial, T = +15 min: glucemia a los 15 minutos posadministración.

Figura 8. Evolución de las glucemias en los diferentes grupos en función de la dosis de LVP (UI/kg PV) empleada.



Letras diferentes indican diferencias significativas entre grupos. Gr. 1 = grupo 1, Gr. 2 = grupo 2, Gr. 3 = grupo 3.





---

## VI. 2. Tratamiento de la toxemia de la gestación ovina mediante glucosa administrada vía oral, con previa manipulación del surco reticular.

### **Palabras clave:**

*Toxemia de la gestación, vasopresina, surco reticular, glucemia, β-hidroxibutirato, oveja.*

### **Key words:**

*Pregnancy toxemia, vasopressin, reticular groove, glucose, β-hydroxybutyrate, sheep.*

### **RESUMEN.**

*La toxemia de la gestación es un trastorno metabólico que afecta al ganado ovino, generalmente con gestaciones múltiples, como consecuencia de un desequilibrio entre los aportes energéticos y sus necesidades incrementadas y especialmente en la última fase de la preñez. Se caracteriza por hipoglucemia e hipercetonemia. Su tratamiento, además de modificando el manejo del rebaño, está basado en el aporte de glucosa parenteral o sustancias glucoplásticas. La glucosa administrada vía oral, al llegar al rumen es fermentada por los microorganismos dando lugar a la formación de ácido butírico, con importante efecto cetogénico.*

*En la presente investigación hemos comprobado que la administración conjunta de lisina-vasopresina (0,08 UI/kg PV, i.v.) y una solución oral de glucosa (50 g) produce un incremento de la glucemia, que persiste durante cierto tiempo, por lo que podría ser utilizado en la terapia de esta patología. Ello se fundamenta en que la lisina-vasopresina induce el cierre del surco reticular en rumiantes adultos, permitiendo que la glucosa administrada per os, llegue directamente al abomaso donde se absorbe de manera inmediata. Como conclusión podemos decir que el tratamiento ensayado provoca, en ovejas con toxemia por ayuno, un notable incremento de la glucemia, que aunque menos marcado que la terapia convencional con suero glucosado i. v., se mantiene durante más tiempo, regularizando los parámetros indicadores de metabolismo energético en las ovejas en ayuno.*

### **ABSTRACT.**

*Ovine pregnancy toxemia is a metabolic disorder that affects sheep, usually with multiple fetuses, but it can occur in ewes carrying singletons under rigorous climatic conditions and nutritional deficiencies, as a result of an imbalance between energy intake and increased needs, especially in the last phase of pregnancy. It is characterized by hypoglycaemia and hyperketonaemia. Treatment, in addition to changing herd management, is based on the contribution of parenteral glucose or glucoplastic substances. Oral administration of glucose, which, on reaching the rumen is fermented by rumen microorganisms, results in the formation of butyric acid, with an important ketogenic effect.*

*In the present research we found that the joint administration of lysine-vasopressin i.v. (0.08 IU/kg BW) and an oral glucose solution (50 g) causes a raise in blood glucose, which persists for some time, so it could be used in the treatment of this disease. This therapy is based on the fact that lysine-vasopressin induces oesophageal groove closure in adult ruminants, enabling glucose orally administered to reach the abomasum directly, where it is immediately absorbed. In conclusion, we can say that the tested treatment causes a significant increase in blood glucose in sheep affected by toxemia caused by fasting, although less marked than conventional therapy with intravenous drip glucose, it stays longer, regularizing parameters indicative of energy metabolism in fasting sheep.*

## 1. Introducción.

La toxemia de la gestación o gestosis es un trastorno metabólico que afecta al ganado ovino, generalmente con gestaciones múltiples, durante el último tercio de la preñez, debido a la incapacidad del animal para mantener la homeostasis ante un balance energético negativo (González y Rejas, 1995; West, 1996; Rook, 2000; Harmeyer y Schlumbohm, 2006; Sargison, 2007; Cal-Pereyra et al, 2012).

A pesar de que tradicionalmente se ha citado como causa principal una subnutrición durante la última fase de la preñez, en la actualidad esta enfermedad se observa con gran frecuencia en explotaciones intensivas, donde las ovejas presentan una elevada condición corporal al final de la gestación, con gran acumulación de grasa abdominal, que unido al incremento del tamaño uterino provocan una reducción del volumen ruminal dificultando la ingesta (Prieto, 1994; González y Rejas, 1992; Chilliard et al, 2000; Van Saun, 2000; Radostits et al, 2007; Mavrogiani y Brozos, 2008; Karagiannis et al, 2014). Si a ello sumamos el importante incremento de las demandas energéticas, el animal se ve obligado a recurrir a la movilización de sus reservas grasas para compensar el déficit energético (East, 1983; Van Saun, 2000; Rook, 2000; Clarkson, 2002; Sargison, 2007). Si bien el balance entre la alimentación y los requerimientos es el elemento central en la patología, se han sugerido factores estresantes o inherentes al animal como posible origen de la enfermedad (Bonino et al, 1987; Duffield, 2000; Rook, 2000; Clarkson, 2002; Kulcsar et al, 2006; Radostits et al, 2007; Al-Mujalli, 2008; Cal-Pereyra et al, 2012; Duehlmeier et al, 2013).

Los síntomas aparecen de forma más o menos brusca en la fase final de la preñez, generalmente en las 2-3 semanas previas al parto y se caracterizan por signos digestivos y neuromusculares (Bonino et al, 1987; Ortolani y Benesi, 1989; Rook, 2000; Clarkson, 2002; Morgante, 2004; Sargison, 2007; Al-Mujalli, 2008; Cal-Pereyra et al, 2012; Jyothi et al, 2014), que culminan tras una fase comatosa, con la muerte del animal produciéndose en el 80-90 % de los casos no tratados antes de una semana desde el comienzo de los síntomas (Prieto, 1994; Rook, 2000; Radostits et al, 2007; Sargison, 2007; Cal-Pereyra et al, 2012).

La hipercetonemia, junto con la severa hipoglucemia, son los inductores de los signos clínicos de la enfermedad (Andrews et al, 1997; Rook, 2000; Marteniuk y Herdt, 1988; Mahmoud y Azab, 2014). Así es frecuente encontrar valores de glucemia entre 1,1 a 2,2 mmol/l (20 a 40 mg/dl) (Marteniuk y Herdt, 1988; Al-Mujalli, 2008; Cal-Pereyra et al, 2012), si bien en casos graves la glucemia puede ser inferior de 20 mg/dl (Bonino et al, 1987; Ford et al, 1990; Contreras et al, 1990; González y Rejas, 1995; Ramin et al, 2005; Radostits et al, 2007).

La mayoría de los investigadores consideran 3,0 mmol/l de  $\beta$ -hidroxibutirato ( $\beta$ OHB) sérico (54,05 mg/dl) como valor mínimo para diagnosticar toxemia de la gestación clínica (Marteniuk y Herdt, 1988, Cantley et al, 1991, Scott y Woodman, 1993, Sargison et al, 1994, Scott, 1995, Scott et al, 1995b, West, 1996, Andrews et al, 1997, Rook, 2000; Schlumbohm y Harmeyer, 2004, Harmeyer y Schlumbohm, 2006, Cal-Pereyra et al, 2012, Cal-Pereyra et al, 2015a). Cal-Pereyra et al (2015a) indican que con valores de glucemia de 28,62 mg/dl (1,59 mmol/l) y/o de  $\beta$ -hidroxibutirato en sangre de 2,26 mmol/l se deben instaurar las correspondientes medidas terapéuticas, independientemente que la enfermedad sea subclínica.

Se han descrito múltiples terapias para la toxemia de la gestación, con resultados variables, a menudo contradictorios (Andrews et al, 1997; Marteniuk y Herdt, 1988), y siendo muy costoso cuando están afectados un número elevado de animales del rebaño. Por ello, antes de instaurarlas, deberíamos revisar las posibilidades terapéuticas existentes, el valor del animal, el coste económico y el pronóstico en función de cada caso concreto.

El objetivo prioritario es el aumento de la formación de glucosa y su utilización a nivel tisular, debiendo incrementar también la utilización de los cuerpos cetónicos (Bonino et al, 1987; González y Rejas, 1995; Clarkson, 2002; Radostits et al, 2007). Además es preciso modificar la ración ofreciendo a la oveja una dieta de buena calidad, fresca y muy palatable, con carbohidratos y fibra en cantidad adecuada (East, 1983; Scott et al, 1998; Clarkson, 2002; Radostits et al, 2007).

Cualquier sustancia que provoque una elevación de la glucemia puede ser efectiva en las etapas iniciales de la enfermedad (Bonino et al, 1987; Cal-Pereyra et al, 2012), por ello es

habitual aplicar suero glucosado isotónico (250-1000 ml, i.v.), acompañado de precursores de la glucosa por vía oral (glicerol, propilenglicol, propionato sódico, etc) (El-Hamamsy, 1990; Rook, 2000; Clakson, 2002; Radostits et al, 2007; Cal-Pereyra et al, 2015b), aunque estos últimos disminuyen la capacidad fermentativa del rumen y si no se administran mediante sonda esofágica no suelen ser efectivos debido a la anorexia parcial que sufren las ovejas. La utilización parenteral de la glucosa es más un tratamiento paliativo que curativo (González y Rejas, 1995), además su dosificación reiterada puede provocar polipnea, temblores musculares, debilidad y colapso, siendo también frecuente la tumefacción e infección en la zona de inoculación (Rosenberger, 1983). También está desaconsejada la administración oral de glucosa, ya que al llegar al rumen da lugar a la formación de ácido butírico, con importante efecto cetogénico (Benedito, 1986; Cal-Pereyra et al, 2012), sin embargo se ha demostrado que cuando conseguimos que ésta alcance directamente el abomaso se absorbe incrementando de forma importante la glucemia (Tsiamitas y Brikas, 1981; El-Hamamsy, 1990). En la cetosis bovina se han ensayado protocolos similares (Rehage 1986; Scholz y Rehage, 1987; Mir y Malik, 2003) con resultados positivos.

Recientemente se ha comprobado que la lisina-vasopresina (LVP), administrada a dosis de 0,08 UI/kg PV, es capaz de estimular de forma eficaz el surco reticular y sin efectos adversos sobre las ovejas (González-Montaña et al, 2014), por ello la administración conjunta con soluciones glucosadas vía oral permite un aumento significativo de la glucemia a los 15 minutos posadministración.

## 2. Objetivos.

Teniendo en cuenta las experiencias citadas previamente, y aunque parece estar desaconsejada la administración oral de glucosa, el objetivo de la presente investigación es comprobar si la utilización conjunta de lisina-vasopresina, vía i.v., y glucosa vía oral puede ser utilizada en el tratamiento de la toxemia de la gestación ovina provocada experimentalmente. Para ello hemos estudiado la evolución de la glucemia y otros parámetros indicadores del metabolismo energético ovino en las 12 horas que siguen a la administración del tratamiento ensayado (LVP i.v. + glucosa oral), así como la evolución durante todo el periodo de ensayo (96

horas). El objetivo final es comprobar si la administración conjunta de LVP + glucosa oral puede ser una opción terapéutica en la toxemia de la gestación ovina y por ello podría ser aplicada en ovejas que presenten espontáneamente la enfermedad.

## 3. Material y métodos.

### 3.1. Animales y manejo. Normas de protección animal.

Se seleccionaron 10 ovejas de raza assaf, con edad entre 4 y 6 años, no gestantes, no lactantes, con peso medio de  $55,4 \pm 3,4$  kg ( $\bar{X} \pm DS$ ), y una condición corporal entre 3.0 y 3,5 según la escala de Martin y Aitken (2002) y sin manifestaciones clínicas de enfermedad. Los animales permanecieron estabulados en las instalaciones de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de León.

Todos los procedimientos experimentales se realizaron cumpliendo lo establecido en la Directiva que regula en la Unión Europea la utilización de animales con fines científicos (European Commission, 2010/63/UE) y el Real Decreto que regula en España la experimentación, docencia y protección animal (BOE, 2013, Real Decreto 53/2013).

### 3.2. Aporte de alimento y agua.

Las ovejas fueron alimentadas con cereales y forraje durante el último mes, para provocar un ligero engrasamiento. La ración administrada estuvo compuesta de concentrado (cebada, 0,50 kg/día, soja 44 %, 0,20 kg/día) y con acceso a heno de buena calidad (alrededor de 1,5 kg/día) lo que proporciona una ración final de 2,03 kg MS, 88 % de MS, 14,1 % de proteína bruta (CP) y 2,63 Mcal/kg MS. Al objeto de conseguir un balance energético negativo las ovejas se han sometido a un periodo de ayuno que osciló entre 3 y 5 días (72 y 120 horas), hasta comprobar la aparición de cetonuria mediante tiras reactivas semicuantitativas. Este ayuno se mantuvo durante todo el protocolo experimental. En todo momento se mantuvo el aporte de agua, si bien se retiró el material de cama de la zona donde estaban estabuladas las ovejas para evitar la ingestión de paja u otros componentes. Una vez finalizado el ensayo las ovejas volvieron a alimentarse con la ración descrita.

### 3.3. Diseño experimental

El grupo tratado estuvo formado por seis ovejas a las que se aplicó, a las 8 a.m., por vía endovenosa lisina-vasopresina (LVP) ([Lys<sup>8</sup>]-Vasopresin Sigma, 250 UI/mg) a dosis de 0,08 UI/kg PV seguida de la administración inmediata de 50 g de glucosa (C<sub>6</sub> H<sub>12</sub> O<sub>6</sub>, D(+)-Glucosa GPR Rectapur, VWR International Eurolab, 180,16 g/mol), por vía oral, disueltos en 1000 ml de agua para facilitar su aplicación, mediante una sonda introducida en el tramo inicial del esófago (Tabla 1).

El grupo control estuvo integrado por cuatro ovejas que recibieron un tratamiento estándar a base de 50 ml de suero glucosado comercial estéril al 50 % (Glucosado 50 %, B. Braun, glucosa 50 %, glucosa 500 mg/ml, equivalente a 550 mg/ml de glucosa anhidra, con valor energético 2000 kcal/l) por vía i.v., similar a las terapias preconizadas por diversos investigadores (Andrews, 1982; Clarkson 2002). Para eliminar las posibles variables atribuibles a la aplicación intravenosa de vasopresina, en este grupo de ovejas también se administró LVP a la dosis anteriormente citada. Cada 12 horas se repitió la administración del tratamiento, y de esta forma la terapia se realizó durante 8 veces, a las 12, 24, 36, 48, 60, 72 y 84 horas tras el inicio del experimento (Tabla 2).

### 3.4. Muestras, conservación y procesado de las muestras

La extracción de sangre se realizó mediante venopunción de la yugular, utilizando jeringuillas de 10 ml y agujas de 18 G. Los muestreos se realizaron con la siguiente pauta: previo a la administración del tratamiento ensayado, a los 15, 30 y 60 minutos, así como a las 2, 4, 8 y 12 horas. Este último muestreo coincidió con la siguiente administración de LVP, realizada a las 12 horas de la primera aplicación.

Para comprobar la evolución a lo largo del ensayo, y dado que cada 12 horas se repitió la administración del tratamiento, se realizaron muestreos sanguíneos previamente a la terapia y a los 15 minutos posadministración. Para comprobar la evolución tras finalizar el ensayo se muestrearon a las ovejas a las 96 horas desde el inicio del experimento (Tabla 2). Las muestras de orina fueron colectadas al inicio del protocolo y antes de cada ensayo terapéutico, siguiendo el método de apnea transitoria (Benech et al, 2015).

	Grupo tratado (n = 6)	Grupo control (n = 4)
Premedicación (cada 12 h, 4 días, 8 aplicaciones)	LVP 0,08 UI/kg PV, i.v.	LVP 0,08 UI/kg PV, iv.
Tratamiento (cada 12h, 4 días, 8 aplicaciones)	50 g de glucosa disuel ta en 1 L de agua, oral	suero glucosado al 50 %, 50 ml, i.v.
Muestras en 12 h	0 h, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h (=0 h)	0 h, 15 min, 30 mi n, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h (=0 h)
Muestras en 4 días	0 h, +15 min; 12 h, +15 min; 24 h, +15 min; 36 h, +15 min; 48 h, +15 min; 60 h, +15 min; 72 h, +15 min; 84 h, +15 min; 96 h	0 h, +15 min; 12 h, +15 min; 24 h, +15 min; 36 h, +15 min; 48 h, +15 min; 60 h, +15 min; 72 h, +15 min; 84 h, +15 min; 96 h

Tabla 2. Diseño experimental.

### 3.5. Analítica de laboratorio

Las muestras de sangre se centrifugaron a 4000 rpm (2200 xg) durante 10 minutos (siguiendo la metodología descrita por Escalera et al (2013), excepto una parte que se destinó a la valoración de los NEFA, que debe hacerse en sangre entera e inmediatamente tras el muestreo, por lo que una pequeña fracción de la sangre se depositó en tubos con EDTA.

Inmediatamente el plasma, libre de impurezas se colocó en tubos Eppendorf y se congelaron a - 20 ° C hasta ser analizados en el Laboratorio de Técnicas Instrumentales (LTI) de la Universidad de León. Los análisis se realizaron mediante un autoanalizador Cobas Integra 400 (Roche Diagnostics, S.L). Los siguientes parámetros: glucosa, creatinina, urea, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT),  $\gamma$ -glutamyltransferasa (GGT) fueron analizados mediante reactivos Roche Diagnostics, mientras que el valor de  $\beta$ -hidroxibutirato ( $\beta$ OHB) y de ácidos grasos no esterificados en sangre (NEFA) se midieron mediante reactivos Ranbut® (D-3-Hydroxybutyrate, Randox Laboratories Ltd, UK) y NEFA® (Non Esterified Fatty Acids, Randox Laboratories Ltd, UK), respectivamente.

Las muestras de orina recogidas se analizaron inmediatamente mediante tiras reactivas semicuantitativas (Multistix 10 Visual, Bayer,

---

USA) para evaluar el pH, glucosa, densidad y cuerpos cetónicos totales.

### 3.6. *Procesado de los datos. Estudio estadístico.*

Se calcularon las concentraciones plasmáticas de cada parámetro. Los datos fueron analizados utilizando el software estadístico SPSS 20.0 y se realizaron dos tipos de estudios.

Para estudiar la evolución a lo largo de las 12 horas muestreadas, inicialmente se realizó un análisis descriptivo, obteniendo el valor medio, la desviación estándar (SD), el error estándar de la media (SE) y el rango mínimo y máximo. Posteriormente se realizó una prueba de homogeneidad de las varianzas, y en aquellos casos en los que existió homogeneidad se realizó un análisis de varianza. En aquellos casos que no existió homogeneidad se realizan pruebas no paramétricas, aplicando una T de Student para comprobar si existen variaciones entre los diferentes tratamientos y un Modelo lineal para medidas (o muestras) repetidas, para ver la evolución de los diferentes parámetros a lo largo del tiempo. Todo ello permite comparar los dos tratamientos ensayados y ver la evolución en cada uno de ellos a lo largo de los diferentes muestreos.

Dado que es interesante estudiar la evolución a lo largo de los 5 días que dura la experiencia, se ha realizado un análisis descriptivo (similar al descrito anteriormente), así como un Modelo lineal para muestras repetidas, para comparar los diferentes muestreos dentro del tratamiento y una T de Student para comparar entre los diferentes tratamientos (para ver las variaciones) en todo el tiempo muestreado. Ello va encaminado a discernir cuál de los 2 tratamientos es más efectivo en todo el ensayo.

Los resultados se han expresado mediante tablas donde se han integrado los datos obtenidos en el análisis descriptivo, usando letras (o números si es necesario) para indicar la existencia de diferencias estadísticamente significativas. En algunos casos, y cuando los datos obtenidos lo han aconsejado, se han usado gráficas para visualizar los resultados encontrados.

## 4. Resultados.

En algunas ovejas, y generalmente en la primera aplicación de la LVP, hemos observado ligeras reacciones adversas tales como vocalización, inquietud, temblores y leve taquipnea. Estos síntomas fueron más leves o incluso desaparecieron en posteriores administraciones.

Aunque todas las ovejas presentaron cetonuria al inicio del ensayo, detectada mediante tiras reactivas, en dos de ellas encontramos valores semicuantitativos más altos, y que posteriormente comprobamos que se correspondieron con aquellas ovejas que mostraban valores más elevados de  $\beta$ -hidroxibutirato en sangre. Tras el primer tratamiento, en ninguna de las ovejas se volvió a detectar cetonuria.

Tras la administración conjunta de LVP i.v. seguida de glucosa vía oral, hemos comprobado un importante incremento (significativo) de la **glucemia**, que asciende desde valores iniciales entre 1,48 y 3,87 mmol/l hasta valores entre 4,41 y 10,41 mmol/l a los 15 minutos posadministración, lo que confirma el paso de la glucosa a través del surco reticular, hasta llegar al abomaso, su inmediata absorción, y su paso a sangre. Si tenemos en cuenta los valores medios comprobamos que desde valores iniciales de 2,86 mmol/l la glucemia se incrementa hasta 6,43 mmol/l, a los 15 minutos, encontrando los valores más altos 1 hora después de la terapia ensayada, con glucemias de 7,64 mmol/l (Tabla 3, Gráfica 1). En las horas posteriores observamos que la glucemia va descendiendo de forma continua, con valores mínimos en los momentos previos a la aplicación del siguiente tratamiento; y por lo general la glucemia fue superior a los niveles iniciales (Tabla 3, Gráfica1). Aunque con glucemias más altas en toda la experiencia, el aumento deja de tener carácter significativo a las 4 horas postratamiento. En aquellas ovejas que presentaban glucemias más bajas al inicio de la experiencia también mostraron un menor incremento de la glucemia, así una de las ovejas que comenzó con 1,83 mmol/l se incrementó hasta 4,41, mientras que otra de ellas que comenzó con 3,47 mmol/l ascendió, en ese mismo periodo, hasta 10,41 mmol/l. En la mayoría de las ovejas, el valor máximo de glucemia se obtiene 1 hora después del tratamiento, alcanzando valores entre 6,88 y 11,49 mmol/l. Solo una de las ovejas mostró

valores más altos a los 30 minutos que en el muestro realizado a 1 hora postratamiento.

La evolución de la glucemia observada en los tratamientos consecutivos realizados **a lo largo de la experiencia** es similar a la descrita anteriormente (Tabla 4, Gráfica 5), obteniendo siempre un incremento bastante evidente de la glucemia, con un descenso posterior. Incluso observamos que a las 96 horas del inicio de la experiencia (12 horas después del último tratamiento) en algunos animales la glucemia desciende a valores mínimos, incluso por debajo de los niveles encontrados al inicio del experimento.

Aquellas ovejas en las cuales se ha aplicado **suero glucosado i.v.**, presentaron valores iniciales de glucemia comprendidos entre 2,44 y 2,98 mmol/l, ascendiendo rápidamente a valores que oscilan entre 17,60 y 22,29 mmol/l a los 15 minutos posadministración. Los valores medios de este grupo de ovejas pasan desde 2,71 a 20,76 mmol/l (Tabla 3, Gráfica 1). En las horas posteriores la glucemia cae de forma continua, lo que se aprecia ya a los 30 minutos de la administración del suero glucosado, y va descendiendo hasta valores cercanos a los iniciales. A las 2 horas posadministración la glucemia ya no muestra diferencias significativas. El comportamiento en las **sucesivas aplicaciones** de la terapia a lo largo de la experiencia es similar; siendo lo más característico el rápido y marcado ascenso de la glucemia en todas las ovejas tras la aplicación del tratamiento. Observamos que a las 96 horas del inicio del ensayo, la glucemia desciende a valores próximos, aunque ligeramente superiores, a los de partida (Tabla 4, Gráfica 5).

El estudio estadístico de la glucemia señala diferencias significativas entre los 2 tratamientos ensayados a los 15', 30' y 1 hora posaplicación (Tabla 3, Gráfica 1). Cuando estudiamos la evolución en los 5 días de ensayo la diferencia estadística se muestra a los 15 minutos tras todas las aplicaciones, pero no a las 96 horas (Tabla 4, Gráfica 5).

Únicamente en una de las ovejas hemos encontrado un incremento del  $\beta$ -hidroxibutirato en los días posteriores, llegando incluso a valores similares a los del inicio. Los valores de  **$\beta$ -hidroxibutirato** obtenidos antes de la administración del tratamiento ensayado oscilaron entre 0,51 y 1,1 mmol/l, con un valor medio de 0,73 mmol/l (Tabla 3, Gráfica 2). Tras la primera administración de glucosa vía oral la

evolución comprobada en las tasas de este cuerpo cetónico es inversa a la que presenta la glucemia, descendiendo en todas las ovejas y mostrando un valor medio de 0,45 mmol/l. Aunque los valores sanguíneos de  $\beta$ -hidroxibutirato descienden tras el primer tratamiento, el valor mínimo lo encontramos entre 30 minutos y 1 hora posadministración, con un valor medio de 0,36 y 0,40 mmol/l. Existen diferencias estadísticas en todos los muestreos, al ser comparados con el valor inicial (Tabla 3, Gráfica 2). Normalmente tras los posteriores tratamientos se producen descensos, aunque con una evolución irregular. A las 96 horas, y excepto en una oveja, se apreciaron valores de  $\beta$ -hidroxibutirato sanguíneo inferiores a los iniciales. Únicamente hemos detectado diferencias significativas entre ambas terapias en los valores hallados a las 1 y 2 horas.

En el **grupo control** (con glucosa i.v.) los valores de  **$\beta$ -hidroxibutirato** pretratamiento oscilaron entre 0,37 y 0,65 mmol/l, con un valor medio de 0,55 mmol/l. Los valores sanguíneos de  $\beta$ -hidroxibutirato van descendiendo tras el tratamiento, con valores mínimos entre 30 minutos y una hora posadministración (0,25 y 0,24 mmol/l). Las diferencias estadísticas aparecen a los 30 minutos y se mantienen durante toda la experiencia, siendo siempre inferiores a los encontrados en el grupo tratado con glucosa oral (Tabla 3, Gráfica 2). El comportamiento del  $\beta$ OHB en las sucesivas aplicaciones es similar en todas las ovejas, descendiendo tras el tratamiento, y siendo inferiores a las 72, 84 y 96 horas a los valores de inicio (Tabla 4, Gráfica 6).

El comportamiento de los **NEFA** es similar al del  $\beta$ -hidroxibutirato en sangre disminuyendo, en ambos grupos, a los 15 minutos postratamiento (desde 0,67 a 0,38 y desde 0,79 a 0,47 mmol/l), descenso que se mantiene hasta 1 hora, para comenzar a incrementarse posteriormente, y mostrando los valores más elevados a las 8 y 12 horas desde el inicio del experimento. Los valores siempre fueron más elevados en el grupo tratado con glucosa i.v. que en el grupo con glucosa oral, aunque solo hemos comprobado diferencias estadísticas a las 8 horas postterapia (Tabla 3, Gráfica 3). Al estudiar la evolución de los NEFA a lo largo de toda la experiencia comprobamos que mientras que en el grupo tratado con glucosa oral, tras el descenso inicial, apenas existe variación, en el grupo tratado vía i.v. muestra variaciones “en dientes de sierra” y siempre son más altos que el grupo anterior (Tabla 4, Gráfica 7).

Las **enzimas valoradas (ASAT, ALAT y GGT)** son similares en todas las ovejas muestreadas, sin apenas variaciones, aunque son ligeramente superiores en aquellas ovejas tratadas con glucosa oral, y especialmente la ASAT. En ninguna de las enzimas hemos encontrado diferencias estadísticas, ni teniendo en cuenta el momento de muestreo ni al comparar los tratamientos.

Aunque existen importantes diferencias tanto en la **creatinina como en urea en sangre**, al inicio del ensayo entre ambos grupos, los valores y la evolución han sido prácticamente iguales tanto en la evolución en 12 horas, como a lo largo de toda la experiencia. Así la **uremia** muestra valores mucho más altos al inicio de la experiencia y especialmente en el grupo tratado con glucosa oral, y después se mantiene en valores más bajos a partir de 24 horas del inicio. La **creatinina** en sangre apenas se modifica, ni tras cada terapia ni a lo largo del experimento.

Hemos encontrado una pequeña disminución de la **calcemia** en ambos grupos y a los 15 minutos posadministración. Esa evolución se repite, en las ovejas tratadas con LVP + glucosa, tras todas las aplicaciones de la terapia (Tablas 3 y 4, Gráficas 4 y 8).

## 5. Discusión.

Las leves reacciones adversas encontradas se justifican por los efectos de la vasopresina al actuar sobre el músculo liso vascular y gastrointestinal, y por alteraciones del tono vagal y simpático (Flórez, 2003; Jackson, 2003; Plumb, 2010), quienes con diferentes dosis de LVP citan algunos signos como náuseas, vasoconstricción cutánea, urgencia por defecar, diarrea, cólicos, complicaciones cardíacas como arritmias, disminución del gasto cardíaco e isquemia miocárdica (Flórez, 2003; Jackson, 2003). González-Montaña et al (2014) señalan estos síntomas tras la administración de LVP a esta misma dosis, siendo más evidentes con concentraciones ligeramente superiores.

La glucemia inicial registrada en las ovejas del ensayo osciló entre 1,49 y 3,87 mmol/l, mientras que los valores fisiológicos para la especie ovina varían entre 2,78 y 4,44 mmol/l (Kaneko et al, 1997; Radostits et al, 2007). Todas las ovejas de nuestro estudio se habían sometido a una sobrealimentación previa, seguida de un ayuno de 72 a 120 horas para inducir

experimentalmente una "toxemia de la gestación" (Sienra et al, 1984; Cal et al, 2009; Cal-Pereyra et al, 2015a), lo que justifica que en algunos animales la glucemia sea inferior a la considerada como fisiológica, y además presentando en la mayoría de ellas cetonemia y cetonuria.

En ovejas sometidas a hipoalimentación y con sintomatología clínica de toxemia de la gestación se han citado glucemias por debajo de 40 mg/dl (2,2 mmol/l) (Hallford y Sanson, 1983; Contreras et al, 1990; Kabakci et al, 2003; Ramin et al, 2005). Sin embargo la hipoglucemia, por si sola, no debería emplearse como indicador metabólico de esta enfermedad, debido a las fluctuaciones que presenta en su concentración (Andersson, 1988; Rook, 2000), pudiendo encontrarse concentraciones "normales" e incluso hiperglucemia en ovejas con evidentes signos clínicos de toxemia (East, 1983; Wastney et al, 1983; Henze et al, 1998; Bickhardt et al, 1998; Sargison, 2007; Cal-Pereyra et al, 2012).

Además de la glucemia, Russel (1985) recomienda estudiar los NEFA y el  $\beta$ -hidroxibutirato para conocer la situación metabólica de un animal, y por tanto de un rebaño, ya que son los que menos se ven afectados por el manejo que se hace en el hato y por los muestreos.

El rápido incremento observado en la glucemia de las ovejas a las que se les administró LVP, seguido de una solución glucosada vía oral debe ser atribuido al cierre del surco reticular. Ello sin duda se ha debido a la acción de la lisina-vasopresina al estimular la musculatura del surco reticular permitiendo que la solución glucosada llegue directamente hasta abomaso, donde se absorbe rápidamente como se ha demostrado en ganado ovino y vacuno (Tsiamitas y Brikas, 1981; Mikhail, 1987; Rehage, 1986; El-Hamamsy et al, 1990; Ruckebusch et al, 1991; Scholz, 1995; González-Montaña et al, 2014).

El periodo de ayuno en las ovejas ha dado lugar a una disminución de la glucemia y a un aumento tanto de los NEFA como del  $\beta$ OHB. Todo ello coincide con múltiples investigadores cuando indican un incremento de los valores de  $\beta$ OHB en sangre (Egan et al, 1970; Russell, 1985; Heitmann y col, 1986; Everts, 1990; Kaneko et al, 1997; Lacetera, 2001), así como también un aumento de los NEFA (Egan et al, 1971; Everts, 1990; Hallford y Sanson, 1983; Lacetera, 2001). En opinión de Russel (1985) el  $\beta$ OHB no debe ser mayor de 1,1 mmol/l.

Las **enzimas** ASAT, ALAT y GGT se mantuvieron en valores similares en todo momento y son próximos a los señalados en la bibliografía de referencia (Ortolani y Benesi, 1989; Kaneko et al, 1997; Martin et al, 2002). Podemos apreciar un ligero incremento a lo largo del ensayo en las ovejas tratadas con glucosa oral, mientras que se mantienen constantes en las ovejas tratadas por vía intravenosa. También Scholz (1988) cuando chequea la función hepática, comprobó que la administración de LVP junto con soluciones glucosadas y continuado con un glucoprecursor como es el propionato sódico, no provoca modificación de ASAT, ni GGT, ni GLDH durante el ensayo.

La aplicación de los tratamientos provoca una leve disminución de la **calcemia**, con carácter significativo, que pudiese achacarse al consumo de calcio a nivel muscular, en ambos casos por el manejo y la sujeción para aplicar el tratamiento, e incluso por la actuación de la LVP sobre la fibra muscular lisa, y que vuelve a incrementarse a los 30 minutos postterapia. En la toxemia ovina clínica se ha comprobado que los animales cetósicos presentan asimismo una disminución de la calcemia (Van Saun, 2000; Roubies et al, 2003; Schlumbohm y Harmeyer, 2003; Jyothi et al, 2014), que puede ser atribuida a la anorexia y a la acidosis metabólica (Van Saun, 2000). En opinión de Schlumbohm y Harmeyer (2003) la inducción de hipocalcemia produce una disminución de la glucemia (Schlumbold y Harmeyer, 2003), por ello aunque la hipocalcemia no promueve en sí la aparición de TGO, si que facilita el desarrollo de la enfermedad cuando está presente en combinación con la acetonemia.

Una evolución similar de la glucemia ha sido comprobada por diversos investigadores que usaron protocolos que provocan la estimulación del surco reticular para el tratamiento de la cetosis bovina (Rehage 1986; Scholz y Rehage, 1987; Mir y Malik, 2003) y de la gestosis ovina (El-Hamamsy et al, 1990). Tsiamitas y Brikas (1981) usando sulfato de cobre en ovejas consiguió estimular el surco reticular, comprobando que la administración oral de una solución glucosada al 20 % (100 ml) provocaba un importante incremento de la glucemia, alcanzando su valor máximo entre 30 y 60 minutos posaplicación, y que los valores retornaban a los iniciales a las 4 horas.

En opinión de Mikhail et al (1988) la administración de soluciones glucosadas por vía oral no es suficiente para estimular el cierre del

surco esofágico. En nuestro estudio administramos como premedicación la lisinavasopresina i.v. a dosis de 0,08 UI/kg PV que se ha comprobado que es capaz de estimular el cierre del surco reticular y permitir que la solución glucosada fluya directamente al abomaso (González-Montaña et al, 2014). Annison (1960) utilizó glucosa vía oral (0,5 g/kg en 50 ml de agua) incrementando ligeramente la glucemia (hasta 5 mg/dl) en los animales tratados. Sin embargo Mc Allan y Lewis (1985) afirman que el 80 %, o incluso más, de la glucosa aportada se absorberá rápidamente desde el abomaso y Mikhail (1987) comprobó un ascenso de la glucemia a los 30 minutos, cuando la glucosa se absorbe directamente desde el abomaso, manteniéndose en niveles altos hasta 4 horas después, para retornar a los niveles iniciales a las 8 horas. El-Hamamsy et al (1990) obtienen incrementos de la glucemia ya desde el primer tratamiento, manteniéndose en niveles significativos incluso después de finalizar la terapia, lo que es capaz de permitir la recuperación de ovejas afectadas de toxemia antes del parto.

Ello coincide con nuestros resultados, ya que tras la aplicación de la vasopresina intravenosa y la solución glucosada oral, hemos comprobado una importante elevación de la glucosa sanguínea. En todas las ovejas se comprobó un importante ascenso de la glucemia tras la aplicación del tratamiento ensayado, aunque fue más evidente en alguna de ellas. En la mayor parte de las ovejas los valores más altos de glucemia se obtuvieron una hora después del tratamiento, coincidiendo además con la presencia de glucosuria una hora después de administrado el tratamiento. En la mayoría de las ovejas la glucemia se mantiene elevada en las 8 horas posteriores, siendo a las 12 horas similar o ligeramente superior a los basales.

El tratamiento empleado en el grupo testigo está en la línea de las recomendaciones de diversos autores que proponen la aplicación de suero glucosado isotónico 2 veces al día (Bonino et al, 1987; Prieto, 1994; González y Rejas, 1995; Radostits et al, 2007), si bien hemos optado por soluciones de glucosa hipertónicas de acuerdo con Andrews (1982) y Clarkson (2002), quienes administraron soluciones glucosadas hipertónicas al 40 y 50 %, junto con glicerol o propilenglicol vía oral, con resultados positivos óptimos en el tratamiento de la toxemia en ovejas. Sin embargo en ocasiones estas soluciones hipertónicas se han desaconsejado por agravar la hemoconcentración,



---

provocando una menor utilización de la glucosa y precipitando la muerte del animal (East, 1983; Bonino et al, 1987; Radostits et al, 2007).

Las ovejas del grupo control alcanzan el valor máximo de glucemia entre 15 y 30 minutos, con valores muy altos entre 300 y 400 mg/dl (16,6 y 22,2 mmol/l, respectivamente), para ir descendiendo en las horas posteriores. En todas las ovejas se observa glucosuria, debido a que la aplicación del tratamiento provoca un incremento de la glucemia al principio, que sobrepasa el dintel renal eliminándose por orina.

El tratamiento de las ovejas con glucosa i.v. conduce a concentraciones de glucemia no estables, con modificaciones en “dientes de sierra”, provocando rápidos incrementos inmediatamente después de su aplicación, seguido de importantes descensos. Igualmente El-Hamamsy et al (1990) obtienen, tras un tratamiento con glucosa i.v. (100 ml al 25 %, por la mañana) y 100 ml de glicerol oral por la tarde, un ascenso no significativo de la glucosa plasmática, que disminuye a valores hipoglucémicos similares a los iniciales el último día de tratamiento. Según El-Hamamsy et al, (1990) la diferencia en la concentración de glucosa en plasma entre ambos grupos fue explicada por Prasad y Kaul (1981) y Scholz y Rehage (1987) que concluyeron que la ruta de la administración intravenosa de glucosa produce una hiperglucemia transitoria, disminuyendo la liberación de insulina, deteniendo la producción de glucosa hepática e incrementando las pérdidas renales de glucosa, lo cual consecuentemente lleva a un estado posterior de hipoglucemia. González-Montaña et al (2014) describieron este comportamiento de la glucemia y lo atribuyeron a su excreción renal. Las infusiones intravenosas de soluciones glucosadas provocan una hiperglucemia transitoria que conduce a la diuresis y la pérdida urinaria de una gran parte de la glucosa administrada (Herdt y Emery, 1992). Fox (1971) estableció que aproximadamente un 80 % de la dosis se excreta por la orina, después de la infusión i.v. de un suero glucosado. En opinión de Andrews (1982) la pérdida continua de glucosa por la orina, tras terapias con sueros glucosados intravenosos, obliga a mantener la glucemia con la aplicación oral de propilenglicol.

Es importante señalar que, al igual que en la experiencia de El-Hamamsy et al (1990) la glucemia se mantiene en valores aceptables en la totalidad de la experiencia, aún teniendo en cuenta que las ovejas continúan con el ayuno, y

siendo la glucosa aportada la única fuente de energía.

La mayoría de investigadores recomiendan que la terapia con glucosa i.v. debe ir asociada a la administración parenteral de insulina (Bonino et al, 1987; Prieto 1994; González y Rejas, 1995), debido a que ésta promueve la utilización rápida de glucosa o de dexametasona al 10 % para estimular la gluconeogénesis (Kabakci et al, 2003).

De forma habitual los niveles de cuerpos cetónicos en sangre varían en sentido inverso a la glucemia. Este aumento de la cetonemia está originado por el ayuno (con reducción de oxalacetato) que junto con el aumento de la secreción de glucagón y epinefrina estimularán la lipólisis y glucogénesis y una elevada lipomovilización. Esta hipercetonemia está agravada por la menor utilización de los cuerpos cetónicos en los tejidos periféricos al no poder quemarse ni eliminarse (Clarkson, 2002; Radostits et al, 2007).

Debemos tener en cuenta que hemos sometido a las ovejas a un periodo de ayuno durante algunos días llegando a registrar valores de  $\beta$ -hidroxibutirato entre 0,37 y 1,15 mmol/l, siendo en algunas ovejas superiores a los considerados como fisiológicos. Egan et al (1973) registraron un incremento en los valores de  $\beta$ -hidroxibutirato, que pasaron de 0,32 mmol/l (3,35 mg/dl) en ovejas sanas a 0,35 (3,69 mg/dl) en aquellas sometidas a un ayuno prolongado en las 3 semanas previas al parto intentando inducir la toxemia, incrementándose hasta 2,68 mmol/l (27,92 mg/dl) cuando las ovejas desarrollaron la enfermedad. Algo similar encontraron Cal-Pereyra et al (2015a) citando valores de  $\beta$ -hidroxibutirato en sangre de 2,26 mmol/l, cifra que propone como indicativa de ovejas con toxemia, independientemente que muestren o no síntomas clínicos. Los cuerpos cetónicos solo presentaron valores claramente elevados, tanto en sangre como en orina, en 2 ovejas, y prácticamente desaparecieron al administrar la terapia glucosada, lo cual coincide con otras investigaciones previas (Scholz y Rehage, 1987; El-Hamamsy et al, 1990).

Aunque El-Hamamsy et al (1990) encontraron un descenso significativo de los cuerpos cetónicos (de 0,652 a 0,292 mmol/l) 24 horas después del primer tratamiento con LVP y glucosa oral en ovejas enfermas y que continuó descendiendo progresivamente hasta 72 horas después, en nuestro caso comprobamos que la

administración de LVP y glucosa oral provoca que el  $\beta$ -hidroxibutirato alcance los valores más bajos a los 30 minutos postratamiento, siendo ya significativo a los 15 minutos. También en el grupo tratado con glucosa i.v. las cifras más bajas de  $\beta$ -hidroxibutirato se obtuvieron entre los 30 minutos y 1 hora tras el tratamiento, alcanzándose valores próximos a los iniciales entre 4-8 horas después del tratamiento, y llegando a ser incluso superiores a los iniciales en algún caso. Con una terapia similar a base de glucosa i.v. por la mañana y glicerol oral por la tarde [El-Hamamsy et al \(1990\)](#) no encontraron disminución de los niveles sanguíneos de cuerpos cetónicos en ovejas enfermas, continuando incluso más altos que los valores considerados como fisiológicos. [Sargison et al \(1994\)](#) comprobaron una disminución importante de los NEFA y del  $\beta$ OHB en sangre tras el tratamiento con una solución rehidratante oral, si bien en el estudio solamente se incluyeron ovejas con  $\beta$ OHB > 3 mmol/l, y sin diferencias entre los días posteriores al tratamiento.

Tanto los valores de  $\beta$ OHB como los NEFA descienden de forma considerable poco después del tratamiento de novillos durante 3 días con 500 g de glucosa oral disueltos en 1 l de agua, previa estimulación del surco reticular con 40 UI de vasopresina en la mañana, y continuando por la tarde con la aplicación de propionato sódico vía oral. Este descenso continuó hasta las 72 horas ([Scholz, 1988](#)). La caída de estos parámetros es justificada por la movilización grasa, como consecuencia del balance energético negativo, así como consecuencia del tratamiento aplicado se reduce la lipomovilización ([Scholz, 1988](#)).

Según [Lynch y Jackson \(1983\)](#) si la concentración sanguínea de  $\beta$ -hidroxibutirato alcanza 0,6-0,7 mmol/l la cetonuria es evidente. En todas las ovejas del estudio comprobamos la presencia de cetonuria previa al tratamiento, que disminuyó en la primera hora postterapia. Dado que según [East \(1983\)](#) la cetonuria puede ser detectada antes que la cetonemia, ésta es una circunstancia importante a tener en cuenta en el diagnóstico de la cetosis subclínica ([Maine, 2000](#); [Rook, 2000](#)). Es importante señalar que el método de la apnea transitoria es mucho más sencillo y menos laborioso que la cateterización vesical, sin causar estrés a las ovejas, y que además no se modifican las características ni sanguíneas ni de la orina ([Benech et al, 2015](#)).

Independientemente del tratamiento administrado, en todas las ovejas comprobamos

un notable incremento de la glucemia, que inicialmente es más marcado tras la infusión intravenosa de glucosa ([Prasad y Kaul, 1981](#)), pero asimismo el descenso se produce más rápidamente que en las ovejas tratadas con glucosa vía oral previa medicación con LVP, lo que coincide con [Rehage \(1986\)](#), para quien la utilización conjunta de vasopresina y glucosa oral en la cetosis bovina provoca un incremento de la glucemia manteniéndose durante periodos más largos que con la administración i.v. de glucosa.

La solución glucosada se ha aplicado mediante una sonda introducida en el tramo inicial del esófago para evitar que el surco reticular se estimule merced a receptores situados en la boca y la faringe y que son sensibles a algunos líquidos ([Ørskov y Benzie, 1969a](#); [De Vuyst, 1975](#); [van Weeren-Keverling Buisman et al, 1990](#)). En nuestra opinión, y a nivel de campo, la solución glucosada podría ser aplicada mediante una botella aplicada directamente en la boca de la oveja, ligeramente inmovilizada, sin que se modifiquen de forma importante los resultados.

Desafortunadamente en la toxemia de la gestación ovina, el relativamente bajo valor económico de la oveja con carácter individual y la dudosa respuesta al tratamiento, debe ser tenida en cuenta en los protocolos terapéuticos experimentales ([Scott et al, 1998](#)) y en algunos casos como el propuesto debe ser considerado como una experiencia base para seguir investigando en este trastorno metabólico y para extrapolar los conocimientos a estudios de campo.

## 6. Conclusiones.

La administración de LVP i.v. a dosis de 0,08 UI/kg PV en ovejas apenas provocó signos molestos en los animales y además desaparecieron rápidamente.

En ovejas tratadas con glucosa vía oral previa medicación con LVP, comprobamos un notable incremento de la glucemia, que se mantiene en valores aceptables durante al menos 8 horas postterapia. Por el contrario aquellas ovejas tratadas con suero glucosado al 50 % muestran un importante incremento de la glucemia, que por ser excretada por orina, provoca una disminución de sus valores a las 4 horas postratamiento, siendo más bajos que en el protocolo terapéutico anterior (LVP + glucosa oral).

## 7. Referencias bibliográficas.

- Al-Mujalli, AAM., 2008. Incidence and clinical study ovine pregnancy toxemia in Al-Hassa Region, Saudi Arabia. *J Anim Vet Adv.* 7, 210-212.
- Andersson, L., 1988. Subclinical ketosis in dairy cows. *Vet Clin North Am. Food Anim Pract.* 4, 233-251.
- Andrews, A., 1982. Effects of glucose and propylene glycol on pregnancy toxemia in ewes. *Vet Rec.* 110, 84-85.
- Andrews, A., 1997. Pregnancy toxemia in the ewe. In *Pract.* 19, 306-314.
- Andrews, AH., Holland-Howes, VE., Wilkinson, JID., 1997. Naturally occurring pregnancy toxemia in the ewe and treatment with recombinant bovine somatotropin. *Small Rumin Res.* 23, 191-197.
- Annisson, E.F., 1960. Plasma non-esterified fatty acids in sheep. *Aust J Agri Res.* 11, 58-64.
- Benech, A., Cal-Pereyra, L., Da Silva, S., Acosta-Dibarrat, J., González-Montaña, JR., 2015. Transient apnoea in sheep: an alternative method for serial urine sample collection. *Vet Arh.* 85, 293-307.
- Benedito Castellote, JL., 1998. Cetosis bovina. *Bovis, tratado de veterinaria práctica.* 80, 106.
- Bickhardt, K., Henze, P., Ganter, M., 1998. Clinical findings and differential diagnosis in ketosis and hypocalcaemia of sheep. 105, 413-419.
- BOE 2013. Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia. *Boletín Oficial del Estado*, 8 de Febrero de 2013, 11370-11421.
- Bonino, J., Sienna, R., Sorondo, L., 1987. Enfermedades causadas por trastornos metabólicos: toxemia de la preñez., En: Bonino, J., Durán del Campo, A., Mari, J. (eds.), *Enfermedades De Los Llanos. Hemisferio Sur*, Montevideo, 239-265.
- Buswell, JF., Haddy, JP., Bywater, RJ., 1986. Treatment of pregnancy toxemia in sheep using a concentrated oral rehydration solution. *Vet Rec.* 118, 208-209.
- Cal, L., Borteiro, C., Benech, A., Rodas, E., Abreu, MN., Cruz, J.C., González Montaña, JR., 2009. Histological changes of the liver and metabolic correlates in ewes with pregnancy toxemia. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 61, 306-312.
- Cal-Pereyra, L., Acosta-Dibarrat, J., Benech, A., Da Silva, S., Martín, A., González Montaña, J.R., 2012. Toxemia de la gestación en ovejas. *Revisión. Ewe pregnancy toxemia. Review. Rev Mex Cienc Pecu.* 3, 247-264.
- Cal-Pereyra, L., Benech, A., González-Montaña, JR., Acosta-Dibarrat, J., Da Silva, S., Martín, A., 2015a. Changes in the metabolic profile of pregnant ewes to an acute feed restriction in late gestation. *N Z Vet J.* 63, 141-146.
- Cal-Pereyra, L., González-Montaña, JR., Benech, A., Acosta-Dibarrat, J., Martín MJ., Perini, S., Abreu, MC., Da Silva, S., Rodríguez, P., 2015b. Evaluation of three therapeutic alternatives for the early treatment of ovine pregnancy toxemia. *Irish Vet J.* 68: 1-7.
- Cantley, CE., Ford, CM., Heath, MF., 1991. Serum fructosamine in ovine pregnancy toxemia: a possible prognostic index. *Vet Rec.* 128, 525-526.
- Chilliard, Y., Ferlay, A., Faulconnier, Y., Bonnet, M., Rouel, J., Bocquier, F., 2000. Adipose tissue metabolism and its role in adaptations to undernutrition in ruminants. *Proc Nutr Soc.* 59, 127-134.
- Clarkson, MJ., 2002. Toxemia de la gestación, En: Martin, WB., Aitken, ID. (eds.), *Enfermedades de la oveja*, 2 ed. Acribia, Zaragoza, España, 385-388.
- Contreras, P., Möller, I., Wittwer, F., Tadich, N., 1990. Concentraciones sanguíneas de glucosa, colesterol, cuerpos cetónicos y actividad de aspartato aminotransferasa en ovejas con gestación única y gemelar en pastoreo rotacional intensivo. *Arch Med Vet.* 22, 65-69.
- Duehlmeier, R., Fluegge, I., Schwert, B., Parvizi, N., Ganter, M., 2011. Metabolic adaptations to pregnancy and lactation in German Blackheaded Mutton and Finn sheep ewes with different susceptibilities to pregnancy toxemia. *Small Rumin Res.* 96, 178-184.
- Duehlmeier, R., Noldt, S., Ganter, M., 2013. Pancreatic insulin release and peripheral insulin sensitivity in German black headed mutton and Finish Landrace ewes: evaluation of the role of insulin resistance in the susceptibility to ovine pregnancy toxemia. *Domest Anim Endocrinol.* 44, 213-221.
- Duffield, T., 2000. Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. *Vet Clin North Am. Food Anim Pract.* 16, 231-253.
- East, NE., 1983. Pregnancy toxemia, abortions, and periparturient diseases. *Vet Clin North Am. Large Anim Pract.* 5, 601-618.
- Egan, DA., Cuill, TO., Murrin, MP., 1973. Experimental pregnancy toxemia of ewes. *Irish Vet J.* 27, 111-115.
- El-Hamamsy, HT., El-Newehy, TK., Abdou, OM., Kubesy, AA., 1990. Clinical significance of oesophageal groove vasopressin induced-closure. II. A new concept in the oral glucose treatment of pregnancy toxemia in ewes. *Vet Med J Giza.* 38, 373-384.

- European Commission, 2010. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Official Journal of the European Union, 20 October 2010 October 20, L 276, 33-79.
- Everts, H., 1990. Feeding strategy during pregnancy for ewes with a large litter size. II. Effect on blood parameters and energy status. *Nether J Agri Sci.* 38, 541-554.
- Flórez, J., 2003. Hormonas neurohipofisarias. Fármacos antiuréticos. Farmacología uterina, En: Flórez, J., Armijo, JA., Mediavilla, A. (eds.), Farmacología humana, 4 ed. Elsevier-Masson, Barcelona, Spain, 671-683.
- Ford, EJH., 1965. Glucose utilization in spontaneous pregnancy toxemia of sheep. *Br Vet J.* 121, 139-144.
- Ford, EJH., Evans, J., Robinson, I., 1990. Cortisol in pregnancy toxemia of sheep. *Br Vet J.* 146, 539-542.
- Fox, FH., 1971. Clinical diagnosis and treatment of ketosis. *J Dairy Sci.* 54, 974-982.
- González-Montaña, JR., Alonso Diez, AJ., López Méndez, S., Cal Pereyra, L., Prieto Montaña, F., 2001. Pregnancy toxemia in sheep: treatment with oral glucose administration. Preliminary study. IX International Congress of Mediterranean Federation for Health and Production of Ruminants (FeMeSPRum), León, Spain, 336-341.
- González-Montaña, JR., Martín, MJ., Benech, A., Alonso, ME., Alonso, AJ., Cal-Pereyra, LG., 2014. Handling the gastric groove closure in adult sheep using lysine-vasopressin. *Small Rumin Res.* 121, 418-424.
- González-Montaña, JR., Rejas-López, J., 1995. Toxemia de la gestación. *Medicina Veterinaria.* 12 (9), 513-522.
- Hallford, DM., Sanson, DW., 1983. Serum profiles determined during ovine pregnancy toxemia. *Agri Practice.* 4, 27-33.
- Harmeyer, J., Schlumbohm, C., 2006. Pregnancy impairs ketone body disposal in late gestating ewes: Implications for onset of pregnancy toxemia. *Res Vet Sci.* 81, 254-264.
- Henze, P., Bickhardt, K., Fuhrmann, H., Sallmann, HP., 1998. Spontaneous pregnancy toxemia (ketosis) in sheep and the role of insulin. *J Vet Med, A.* 45, 255-266.
- Herdt, TH., Emery, RS., 1992. Therapy of diseases of ruminant intermediary metabolism. *Vet Clin North Am. Food Anim Pract.* 8, 91-106.
- Jackson, EK., 2003. Vasopresina y otros fármacos que afectan la conservación renal del agua, En: Goodman, LS., Gilman, AG. (eds.), Las bases farmacológicas de la terapéutica, 10 ed. Mc-Graw-Hill-Education, Mexico DF, 767-784.
- Jyothi, K., Sudhakara Reddy, B., Pridhvidhar Reddy, YV., Rao, KP., Sivajothi, S., Ganesan, A., 2014. Pregnancy toxemia associated with dystocia in a Nellore Brown Ewe. *Adv Appl Sci Res.* 5, 325-327.
- Kabakci, N., Yarim, G., Yarim, M., Duru, O., Yagci, BB., Kisa, U., 2003. Pathological, clinical and biochemical investigation of naturally occurring pregnancy toxemia of sheep. *Acta Veterinaria.* 53, 161-169.
- Kaneko, JJ., Harvey, JW., Bruss, ML., 1997. Clinical biochemistry of domestic animals, 5 ed. Academic Press, San Diego, California, 932 pp.
- Karagiannis, I., Panousis, N., Kiossis, E., Tsakmakidis, I., Lafi, S., Arsenos, G., Boscos, C., Brozos, C., 2014. Associations of pre-lambing body condition score and serum  $\beta$ -hydroxybutyric acid and non-esterified fatty acids concentrations with periparturient health of Chios dairy ewes. *Small Rumin Res.* 120, 164-173.
- Koenig, MV., Contreras, PA., 1984. Alteraciones del metabolismo energético en rumiantes y sus principales manifestaciones clínicas. *Arch Med Vet.* 16, 7-13.
- Kulcsár, M., Dankó, G., Delavaud, C., Mircu, C., Nikolic, AJ., Gáspárdy, A., Cernescu, H., Chilliard, Y., Cseh, S., Rudas, P., 2006. Endocrine characteristics of late pregnant hyperketonaemic ewes and their reproductive performance following the induction of ovarian cyclicity out of the breeding season. *Acta Vet Hung.* 54, 235-249.
- Lynch, GP., Jackson JC., 1983. A method for assessing the nutritional status of gestating ewes. *Can J Anim Sci.* 63, 603-611.
- Mahmoud, S., Azab, M., 2014. Regulation of glucose level during late pregnancy and onset of lactation in Egyptian female Baladi goats. *Small Rumin Res.* 121, 320-324.
- Maine, D., 2000. Role of nutrition in the prevention of toxemia. *Am J Clin Nutr.* 72, 298S-300S.
- Marteniuk, JV., Herdt, TH., 1988. Pregnancy toxemia and ketosis of ewes and does. *Vet Clin North Am. Food Anim Pract.* 4, 307-315.
- Martin, WB., Aitken, ID., 2002. Enfermedades de la oveja, 2ª ed. Acribia, Zaragoza, España, 629 pp.
- Mavrogianni, VS., Brozos, C., 2008. Reflections on the causes and the diagnosis of peri-parturient losses of ewes. *Small Rumin Res.* 76, 77-82.
- Mikhail, M., Brugère, H., Le Bars, H., Colvin, HWJ., 1988. Stimulated esophageal groove closure in adult goats. *Am J Vet Res.* 49, 1713-1715.
- Mikhail, M., Scholz, H., 1987. Untersuchungen zur Nutzung der Schlundrinnenkontraktion in der Behandlung innerer Erkrankungen des erwachsenen Rindes 2: Mitteilung: Vasopressinkonzentrationen im Blut plasma. Use of reticular groove contraction in the treatment of internal diseases of adult cattle. 2.

- Vasopressin concentrations in blood plasma. *Tierarztl Umsch.* 42 (5), 378-382.
- Mir, AQ., Malik, HU., 2003. Oral glucose therapy—a new approach in the treatment of bovine ketosis. *Indian Journal of Veterinary Medicine*, 23, 16-18.
- Morgante, M., 2004. Digestive disturbances and metabolic–nutritional disorders, En: Pulina, G., Bencini, R. (eds.), *Dairy Sheep Nutrition*. CAB International, Oxfordshire, UK, 165-191.
- Ortolani, EL., Benesi, FJ., 1989. Ocorrência de toxemia da prenhez em cabras (*Capra hircus*, L) e ovelhas (*Ovis aries*, L) criadas no Estado de São Paulo, Brasil. *Rev Fac Med Zootec Univ S Paulo*. 26, 229-234.
- Plumb, DC., 2010. *Manual de Farmacología Veterinaria*, 6 ed. Inter-Médica, Buenos Aires, Argentina, 1059 pp.
- Prasad, MC., Kaul, PL., 1981. Glucose tolerance test in goats. *Vet Med*. 28, 732-736.
- Prieto, F., 1994. Toxemia de la gestación, En: López Sebastián, A. (ed.), *Ovis, Tratado de patología y producción ovina*. Luzán 5, Madrid, Spain, 63-72.
- Radostits, OM., Gay, CC., Hinchcliff, KW., Constable, PD., 2007. *Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*, 10 ed. WB Saunders Ltd., Philadelphia: USA, 2065 pp.
- Ramin, AG., Asri, S., Majdani, R., 2005. Correlations among serum glucose, beta-hydroxybutyrate and urea concentrations in non-pregnant ewes. *Small Rumin Res.* 57, 265-269.
- Rehage, J., 1986. Untersuchungen zur Wirksamkeit oraler Glucosegaben nach Auslösung der Magenrinnenkontraktion in der Ketose-Therapie von Milchkühen. Thesis, 163 pp.
- Rook, JS., 2000. Pregnancy toxemia of ewes, does, and beef cows. *Vet Clin North Am. Food Anim Pract.* 16, 293-317.
- Rosenberger, G., 1983. *Enfermedades de los Bovinos*, 1 ed. Hemisferio Sur, Buenos Aires.
- Sargison, ND., 2007. Pregnancy toxemia, En: Aitken, I.D. (ed.), *Diseases of Sheep*, 4 ed. Blackwell Publishing, Oxford, UK, 359-362.
- Sargison, ND., Scott, PR., Penny, CD., Pirie, RS., Kelly, JM., 1994. Plasma enzymes and metabolites as potential prognostic indexes of ovine pregnancy toxemia. A preliminary study. *Br Vet J.* 150, 271-277.
- Schlumbohm, C., Harmeyer, J., 2004. Hyperketonemia impairs glucose metabolism in pregnant and nonpregnant ewes. *J Dairy Sci.* 87, 350-358.
- Schlumbohm, C., Harmeyer, J., 2008. Twin-pregnancy increases susceptibility of ewes to hypoglycaemic stress and pregnancy toxemia. *Res Vet Sci.* 84, 286-299.
- Scholz, H., 1988. Utilization of the reticular groove contraction in adult cattle - a therapeutical alternative for the practitioner? *The Bovine Practitioner.* 23, 148-152.
- Scholz, H., 1995. Sulla funzionalità della doccia esofagea. *Atti della Società Italiana di Buiatria* 27, 551-561.
- Scholz, H., Rehage, J., 1987. Untersuchungen zur Nutzung der Schlundrinnenkontraktion in der Behandlung interner Erkrankungen des erwachsenen Rindes. 4. Behandlung primärer Ketosen. Stimulation of oesophageal groove contraction in the treatment of internal diseases of adult cattle 4: treatment of primary ketosis. *Tierarztl Umsch.* 42, 280-287.
- Scott, P., 1995. Differential diagnosis of common metabolic disorders of sheep. *In Pract.* 17, 266-269.
- Scott, PR., Sargison, ND., Penny, CD., 1998. Evaluation of recombinant bovine somatotropin in the treatment of ovine pregnancy toxemia. *Vet J.* 155, 197-199.
- Scott, PR., Sargison, ND., Penny, CD., Pirie, RS., Kelly, JM., 1995. Cerebrospinal fluid and plasma glucose concentrations of ovine pregnancy toxemia cases, inappetant ewes and normal ewes during late gestation. *Br Vet J.* 151, 39-44.
- Scott, PR., Sargison, ND., Penny, CD., Strachen, WD., 1995. Aqueous humor and cerebrospinal-fluid collected at necropsy as indicators of ante mortem serum 3-oh butyrate concentration in pregnant sheep. *Br Vet J.* 151, 459-461.
- Scott, PR., Woodman, MP., 1993. An outbreak of pregnancy toxemia in a flock of Scottish blackface sheep. *Vet Rec.* 133, 597-598.
- Sienra, R., Bonino, J., Larregui, V., Echeguía, M., 1984. Toxemia de la preñez II. Inducción experimental y respuesta a la terapia con glicerol-propilenglicol. *Veterinaria.* 20, 78-83.
- Singh, SK., Srivastav, CP., Lonkar, PS., Prasad, MC., 1995. Pregnancy toxemia in sheep - retrospective and prospective studies-. *Indian J Anim Sci.* 65, 995-997.
- Tsiamitas, C., Brikas, P., 1981. Forestomach motility in adult sheep when reticular groove closure is provoked by copper sulphate solution. *Ann Rech Vet.* 12, 117-121.
- Unión Europea, 2010. Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de septiembre de 2010, relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos. *Diario Oficial de la Unión Europea* de 20 octubre de 2010 L 276, 33-79.
- Van Saun, RJ., 2000. Pregnancy toxemia in a flock of sheep. *J Am Vet Med Assoc.* 217, 1536-1539.

---

Wastney, ME., Wolff, J.E., Bickerstaffe, R., 1983. Glucose turnover and hepatocyte glucose production of starved and toxæmic pregnant sheep. *Aust J Biol Sci.* 36, 271-284.

West, HJ., 1996. Maternal undernutrition during late pregnancy in sheep. Its relationship to maternal condition, gestation length, hepatic physiology and glucose metabolism. *Br J Nutr.* 75, 593-605.

## 8. Tablas y gráficos.

Tabla 3. Valores medios y desviación estándar de glucosa,  $\beta$ OHB, NEFA y calcio (en mmol/l) en los dos tratamientos y en los diferentes tiempos de muestreo correspondientes a las 12 horas siguientes a la administración del tratamiento.

Muestreo	Glucosa		$\beta$ -OHB		NEFA		Calcio	
	LVP + Glc oral (n=6)	LVP + Glc i.v. (n=4)	LVP + Glc oral (n=6)	LVP + Glc i.v. (n=4)	LVP + Glc oral (n=6)	LVP + Glc i.v. (n=4)	LVP + Glc oral (n=6)	LVP + Glc i.v. (n=4)
	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$
0 h	2.86 $\pm$ 0.97 a,e,l	2.71 $\pm$ 0.25 a,e,2	0.73 $\pm$ 0.23 a	0.75 $\pm$ 0.12 a,d	0.77 $\pm$ 0.29	0.79 $\pm$ 0.14 a,c	2.52 $\pm$ 0.20	2.41 $\pm$ 0.11 a,b
15 min	6.43 $\pm$ 1.78 b,c,d,l	20.76 $\pm$ 1.93 b,2	0.55 $\pm$ 0.14 b,d	0.50 $\pm$ 0.07 a,c	0.58 $\pm$ 0.16 a	0.61 $\pm$ 0.08 b,c	2.47 $\pm$ 0.19	2.33 $\pm$ 0.19 a,b
30 min	7.18 $\pm$ 1.54 b,c,l	16.57 $\pm$ 2.45 c,2	0.36 $\pm$ 0.14 c	0.25 $\pm$ 0.05 b,c	0.33 $\pm$ 0.14 b	0.50 $\pm$ 0.17	2.46 $\pm$ 0.15 a,b	2.41 $\pm$ 0.10
1 h	7.64 $\pm$ 1.93 b,l	12.40 $\pm$ 3.05 d,2	0.40 $\pm$ 0.10 b,c,l	0.24 $\pm$ 0.09 c,2	0.29 $\pm$ 0.12 b	0.44 $\pm$ 0.09 b,c	2.50 $\pm$ 0.18 a,c	2.30 $\pm$ 0.16
2 h	6.92 $\pm$ 2.16 c,l	7.76 $\pm$ 3.87 a,2	0.50 $\pm$ 0.13 b,c,d,l	0.32 $\pm$ 0.11 2	0.37 $\pm$ 0.31	0.43 $\pm$ 0.12 b	2.47 $\pm$ 0.17 b	2.30 $\pm$ 0.11 a,c
4 h	5.15 $\pm$ 1.17 d,e,l	4.26 $\pm$ 1.77 e,2	0.50 $\pm$ 0.11	0.37 $\pm$ 0.11	0.28 $\pm$ 0.13 b	0.46 $\pm$ 0.11 b,c	2.52 $\pm$ 0.13	2.32 $\pm$ 0.10 a
8 h	3.43 $\pm$ 0.64 e,l	3.45 $\pm$ 0.49 a,e,2	0.47 $\pm$ 0.12	0.51 $\pm$ 0.05 d	0.33 $\pm$ 0.19 l	0.66 $\pm$ 0.27 2	2.51 $\pm$ 0.17 c	2.40 $\pm$ 0.08 b,c
12 h	2.98 $\pm$ 0.90 a,l	3.53 $\pm$ 0.28 a,e,2	0.56 $\pm$ 0.13 a,d	0.45 $\pm$ 0.07 d	0.43 $\pm$ 0.26	0.67 $\pm$ 0.23 c	2.51 $\pm$ 0.16	2.51 $\pm$ 0.12 c

Los valores se expresan como  $\bar{x} \pm DS$ . Letras diferentes por columna indican diferencia estadística entre el momento de muestreo. Números diferentes por línea indican diferencia estadística entre los tratamientos. Diferencias estadísticas:  $p < 0,05$ .

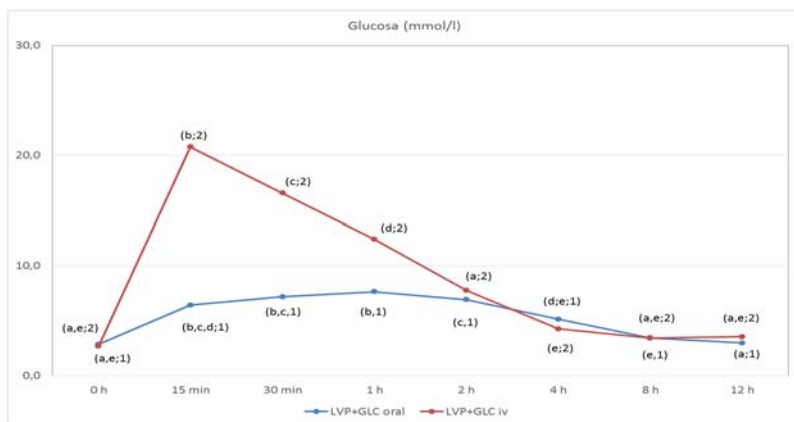
Tabla 4. Valores medios y desviación estándar de glucosa,  $\beta$ OHB, NEFA y calcio (en mmol/l) en los dos tratamientos y en los diferentes tiempos de muestreo durante todo el ensayo.

Muestreo	Glucosa		$\beta$ -OHB		NEFA		Calcio	
	LVP + Glc oral (n=6)	LVP + Glc i.v. (n=4)	LVP + Glc oral (n=6)	LVP + Glc i.v. (n=4)	LVP + Glc oral (n=6)	LVP + Glc i.v. (n=4)	LVP + Glc oral (n=6)	LVP + Glc i.v. (n=4)
	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$
0 h	2.86 ± 0.97 <sup>a,1</sup>	2.71 ± 0.25 <sup>a,1</sup>	0.73 ± 0.23	0.75 ± 0.12	0.77 ± 0.29 <sup>a</sup>	0.79 ± 0.14 <sup>a,c</sup>	2.52 ± 0.20 <sup>a,b,d</sup>	2.41 ± 0.11 <sup>a,b,d</sup>
+15 min	6.43 ± 1.78 <sup>b,1</sup>	20.76 ± 1.93 <sup>b,f,2</sup>	0.55 ± 0.14	0.50 ± 0.07	0.58 ± 0.16 <sup>b,c,d,e</sup>	0.61 ± 0.08	2.47 ± 0.19	2.33 ± 0.19
12 h	2.96 ± 0.76 <sup>a,1</sup>	3.39 ± 0.41 <sup>a,c,i,1</sup>	0.53 ± 0.14 <sup>a</sup>	0.47 ± 0.02	0.39 ± 0.22	0.68 ± 0.24 <sup>a,c,d,e,f</sup>	2.50 ± 0.16	2.48 ± 0.12 <sup>d</sup>
+15 min	6.00 ± 1.46 <sup>b,1</sup>	21.03 ± 1.76 <sup>b,f,2</sup>	0.43 ± 0.16	0.31 ± 0.09	0.41 ± 0.17 <sup>b,c</sup>	0.48 ± 0.19 <sup>b,c,d</sup>	2.51 ± 0.18	2.38 ± 0.22
24 h	2.99 ± 1.03 <sup>a,1</sup>	3.68 ± 0.29 <sup>c,d,i,1</sup>	0.59 ± 0.15	0.44 ± 0.15	0.47 ± 0.29	0.66 ± 0.25 <sup>a,d,f</sup>	2.51 ± 0.17	2.54 ± 0.12
+15 min	6.24 ± 1.64 <sup>b,1</sup>	20.49 ± 2.89 <sup>b,c,2</sup>	0.44 ± 0.16	0.29 ± 0.16	0.40 ± 0.17 <sup>b,c,d,e</sup>	0.50 ± 0.20 <sup>c,d,e,f</sup>	2.45 ± 0.21	2.37 ± 0.22
36 h	3.05 ± 0.93 <sup>a,1</sup>	4.12 ± 0.48 <sup>d,1</sup>	0.61 ± 0.21	0.46 ± 0.19	0.45 ± 0.21 <sup>b,c</sup>	0.61 ± 0.43	2.44 ± 0.23	2.47 ± 0.12
+15 min	5.93 ± 2.09 <sup>b,c,1</sup>	20.67 ± 1.01 <sup>b,c,f,g,2</sup>	0.48 ± 0.26	0.32 ± 0.08	0.37 ± 0.13	0.45 ± 0.13 <sup>b,c,e,f</sup>	2.40 ± 0.19 <sup>a,c</sup>	2.42 ± 0.10
48 h	2.73 ± 1.09 <sup>a,1</sup>	3.87 ± 0.42 <sup>d,h,1</sup>	0.62 ± 0.31	0.44 ± 0.11	0.52 ± 0.19 <sup>b,c</sup>	0.60 ± 0.21 <sup>b,c,d,e,f</sup>	2.35 ± 0.18 <sup>a,c,d</sup>	2.36 ± 0.12 <sup>b,c,d</sup>
+15 min	5.06 ± 1.22 <sup>c,d,1</sup>	21.47 ± 1.85 <sup>e,f,2</sup>	0.51 ± 0.32	0.33 ± 0.11	0.40 ± 0.15	0.47 ± 0.14 <sup>b,c,d,e,f</sup>	2.34 ± 0.16	2.27 ± 0.15
60 h	2.87 ± 1.06 <sup>a,1</sup>	4.25 ± 0.74 <sup>a,d,1</sup>	0.50 ± 0.29	0.30 ± 0.11	0.44 ± 0.12	0.63 ± 0.15 <sup>d,e,f</sup>	2.43 ± 0.20	2.46 ± 0.10
+15 min	5.97 ± 0.97 <sup>b,d,1</sup>	22.99 ± 3.38 <sup>f,g,2</sup>	0.40 ± 0.27	0.30 ± 0.06	0.36 ± 0.05	0.49 ± 0.14 <sup>a,b,c,d,e</sup>	2.37 ± 0.11	2.26 ± 0.11 <sup>c,d</sup>
72 h	3.00 ± 0.57 <sup>d,1</sup>	3.83 ± 0.62 <sup>a,c,d,i,1</sup>	0.50 ± 0.17 <sup>1</sup>	0.27 ± 0.05 <sup>2</sup>	0.39 ± 0.23	0.67 ± 0.18 <sup>a,c,d,e,f</sup>	2.32 ± 0.24	2.35 ± 0.13
+15 min	5.49 ± 1.97 <sup>b,d,1</sup>	22.44 ± 1.85 <sup>g,2</sup>	0.45 ± 0.18 <sup>1</sup>	0.20 ± 0.08 <sup>2</sup>	0.31 ± 0.12 <sup>c,d,e</sup>	0.46 ± 0.09	2.28 ± 0.14	2.26 ± 0.12
84 h	3.05 ± 0.69 <sup>a,1</sup>	3.65 ± 0.29 <sup>a,h,1</sup>	0.48 ± 0.26	0.39 ± 0.11	0.47 ± 0.19	0.42 ± 0.18 <sup>e,f</sup>	2.29 ± 0.19 <sup>c,d</sup>	2.37 ± 0.14 <sup>a,b,c</sup>
+15 min	5.52 ± 1.93 <sup>b,d,1</sup>	19.87 ± 0.33 <sup>b,c,f,g,2</sup>	0.37 ± 0.14 <sup>b</sup>	0.28 ± 0.15	0.37 ± 0.12 <sup>c,e</sup>	0.43 ± 0.13 <sup>f</sup>	2.27 ± 0.16	2.30 ± 0.11 <sup>c,d</sup>
96 h	2.95 ± 0.43 <sup>a,1</sup>	3.24 ± 0.26 <sup>l,j,1</sup>	0.54 ± 0.21	0.30 ± 0.15	0.30 ± 0.13 <sup>d,e</sup>	0.49 ± 0.17 <sup>a,b,c,d,f</sup>	2.34 ± 0.19 <sup>d</sup>	2.22 ± 0.14 <sup>d</sup>

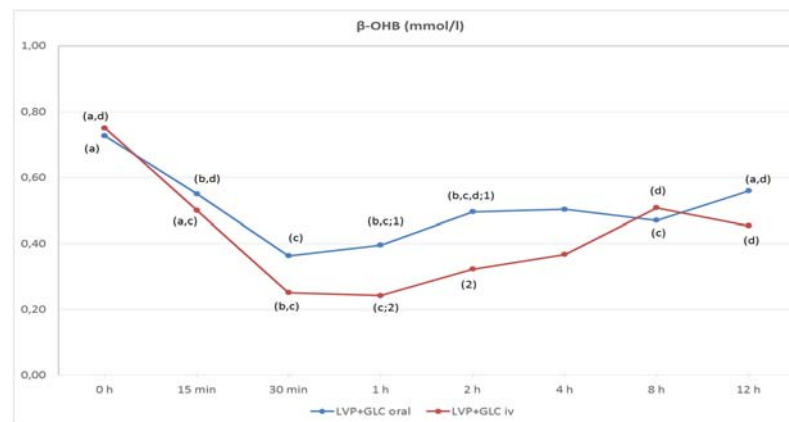
Los valores se expresan como  $\bar{X} \pm DS$ . Letras diferentes por columna indican diferencia estadística entre el momento de muestreo. Números diferentes por línea indican diferencia estadística entre los tratamientos. Diferencias estadísticas:  $p < 0,05$ .



**Gráfica 1.** Evolución de la glucemia en los diferentes tiempos de muestreo, correspondientes a las 12 horas siguientes a la administración del tratamiento.

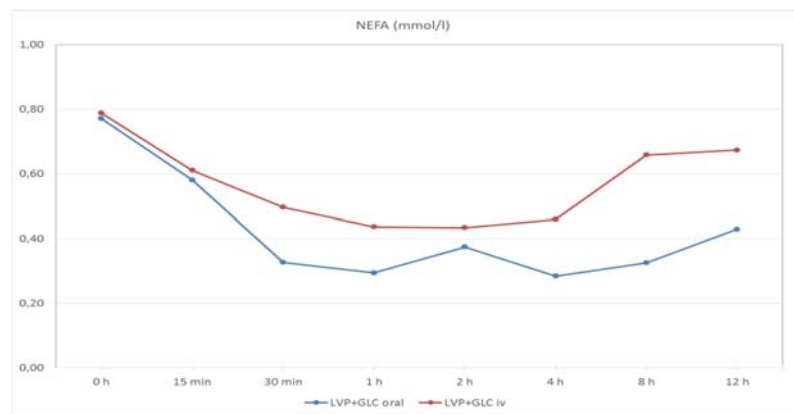


**Gráfica 2.** Evolución del  $\beta$ OHB sérico en los diferentes tiempos de muestreo, correspondientes a las 12 horas siguientes a la administración del tratamiento.

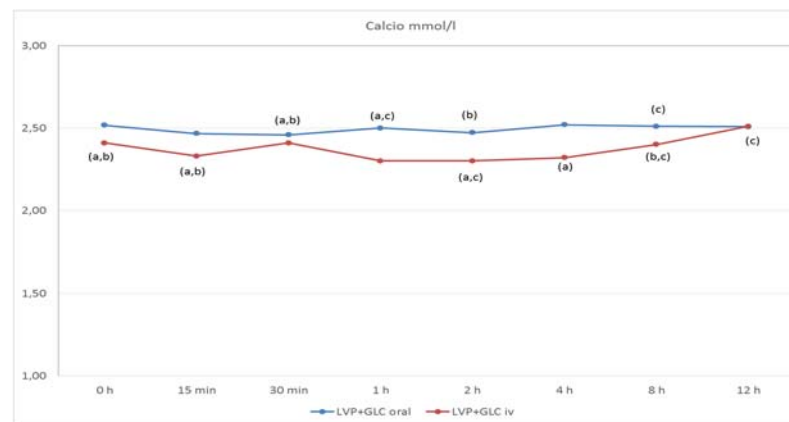


Letras diferentes indican diferencia estadística entre el momento de muestreo. Números diferentes indican diferencia estadística entre los tratamientos  $p < 0,05$ .

**Gráfica 3.** Evolución de los NEFA en los diferentes tiempos de muestreo, correspondientes a las 12 horas siguientes a la administración del tratamiento.

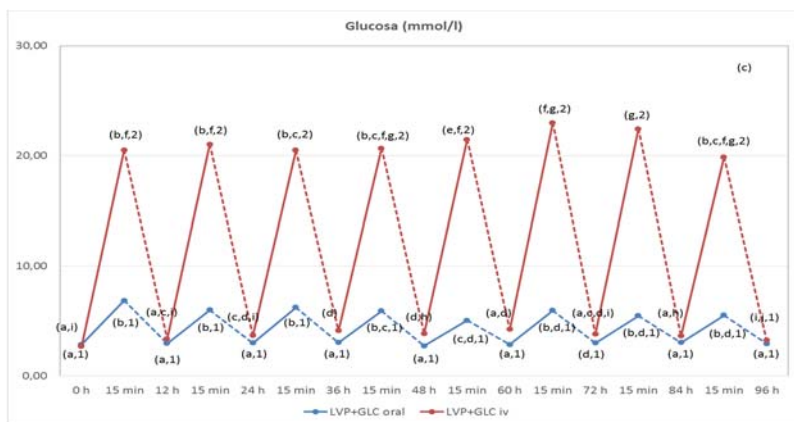


**Gráfica 4.** Evolución de la calcemia en los diferentes tiempos de muestreo, correspondientes a las 12 horas siguientes a la administración del tratamiento.

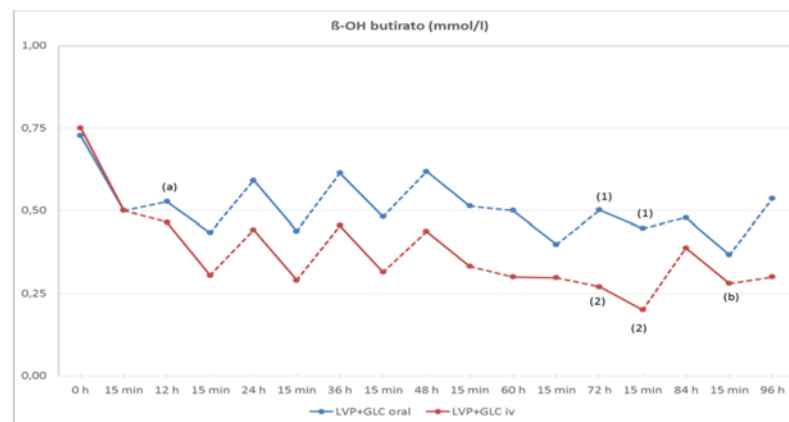


Letras diferentes indican diferencia estadística entre el momento de muestreo. Números diferentes indican diferencia estadística entre los tratamientos ( $p < 0,05$ ).

**Gráfica 5.** Evolución de la glucemia en los dos tratamientos y en los diferentes tiempos de muestreo durante todo el ensayo.

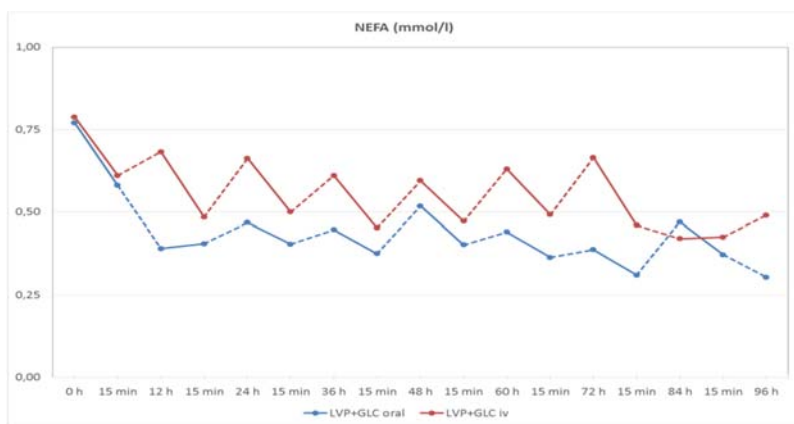


**Gráfica 6.** Evolución del  $\beta$ OHB sérico en los dos tratamientos y en los diferentes tiempos de muestreo durante todo el ensayo.

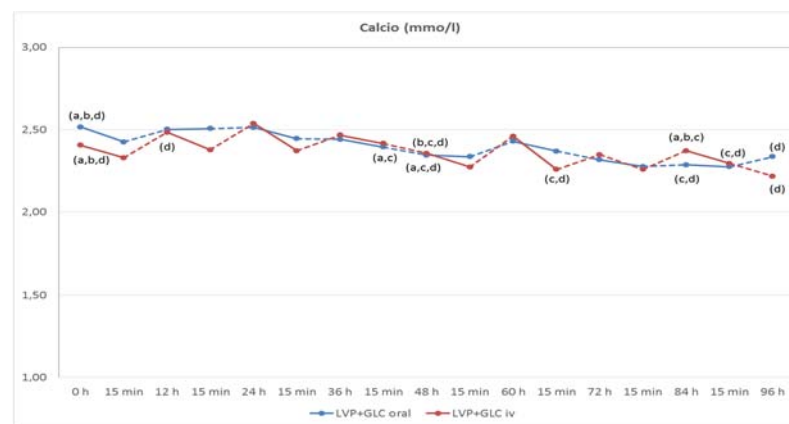


Letras diferentes indican diferencia estadística entre el momento de muestreo. Números diferentes indican diferencia estadística entre los tratamientos ( $p < 0,05$ ).

**Gráfica 7.** Evolución de los NEFA en los dos tratamientos y en los diferentes tiempos de muestreo durante todo el ensayo.



**Gráfica 8.** Evolución de la calcemia en los dos tratamientos y en los diferentes tiempos de muestreo durante todo el ensayo.



Letras diferentes indican diferencia estadística entre el momento de muestreo. Números diferentes indican diferencia estadística entre los tratamientos ( $p < 0,05$ ).

---

## VI. 3. Azúcar oral y vasopresina: una posible alternativa en la terapia de la toxemia de gestación en ovejas.

### Palabras clave:

Toxemia de la gestación ovina, azúcar, vasopresina, surco reticular, glucemia,  $\beta$ -hidroxibutirato, oveja.

### Key words:

Pregnancy toxemia, sugar, vasopressin, reticular groove, glycaemia,  $\beta$ -hydroxybutyrate, sheep.

### RESUMEN.

*La toxemia de la gestación ovina, enfermedad que afecta a ovejas adultas en la fase final de la gestación y que es debida a un balance energético negativo, precisa el aporte de sustancias glucosadas para su tratamiento. Se ha comprobado que es posible inducir el cierre del surco reticular mediante la inyección intravenosa de lisina-vasopresina a dosis de 0,08 UI/kg PV, lo cual permite la administración oral de soluciones glucosadas que pueden ser utilizadas en la toxemia de la gestación ovina.*

*El objetivo de la presente investigación es comparar la eficacia de un tratamiento convencional con glucosa i.v. frente a la administración conjunta de LVP i.v. y una solución de agua con azúcar comercial vía oral, en ocho ovejas en las que hemos provocado de forma experimental una toxemia de la gestación mediante ayuno. La utilización de azúcar comercial, sustituyendo a otras soluciones glucosadas, podría facilitar y abaratar de forma importante la terapia de esta enfermedad. Los resultados obtenidos indican que la administración conjunta de LVP y una solución oral de azúcar comercial produce un notable incremento en la glucemia, aunque menos marcado que con la administración i.v. de glucosa, pero que tiene un efecto más prolongado en el tiempo, por lo que podría ser utilizado en la terapia de esta patología. Además es capaz de regularizar otros parámetros usados para valorar el metabolismo energético en las ovejas durante los días que dura el ensayo.*

### ABSTRACT.

*Ovine pregnancy toxemia, a disease that affects adult sheep in the final stages of pregnancy and which is caused by a negative energy imbalance, requires the usage of dextrose substances for treatment. It has been proven that it is possible to induce reticular groove closure by means of an intravenous injection of lysine-vasopressin at doses of 0.08 IU/kg BW, which enables oral administration of glucose solutions that can be used in pregnancy toxemia therapy.*

*The aim of this research is to compare the effectiveness of conventional treatment with i.v. glucose solution versus coadministration of LVP and a solution of water with commercial sugar. The solution was administered orally to eight ewes to which we experimentally had provoked pregnancy toxemia by fasting. The use of commercial sugar, replacing other glucose solutions, could facilitate and cheapen the therapy for this disease significantly. The results indicate that coadministration of LVP and an oral solution of commercial sugar produce a noteworthy increase in glycaemia, although less marked than with i.v. administration of solution glucose, it has a longer effect over time. Therefore, it could be used in the therapy of this disease. Besides, it is also able to regularize other parameters used to evaluate energy metabolism in ewes during the days of the trial.*

---

## 1. Introducción.

La toxemia de la gestación ovina es una patología que afecta a ovejas gestantes en el último tercio de la preñez y que generalmente está asociada a gestaciones múltiples, aunque puede presentarse en gestaciones sencillas cuando las condiciones nutricionales o las condiciones climáticas son adversas (Sargison et al, 1994; Andrews, 1997; Van Saun 2000; Duehlmeier et al, 2011). Es debida a la incapacidad de la oveja para satisfacer la creciente demanda metabólica de los fetos en crecimiento durante el periodo final de la gestación (Prieto, 1994; Sargison, 2007; Cal-Pereyra et al, 2012).

Tradicionalmente esta patología aparece en ganadería ovina extensiva, pero cada día es más frecuente encontrarla en sistemas de producción intensiva, sobre todo cuando se aplican técnicas de reproducción asistida, con obtención de gran número de partos gemelares y/o en ovejas sobrealimentadas y con excesivo engrasamiento (González y Rejas, 1995; Van Saun, 2000; Rook, 2002; Cal-Pereyra et al, 2012).

Existen multitud de estudios dedicados a explicar la etiología de la enfermedad, los mecanismos etiopatogénicos, la sintomatología, las características clínico-patológicas y las opciones terapéuticas (Wastney et al 1983b; Wierda et al 1985; Buswell et al, 1986; Marteniuk y Herdt 1988; Cantley et al, 1991; Singh et al, 1995; Andrews, 1997; Scott et al 1998; Rook, 2000; Van Saun 2000; Clarkson, 2002; Mavrogianni y Brozos, 2008; Duehlmeier et al, 2011; Cal-Pereyra et al, 2012; Fthenakis et al, 2012; González Montaña et al, 2014; Karagiannis et al, 2014; Cal-Pereyra et al, 2015a; Cal-Pereyra et al, 2015b).

Cuando la glucemia es inferior a 2,22 mmol/l la oveja gestante se ve obligada a utilizar sus reservas de grasa y proteína muscular, dando lugar a la formación de cuerpos cetónicos (Sargison, 2007). Por ello la hipoglucemia y la cetonemia son hallazgos frecuentes en ovejas toxémicas (Russell, 1984; Marteniuk y Herdt, 1988; Cantley et al, 1991; Scott y Woodman, 1993; Sargison et al, 1994; Scott, 1995; Scott et al, 1995; West, 1996; Andrews et al, 1997; Roubies et al, 2003; Schlumbohm y Harmeyer, 2004; Harmeyer y Schlumbohm, 2006; Radostits et al, 2007; Zamir et al, 2009; Cal-Pereyra et al, 2012; Jyothi et al, 2014; Cal-Pereyra et al, 2015a), si bien se han utilizado otras

valoraciones laboratoriales tales como acidosis metabólica (Sienra et al, 1984; Marteniuk y Herdt, 1988), descenso de fructosamina sérica (Cantley et al, 1991), incremento de ASAT y otras enzimas (Ortolani y Benesi, 1989; Cal et al, 2009; Yarin y Ciftci, 2009; Jyothi et al, 2014), incremento de cortisol plasmático (Sigurdsson, 1988; Firat y Ozpinar, 2002; Cal-Pereyra et al, 2015a), aumento de los ácidos grasos no esterificados (NEFA) (Raofi et al, 2013) e hipocalcemia (Van Saun, 2000; Roubies et al, 2003; Raofi et al, 2013).

Los signos clínicos aparecen generalmente en las 2-3 semanas previas al parto y si bien al principio los signos son leves y pueden pasar inadvertidos (Rook, 2000; Sargison, 2007), rápidamente evolucionan hacia un cuadro neurológico y digestivo, que culminan tras una fase comatosa, con la muerte del animal (Wierda et al, 1985; Prieto, 1994; Scott, 1995; Bonino et al, 1987; Van Saun 2000; Clarkson, 2002; Duehlmeier et al, 2011; Cal-Pereyra et al, 2012; Radostits et al, 2007). Ésta se produce en el 80-90 % de los casos no tratados antes de una semana desde el comienzo de los síntomas (González y Rejas, 1995; Cal-Pereyra et al, 2012).

Debido a su elevada mortalidad, a que el tratamiento es caro y laborioso, y en muchos casos sin asegurar un resultado positivo, es muy importante realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad e instaurar precozmente las medidas oportunas, siempre antes de que exista una acidosis metabólica severa, un fallo renal, se hayan establecido lesiones neurológicas irreversibles y de que el animal aún no esté en decúbito (Marteniuk y Herdt, 1988; Andrews et al, 1997; Rook, 2000; Cal-Pereyra et al, 2012). Además en la mayoría de los casos, esta patología debe ser vista más como un problema del rebaño que como un problema individual (Mavrogianni y Brozos, 2008).

Todos los ensayos terapéuticos van encaminados a normalizar la glucemia, por tanto es prioritario facilitar la formación de glucosa y su utilización a nivel tisular, así como fomentar la utilización de los cuerpos cetónicos hasta restablecer su concentración normal en sangre (El-Hamamsy et al, 1990; Herdt y Emery, 1992; Koenig y Contreras, 1984; Sienra et al, 1984; González y Rejas, 1995; Wierda et al, 1985; Rook, 2000; Radostits et al, 2007; Braun et al, 2010; Jyothi et al, 2014).

Lo más habitual ha sido recurrir al suero glucosado isotónico por vía endovenosa, acompañado de glucoprecusores por vía oral (Bonino et al, 1987; El-Hamamsy et al, 1990, Herdt y Emery, 1992; Rook, 2000; Clarkson, 2002, Morgante, 2004, Radostits et al, 2007; Cal-Pereyra et al, 2015b). Por ello la utilización exclusiva de la glucosa vía parenteral es más un tratamiento paliativo que curativo (González y Rejas, 1995), además su dosificación reiterada puede provocar polipnea, temblores musculares, debilidad y colapso, e incluso es también frecuente la tumefacción e infección en la zona de inoculación (Radostits et al, 2007).

## 2. Objetivos.

Tal como hemos comprobado en los capítulos anteriores la glucosa es el fármaco base de la terapia en la toxemia de la gestación ovina; tanto administrada vía parenteral como de forma indirecta a través de la administración oral de precursores glucogénicos tales como glicerol, propionato sódico o propilenglicol. Asimismo hemos comprobado que la estimulación del surco reticular permite la administración oral de soluciones glucosadas que pueden ser utilizadas, al menos experimentalmente, en la terapia de la toxemia de la gestación ovina.

Teniendo en cuenta esta última apreciación queremos dar un paso más en su extrapolación a nivel de campo; así el objetivo de la presente investigación es comprobar si la utilización conjunta de lisina-vasopresina y una solución de agua con azúcar comercial vía oral puede ser utilizada en el tratamiento de la toxemia de la gestación ovina. Nuestra intención es que la administración intravenosa de lisina-vasopresina induzca el cierre del surco reticular en ovejas adultas, en balance energético negativo, permitiendo que la solución azucarada llegue directamente hasta el abomaso, desde donde se pueda absorber de forma inmediata. La utilización de azúcar comercial, sustituyendo a otras soluciones glucosadas, podría facilitar y abaratar de forma importante la terapia de esta enfermedad.

## 3. Material y métodos.

### 3.1. Animales y manejo. Normas de protección animal

Para realizar este experimento utilizamos 8 ovejas de raza assaf, con una edad comprendida entre 4 y 6 años, no gestantes, no lactantes, con un peso medio de  $59,1 \pm 3,5$  kg ( $\bar{X} \pm SD$ ), una condición corporal de 3,5-4,0 según la escala de Martin y Aitken (2002) y que no presentaron signos clínicos de enfermedad. Los animales permanecieron estabulados en las instalaciones de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de León.

Todos los procedimientos experimentales se realizaron cumpliendo lo establecido en la Directiva que regula en la Unión Europea la utilización de animales con fines científicos (European Commission, 2010/63/UE) y el Real Decreto que regula en España la experimentación, docencia y protección animal (BOE 2013, Real Decreto 53/2013).

### 3.2. Aporte de alimento y agua.

Las ovejas fueron alimentadas con cereales y forraje durante el último mes, hasta provocar un ligero engrasamiento. La ración administrada estuvo compuesta de concentrado (cebada, 0,50 kg/día, soja 44 %, 0,20 kg/día) y con acceso a heno de buena calidad (alrededor de 1,5 kg/día) lo que proporciona una ración final de 2,03 kg MS, 88 % de MS, 14,1 % de proteína bruta (CP) y 2,63 Mcal/kg MS. Las ovejas se sometieron a un periodo de ayuno, que osciló entre 3 y 5 días (72 a 120 horas), con objeto de conseguir un balance energético negativo, que se comprobó con la aparición de cetonuria mediante tiras reactivas semicuantitativas. En todo momento se mantuvo el aporte de agua, si bien se retiró el material de cama de la zona donde estaban estabuladas las ovejas para evitar la ingestión de paja u otros componentes. El ayuno de alimento se mantuvo durante todo el protocolo experimental, si bien posteriormente las ovejas volvieron a alimentarse con la ración descrita con anterioridad.

### 3.3. Diseño experimental

Uno de los grupos, grupo tratamiento, estuvo formado por cuatro ovejas a las que se aplicó, a las 8 de la mañana, por vía endovenosa lisina-vasopresina (LVP) ([Lys8]-Vasopressin Sigma, 250 UI/mg) a dosis de 0,08 UI/kg PV seguida de la administración inmediata de una solución azucarada por vía oral. Esta solución se obtuvo añadiendo 100 g de azúcar comercial (Azúcar, Azucarera AB Sugar Company) disueltos en

1000 ml de agua para facilitar su aplicación, mediante sonda introducida en el tramo inicial del esófago. El azúcar utilizado es el que se usa normalmente para consumo humano, que químicamente es sacarosa (C<sub>12</sub> H<sub>22</sub> O<sub>11</sub>), también denominado azúcar común o azúcar de mesa, y es un disacárido formado por glucosa + fructosa, obtenida en nuestro caso de remolacha azucarera (*Beta vulgaris L.*), con un 99,9 % de pureza azúcar y 4 kcal por gramo. El tratamiento se repitió cada 12 horas durante cuatro días (Tabla 1).

El grupo control estuvo integrado por cuatro ovejas que recibieron un tratamiento estándar a base de 50 ml de suero glucosado comercial al 50 % (Glucosado 50 %, B. Braun, glucosa 50 %, glucosa 500 mg/ml, equivalente a 550 mg/ml de glucosa anhidra, con valor energético 2000 kcal/l) por vía intravenosa cada 12 horas, similar a la recomendación de Andrews (1982) y Clarkson (2002). Para eliminar las posibles variables atribuibles a la aplicación intravenosa de vasopresina, en este grupo de ovejas también se administró LVP a la dosis anteriormente citada. Este protocolo terapéutico, al igual que en el grupo anterior, se repitió cada 12 horas durante cuatro días (Tabla 5).

### 3.4. Muestreos, conservación y procesado de las muestras

La extracción de sangre se realizó mediante venopunción de la yugular, utilizando jeringuillas de 10 ml y agujas de 18 G. Los muestreos se realizaron con la siguiente pauta: previo a la administración del tratamiento ensayado, a los 15, 30 y 60 minutos, así como a las 2, 4, 8 y 12 horas. Este último muestreo coincidió con la siguiente administración de LVP, realizada a las 12 horas de la primera aplicación. Para comprobar el posible efecto de la terapia durante todo el ensayo, cada 12 horas se repitió la administración del tratamiento, y de esta forma la terapia se realizó a las 12, 24, 36, 48, 60, 72 y 84 horas tras el inicio del experimento, con muestreos sanguíneos previamente a la administración y a los 15 minutos. Un último muestreo se realizó a las 96 horas desde el inicio del experimento. La orina fue colectada mediante el método de apnea transitoria (Benech et al, 2015), al inicio del ensayo experimental y antes de cada ensayo terapéutico.

	Grupo tratado (n = 4)	Grupo control (n = 4)
Premedicación (cada 12 h, 4 días, 8 aplicaciones)	LVP 0,08 UI/kg PV, i.v.	LVP 0,08 UI/kg PV, iv.
Tratamiento (cada 12h, 4 días, 8 aplicaciones)	100 g de azúcar (sacarosa) disuelta en 1 L de agua, oral	suero glucosado al 50 %, 50 ml, i.v.
Muestreos en 12 h	0 h, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h (=0 h)	0 h, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h (=0 h)
Muestreos en 4 días	0 h, +15 min; 12 h, +15 min; 24 h, +15 min; 36 h, +15 min; 48 h, +15 min; 60 h, +15 min; 72 h, +15 min; 84 h, +15 min;	0 h, +15 min; 12 h, +15 min; 24 h, +15 min; 36 h, +15 min; 48 h, +15 min; 60 h, +15 min; 72 h, +15 min; 84 h, +15 min;

Tabla 5. Diseño experimental.

### 3.5. Analítica de laboratorio

Debido a que la valoración de los NEFA debe hacerse en sangre entera e inmediatamente tras el muestreo, una fracción de la sangre se depositó en tubos con EDTA y se destinó a cuantificar este parámetro. El resto de las muestras de sangre se centrifugaron a 4000 rpm (2200 xg) durante 10 minutos (siguiendo la metodología descrita por Escalera et al (2013). Inmediatamente el plasma, libre de impurezas se colocó en tubos Eppendorf y se congelaron a -20 ° C hasta ser analizados en el Laboratorio de Técnicas Instrumentales (LTI) de la Universidad de León. Los análisis se realizaron mediante un autoanalizador Cobas Integra 400 (Roche Diagnostics, S.L). Los siguientes parámetros: glucosa, creatinina, urea, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT),  $\gamma$ -glutamilttransferasa (GGT) fueron analizados mediante reactivos Roche Diagnostics, mientras que el valor de  $\beta$ -hidroxibutirato ( $\beta$ OHB) y de ácidos grasos no esterificados en sangre (NEFA) se midieron mediante reactivos Ranbut® (D-3-Hydroxybutyrate, Randox Laboratories Ltd, UK) y NEFA® (Non Esterified Fatty Acids, Randox Laboratories Ltd, UK), respectivamente.

Las muestras de orina recogidas se analizaron inmediatamente mediante tiras reactivas semicuantitativas (Multistix 10 Visual, Bayer,

---

USA) para evaluar el pH, glucosa, densidad y cuerpos cetónicos totales.

### 3.6. Procesado de los datos. Estudio estadístico.

Se calcularon las concentraciones plasmáticas de cada parámetro. Los datos fueron analizados utilizando el software estadístico SPSS 20.0 y se realizaron dos tipos de estudios. Para estudiar la evolución a lo largo de las 12 horas muestreadas, inicialmente se realizó un análisis descriptivo, obteniendo el valor medio, la desviación estándar (SD), el error estándar de la media (SE) y el rango mínimo y máximo. Posteriormente se realizó una prueba de homogeneidad de las varianzas, y en aquellos casos en los que existió homogeneidad se realizó un análisis de varianza. En aquellos casos que no existió homogeneidad se realizan pruebas no paramétricas, aplicando una T de Student para comprobar si existen variaciones entre los diferentes tratamientos y un Modelo lineal para medidas (o muestras) repetidas, para ver la evolución de los diferentes parámetros a lo largo del tiempo. Todo ello permite comparar los dos tratamientos ensayados y ver la evolución en cada uno de ellos a lo largo de los diferentes muestreos.

Dado que es interesante estudiar la evolución a lo largo de los 5 días que dura la experiencia, se ha realizado un análisis descriptivo (similar al descrito anteriormente), así como un Modelo lineal para muestras repetidas, para comparar los diferentes muestreos dentro del tratamiento y una T de Student para comparar entre los diferentes tratamientos (para ver las variaciones) en todo el tiempo muestreado. Ello va encaminado a discernir cuál de los dos tratamientos es más efectivo en todo el ensayo.

Los resultados se han expresado mediante tablas donde se han integrado los datos obtenidos en el análisis descriptivo, usando letras (o números si es necesario) para indicar la existencia de diferencias estadísticamente significativas. En algunos casos, y cuando los datos obtenidos lo han aconsejado, se han usado gráficas para visualizar los resultados encontrados.

## 4. Resultados.

Cuatro de las ovejas utilizadas y únicamente la primera vez que recibieron la LVP i.v. se

mostraron más inquietas de lo normal, con ligeros temblores y vocalizando durante unos minutos. También 2 de estos animales miccionaron varias veces pequeñas cantidades de orina y mostraron flatulencia durante unos minutos. No se apreciaron estos signos en las posteriores aplicaciones de la vasopresina.

La **glucemia** muestra una evolución similar a la encontrada con la terapia mediante glucosa oral. Así hemos encontrado un incremento importantísimo (de 2,71 a 20,76 mmol/l) a los 15 minutos de la aplicación i.v. del suero glucosado, mientras que solamente se duplicó tras la administración de azúcar oral, y siendo un poco menor que cuando se administró glucosa oral (Tabla 6, Gráfica 1). Tras alcanzar el valor máximo en el minuto 15 postterapia, comienza a disminuir pero se mantiene en todo momento por debajo de los valores encontrados tras el tratamiento con glucosa oral. Sin embargo a las 8 horas los valores son superiores a los encontrados cuando se administró tanto glucosa i.v. como glucosa oral, y a las 12 horas postterapia los valores son superiores a los encontrados en ovejas tratadas con glucosa oral (3,29 vs 2,98 mmol/l). Por tanto, la glucemia sin incrementarse excesivamente se mantiene durante más tiempo, y en todo momento es superior a la glucemia inicial (Tabla 6, Gráfica 1).

Al estudiar el comportamiento de la glucemia a lo largo del ensayo vemos que se repite tras las sucesivas aplicaciones de la terapia glucosada, siendo lo más característico el rápido y marcado ascenso de la glucemia en todas las ovejas. En general los valores son más altos en los animales tratados con glucosa oral que con la administración de azúcar oral, excepto a las 72 h donde se aprecia un mayor aumento de la glucemia en las ovejas tratadas con azúcar. A las 96 horas desde el inicio de la experiencia la glucemia, en todas las ovejas, desciende a valores mínimos, pero siempre por encima de los niveles iniciales (Tabla 7, Gráfica 5).

En todas las ovejas y en el primer muestreo hemos detectado la presencia de **cetonuria** mediante tiras reactivas, en cantidades variables, aunque en la mayoría de ellas los valores eran bajos y medios. En la orina recogida, de ninguna de las ovejas, se detectó cetonuria tras los posteriores tratamientos. Al estudiar los valores de **BOHB** hemos encontrado que la evolución es similar en ambos tratamientos, con una disminución importante ya a los 15 minutos, con valores mínimos a la hora y siendo un poco más

---

altos que en la terapia con glucosa i.v. Así la tasa de  $\beta$ OHB precisó más tiempo para disminuir, pero a las 4 horas ya son similares al tratamiento de referencia y así se mantuvieron hasta el final, siendo incluso inferiores a los encontrados tras la administración de glucosa oral (Tabla 6, Gráfica 2). En ambas terapias la concentración sanguínea de  $\beta$ OHB siempre fue inferior a la encontrada en los niveles iniciales. Si observamos los valores de  $\beta$ OHB hallados en toda la experiencia, tras las diferentes aplicaciones, encontramos que disminuye a los 15 y 30 minutos, y siendo incluso más bajos tras el tratamiento realizado a las 24 horas. Tras todas las aplicaciones los valores de este cuerpo cetónico disminuyen siempre y son más bajos con tratamientos con azúcar oral que con tratamientos con glucosa oral, y siempre son muy inferiores a los valores iniciales (Tabla 7, Gráfica 6).

Los **NEFA** en todo momento son inferiores al tratamiento con glucosa i.v., presentando una evolución en todos los valores calcados a los encontrados en la terapia con glucosa oral. Observamos que el comportamiento de los NEFA es similar a la evolución del  $\beta$ OHB, y es contraria a la evolución de la glucemia, disminuyendo desde el inicio e incrementándose cuando disminuye la glucemia (Tabla 6, Gráfica 3). La caída importante de los NEFA observada tras el primer tratamiento se repite tras cada aplicación terapéutica y son más bajos con las terapias orales (glucosa o azúcar) que con la aplicación de suero glucosado i.v. y excepto a las 84 horas (Tabla 7, Gráfica 7).

Las **enzimas** no muestran variación importante en las primeras 12 horas, y se mantienen en valores similares en toda la experiencia. Tanto la ALAT como la GGT son superiores en las ovejas del grupo tratado con azúcar, y probablemente es debido a que las ovejas de este grupo ya tienen valores más elevados desde el inicio. Merece destacarse el aumento de la ALAT en las ovejas con terapia oral (glucosa o azúcar) a medida que avanza el ensayo, mientras que con la terapia i.v. se mantiene constante.

Ambos parámetros (**urea y creatinina**) son similares en los respectivos tratamientos. Únicamente debemos señalar que con la administración de terapias orales (azúcar oral o glucosa oral) se incrementan ligeramente hasta los 30 minutos, y después se mantienen constantes, excepto a las 12 horas cuando están en balance energético negativo, que disminuyen

ligeramente. Por el contrario la uremia y creatinina en las ovejas tratadas con glucosa i.v. se mantienen constantes, excepto en el último muestreo. Al observar la evolución de estos parámetros en el conjunto del ensayo, vemos que la administración de glucosa (tanto i.v. como oral) no provoca demasiadas modificaciones, mientras que se produce un incremento en las ovejas tratadas con azúcar oral, y especialmente en la segunda mitad del experimento.

La **calcemia**, tras disminuir ligeramente hasta 1 hora posadministración, se mantiene constante durante toda la experiencia en las ovejas tratadas con azúcar oral, mientras que la terapia i.v. produce algunas variaciones de la calcemia, con un ligero descenso en los primeros 15 minutos para ir aumentando hasta el final del primer tratamiento, donde comprobamos niveles por encima del valor inicial (Tabla 6, Gráfica 4). Los distintos ciclos de tratamiento ensayados provocan una leve disminución de la calcemia, sin variaciones importantes a lo largo de la experiencia, si bien los valores de calcemia son inferiores cuando se ha aplicado azúcar oral. En todos los tratamientos la calcemia final es menor a la encontrada al inicio de la experiencia (Tabla 7, Gráfica 8).

## 5. Discusión.

Ya en las experiencias anteriores se habían descrito reacciones como algunos balidos, animales más inquietos, taquipnea, temblores, flatulencia y que las ovejas adoptaban posturas de micción de forma repetida (González-Montaña et al, 2014). Estos efectos se han justificado por la vasopresina aplicada, al actuar sobre el músculo liso vascular y gastrointestinal, y por las alteraciones del tono vagal y simpático (Flórez, 2003; Jackson, 2003; Plumb, 2010). Algunos síntomas similares fueron citados en ovejas, a las que intentando estimular el surco reticular, se ensayó la aplicación de soluciones de NaCl en la arteria carótida, que al producir un incremento de la osmolaridad plasmática, provocaba la descarga de vasopresina endógena (Mikhail et al, 1988).

Este comportamiento de las ovejas se hace más grave cuando se han ensayado dosis más altas de LVP (González-Montaña et al, 2014), e incluso mostrando náuseas, vasoconstricción cutánea, urgencia por defecar, diarrea, cólicos, complicaciones cardíacas como arritmias, disminución del gasto cardíaco e isquemia



miocárdica (Flórez, 2003; Jackson, 2003). Hirsch et al (1989 y 1993) y Flórez (2003) señalan la aparición de isquemia miocárdica en animales a los que se había administrado dosis más bajas de LVP. Mientras que por el contrario, usando dosis más elevadas varios investigadores tampoco han reseñado los efectos adversos que nosotros hemos encontrado (Mikhail et al, 1988, El-Hamamsy et al, 1990; Brugère y Combrisson, 1990; Encinas et al, 1996).

La glucemia, por sí sola, no debería emplearse como indicador metabólico debido a las fluctuaciones que presenta en su concentración (Andersson, 1988; Rook, 2000), pudiendo encontrarse normo e incluso hiperglucemia en ovejas con signos clínicos de toxemia (East, 1983, Wastney et al, 1983a; Wastney et al, 1983b; Wierda et al, 1985; Henze et al, 1998; Bickhardt et al, 1998; Sargison, 2007; Cal-Pereyra et al, 2012, Raoofi et al, 2013). En opinión de Russel (1985) la glucemia, los NEFA y los cuerpos cetónicos (especialmente el  $\beta$ -hidroxibutirato) son los metabolitos que deben ser estudiados para conocer la situación energética de un animal, y por tanto de un rebaño, y que son los que menos se afectan por el manejo y el muestreo. Por ello al provocar una situación de ayuno en todas las ovejas del ensayo hemos comprobado una importante disminución de la glucemia y un incremento de los NEFA y del  $\beta$ OHB.

Todas las ovejas de nuestro estudio se habían sometido a una ligera sobrealimentación en las semanas anteriores al ensayo, seguida de un ayuno de 72 a 120 horas para inducir experimentalmente una "toxemia de la gestación" (Egan et al, 1973; Sienna et al, 1984; Vihan y Rai, 1985; Sienna et al, 1984; Cal et al, 2009; Cal-Pereyra et al, 2015a), lo que justifica que estos animales tengan la glucemia en la parte baja de la considerada como fisiológica, y además presentando cantidades variables de cuerpos cetónicos en orina, detectada mediante tiras reactivas. La cetonuria aparece cuando la concentración sanguínea de  $\beta$ -hidroxibutirato alcanza 0,6-0,7 mmol/l (Lynch y Jackson, 1983) y en opinión de East (1983) la cetonuria puede ser detectada antes que la cetonemia, siendo de gran utilidad en el diagnóstico precoz de la toxemia de la gestación, e incluso en casos subclínicos (Maine, 2000; Rook, 2000).

La glucemia inicial registrada en las ovejas del ensayo osciló entre 2,36 y 3,18 mmol/l, que es ligeramente inferior a la considerada como

normal para esta especie (Egan et al, 1973; Brockman y Laarved, 1990; Contreras et al, 1990; Kaneko et al, 1997; Lacetera, 2001; Martin y Aitken, 2002), y coincide con la determinada en ovejas sometidas a hipoalimentación y en ovejas con sintomatología clínica de toxemia de la gestación, citándose glucemias de 1,0 mmol/l en ovejas toxémicas (Egan et al, 1973), entre 1,12 y 1,79 mmol/l en ovejas afectadas de toxemia (Ford y Evans, 1986), de 1,77 mmol/l en ovejas con signos clínicos de la enfermedad (Kabakci et al, 2003), de 2,30 en ovejas con toxemia frente a 4,47 mmol/l en animales testigo (Hallford y Sanson, 1983) y de 2,7 en toxémicas vs 3,3 mmol/l en ovejas sanas muestreadas 1 semana ante parto (Lacetera, 2001).

Los valores de  $\beta$ OHB oscilan en las ovejas en ayuno entre 0,34 y 1,15 mmol/l, con varias de ellas por encima de 0,70 mmol/l; mientras que los NEFA varían entre 0,45 y 1,0 mmol/l y con varias ovejas por encima de 0,60 mmol/l. Los valores de  $\beta$ OHB son ligeramente superiores a los considerados como normales (Kaneko et al, 1997; Lacetera, 2001), similares a los considerados normales por Brockman y Laarved (1985) y que según Russell (1985) deben ser menores a 1 mmol/l. La bibliografía consultada señala que tanto el ayuno de las ovejas como los muestreos en ovejas toxémicas provocan un incremento tanto del  $\beta$ OHB (Egan et al, 1973; Russell, 1985; Everts, 1990; Lacetera, 2001) como de los NEFA (Egan et al, 1973; Everts, 1990; Hallford y Sanson, 1983; Lacetera, 2001). Este aumento de cuerpos cetónicos está originado por el ayuno (con reducción de oxalacetato) que junto con el aumento de la secreción de glucagón y epinefrina estimularán la lipólisis y glucogénesis y una elevada lipomovilización. Esta hipercetonemia está agravada por la menor utilización de los cuerpos cetónicos en los tejidos periféricos al no poder quemarse ni eliminarse (Riis, 1983). Sin embargo este autor, Riis (1983) afirma que serán utilizados cuando la concentración plasmática de  $\beta$ -hidroxibutirato está por encima de 2 mmol/l.

Las enzimas estudiadas en todo momento muestran valores similares a los citados en la bibliografía (Ortolani y Benesi, 1989; Kaneko et al, 1997; Martin y Aitken, 2002) y apenas muestran variaciones a largo de la experiencia, lo que indica que no existe destrucción celular, ni hepática, ni muscular. Tradicionalmente se cita el incremento de las enzimas indicadoras de insuficiencia hepática (ASAT, ALAT y GGT) en

---

ovejas afectadas de toxemia de gestación (Ortolani y Benesi, 1989; Yarin y Ciftci, 2009; Jyothi et al, 2014), sin embargo Scholz (1988) no encontró variaciones en ASAT, GGT, ni GLDH al administrar LVP, soluciones glucosadas y propionato sódico en vacas afectadas por cetosis primaria.

En animales cetósicos se han encontrado bajos niveles de **calcemia**, pero su significado no está claro (Roubies et al, 2003). La hipocalcemia e hipocaliemia pueden ser atribuidos a la anorexia y a la acidosis metabólica, respectivamente, que están asociadas a menudo a la TGO (Van Saun, 2000). En nuestra opinión la leve disminución de la calcemia, observada inmediatamente tras la aplicación de la terapia, podría estar causada por el consumo de calcio a nivel muscular, debido al estrés por la sujeción e inmovilización del animal, e incluso por el efecto de la LVP sobre la fibra muscular lisa. La disminución de la calcemia es más evidente en los animales tratados con glucosa i.v., que sin embargo recupera rápidamente, mientras que en las ovejas tratadas con azúcar oral persiste al menos hasta 30 minutos posadministración. Según Schlumbohm y Harmeyer (2003) si se produce hipercetonemia e hipocalcemia en el último trimestre de la gestación en ovejas facilita el desarrollo de la toxemia de la gestación, la hipocalcemia no promueve la toxemia de la preñez *per se* pero facilita el desarrollo de ésta cuando se combina con hipercetonemia, por ello algunos autores recomiendan incluir soluciones de **calcio** en los protocolos de tratamiento dada la similitud de los signos clínicos de toxemia de la preñez y de hipocalcemia (Clarkson, 2002).

También al igual que en las experiencias descritas anteriormente hemos observado un rápido incremento en la glucemia de las ovejas a las que se les administró LVP + solución azucarada por vía oral, y que sin ninguna duda debe ser atribuido al cierre del surco reticular. La estimulación del surco reticular, al actuar la lisina-vasopresina sobre su musculatura, permite que la solución azucarada atraviese el rumen llegando directamente hasta abomaso, donde al igual que se ha descrito en las soluciones glucosadas, el azúcar puede ser absorbido rápidamente (Ruckebusch et al, 1971; Mc Allan y Lewis, 1985; Mikhail y Scholz, 1987; Scholz, 1988; Rehage, 1986; El-Hamamsy et al, 1990; Scholz, 1995).

La administración de LVP es capaz de provocar un ligero incremento de la glucemia,

atribuido a la liberación de ACTH y a su efecto glucogenolítico (Mikhail et al, 1988; van Weeren-Keverling Buisman et al, 1990; Jackson, 2003), así como también debido al estrés producido por algunas manipulaciones realizadas en las ovejas (van Weeren-Keverling Buisman et al, 1990). La administración de solución azucarada por vía oral tampoco es suficiente para estimular el cierre del surco esofágico, teniendo en cuenta las experiencias de Mikhail et al (1988) que administran soluciones de glucosa vía oral en cabras. Sin embargo si es similar al importante incremento de la glucemia comprobado tras la administración abomasal de una solución de glucosa o de glucosa oral tras estimulación del surco reticular con 1,5 ml de una solución saturada de NaCl, con 10,5 ml de una solución de NaCl al 1,5 % o con vasopresina al 0,5 UI/kg PV (Mikhail et al, 1988). Por ello el importante incremento de la glucemia solo puede estar justificado por el cierre del surco reticular y el paso de la solución azucarada hasta el abomaso. Así en nuestro estudio administramos como premedicación la lisina-vasopresina i.v. para estimular el cierre del surco reticular y permitir que la solución fluya directamente al abomaso. En corderos o terneros cuando se les administran soluciones de rehidratación oral se produce el cierre del surco reticular, por lo que estas soluciones llegan directamente al abomaso, produciéndose su absorción activa en el intestino delgado para causar un rápido co-transporte de agua, glucosa y sodio. La justificación para la terapia de glucosa-electrolitos oral en TGO se basa en este potencial para el rápido co-transporte de glucosa desde el intestino (Sargison, 2007).

En 1960 Annison consiguió incrementar ligeramente la glucemia en los animales tratados (hasta 5 mg/dl) tras utilizar glucosa vía oral (0,5 g/kg en 50 ml de agua), lo que podría achacarse a una ligera absorción desde rumen. Sin embargo Mc Allan y Lewis (1985) comprobaron que el 80 % de la glucosa, o incluso más, se absorberá rápidamente si ésta llega al abomaso y Mikhail et al (1988) confirma que la rápida absorción de la glucosa desde el abomaso produce un incremento de la glucemia a los 30 minutos postratamiento, y que es capaz de mantenerse en niveles altos hasta 4 horas después, para retornar a los niveles iniciales a las 8 horas. Similar es la evolución que nosotros hemos comprobado, ya que aunque no administramos glucosa, sino azúcar comercial, compuesto de glucosa y fructosa, observamos una marcada elevación de la glucemia en todos

---

los animales, ya a los 15 minutos y que se mantiene en valores aceptables, aun estando las ovejas en ayunas, durante las 12 horas de cada ciclo experimental. Los valores de glucemia son incluso más altos que los observados en el grupo testigo, tratado con glucosa i.v., donde la altísima glucemia cae hasta valores inferiores a los del grupo problema (tratado con soluciones azucaradas) a las 8 horas postterapia. El-Hamamsy et al (1990) en ovejas con toxemia experimental obtienen incrementos de la glucemia ya desde el primer tratamiento, al administrar a las ovejas LVP a dosis de 1,0 UI/kg PV i.v. y 50 g de glucosa por vía oral, dos veces al día durante tres días, manteniéndose en niveles significativos incluso después de finalizar la terapia y recuperándose las ovejas antes del parto. También la estimulación del cierre del surco reticular con sulfato de cobre facilita el tránsito de soluciones glucosadas y la elevación de los valores de glucosa sanguínea (Tsiamitas y Brikas, 1981). Estas terapias están en la misma línea que otras investigaciones realizadas en el tratamiento de la cetosis bovina primaria (Rehage 1986; Scholz y Rehage, 1987; Scholz, 1988; Scholz, 1995; Mir y Malik, 2003).

En el grupo testigo la terapia con suero glucosado i.v. se ha realizado teniendo en cuenta las recomendaciones de múltiples autores (Bonino et al, 1987; Koenig y Contreras, 1984; Prieto, 1994; González y Rejas, 1995; Van Saun, 2000; Morgante 2004; Radostits et al, 2007), si bien algunos propugnan el uso de soluciones hipertónicas (entre 40 y 50 %) (Andrews, 1982; Clarkson, 2002). Estas soluciones provocan una importantísima elevación de la glucemia, que cae rápidamente debido a su eliminación urinaria (Prasad y Kaul, 1981; Scholz y Rehage, 1987; Herdt y Emery, 1992). El tratamiento con glucosa intravenosa produce una hiperglucemia transitoria, reduce la liberación de insulina, atrae la salida de glucosa hepática y se incrementa la pérdida de glucosa renal (Prasad y Kaul, 1981; Scholz y Rehage, 1987), y según Fox (1971) la glucosa eliminada por la orina puede ser hasta un 80 % de la glucosa aportada por vía i.v. Por ello múltiples investigadores recomiendan la aplicación de precursores glucogénicos para mantener la glucemia en valores estables. Así tras un tratamiento con glucosa i.v. (100 ml al 25 % por la mañana) y 100 ml de glicerol oral por la tarde, se encontró un ascenso no significativo de la glucosa plasmática, que disminuye a valores hipoglucémicos similares a los iniciales el último día de tratamiento (El-Hamamsy et al, 1990). También Andrews

(1982) recomienda aplicar propilenglicol, tras suero glucosado i.v., para mantener la glucemia teniendo en cuenta su excreción renal. Además el tratamiento con glucosa intravenosa debería asociarse a la administración parenteral de insulina (Bonino et al, 1987; González y Rejas, 1995; Prieto, 1994) o de dexametasona al 10 % (Kabakci et al, 2003), debido a que éstas sustancias promueven la utilización rápida de glucosa, siendo muy eficaz en procesos avanzados de la enfermedad o para estimular la gluconeogénesis.

Los niveles de cuerpos cetónicos, y por tanto también el  $\beta$ -hidroxibutirato, varían de forma inversamente proporcional a la glucemia sanguínea, salvo si la hipercetonemia es severa (Kaneko et al, 1997), por eso hemos visto que el incremento de la glucemia en ambos grupos experimentales provoca una disminución, mucho menos marcada del  $\beta$ OHB, y también de los NEFA. Este comportamiento también coincide con lo encontrado por El-Hamamsy et al (1990), con un descenso significativo (de 0,652 a 0,292 mmol/l) de los cuerpos cetónicos a las 24 horas tras el primer tratamiento combinando LVP y glucosa oral en ovejas toxémicas. Nosotros hemos comprobado el descenso ya a los 15 minutos postterapia, con valores por debajo de los que mostraban las ovejas tras el ayuno y que se mantuvieron inferiores 24 horas después de la última dosis de azúcar. Sin embargo El-Hamamsy et al (1990) en ovejas enfermas de toxemia no encontraron disminución de la cetonemia al tratar las ovejas con suero glucosado i.v. combinado con glicerol vía oral.

En la práctica clínica, y con la intención de facilitar la aplicación de la solución azucarada, ésta podría ser administrada mediante una botella aplicada directamente en la boca de la oveja, y en nuestra opinión los resultados serían similares. En el protocolo experimental hemos optado por el uso de una sonda introducida en el tramo inicial del esófago para evitar que receptores situados en boca y faringe sean estimulados por las soluciones ensayadas (Ørskov y Benzie, 1969; van Weeren-Keverling Buisman et al, 1990).

El comportamiento de los indicadores metabólicos, y especialmente la glucemia, en este ensayo en el que se administra *per os* una solución con azúcar disuelta en agua, con previa estimulación del surco reticular mediante LVP, es prácticamente similar al observado en la experiencia anterior, en la que se administraba una solución glucosada oral con una importante

elevación desde 15 minutos posaplicación, manteniéndose en niveles elevados durante al menos 2 horas y con valores claramente superiores a los iniciales hasta el muestreo realizado a las 8 horas postratamiento. Si tenemos en cuenta que cada 12 horas se repite la terapia, podemos afirmar que la glucemia en todo momento presenta valores aceptables.

## 6. Conclusiones.

La administración en ovejas adultas de LVP i.v. a dosis de 0,08 UI/kg PV únicamente provocó leves molestias (inquietud, posturas de micción, taquipnea, etc) en algunas ovejas y que además desaparecieron rápidamente.

La estimulación del surco reticular permite la administración oral de soluciones glucosadas que pueden ser utilizadas en la terapia de una toxemia de la gestación ovina. La combinación de lisina-vasopresina intravenosa (0,08 UI/kg PV) con posterior administración de azúcar (100 g) disuelta en un litro de agua provoca un incremento de la glucemia que se mantiene en valores aceptables durante 12 horas, momento en que se realizó una nueva aplicación del tratamiento. Ello es debido a la estimulación del surco reticular, lo que permite la llegada del azúcar al abomaso, desde donde se puede absorber de forma inmediata. La utilización de azúcar comercial, sustituyendo a otras soluciones glucosadas, permite abaratar de forma importante la terapia de esta enfermedad y podría ser considerada en nuevos protocolos terapéuticos.

## 7. Referencias bibliográficas.

Andersson, L., 1988. Subclinical ketosis in dairy cows. *Vet Clin North Am. Food Anim Pract.* 4, 233-251.

Andrews, A., 1982. Effects of glucose and propylene glycol on pregnancy toxemia in ewes. *Vet Rec.* 110, 84-85.

Andrews, A., 1997. Pregnancy toxemia in the ewe. *In Pract.* 19, 306-314.

Andrews, A., 1998. Recombinant bovine somatotropin and propylene glycol following glucose injection in treating pregnancy toxemia. *Large Animal Pract.* 19, 31-33.

Andrews, AH., Holland-Howes, VE., Wilkinson, JID., 1997. Naturally occurring pregnancy toxemia

in the ewe and treatment with recombinant bovine somatotropin. *Small Rumin Res.* 23, 191-197.

Annison, EF., 1960. Plasma non-esterified fatty acids in sheep. *Aust J Agri Res.* 11, 58-64.

Balikci, E., Yildiz, A., Gürdoğan, F., 2009. Investigation on some biochemical and clinical parameters for pregnancy toxemia in Akkaraman ewes. *J Anim Vet Adv.* 8, 1268-1273.

Benech, A., Cal-Pereyra, L., Da Silva, S., Acosta-Dibarrat, J., González-Montaña, JR., 2015. Transient apnoea in sheep: an alternative method for serial urine sample collection. *Vet Arh.* 85, 293-307.

Bickhardt, K., Henze, P., Ganter, M., 1998. Clinical findings and differential diagnosis in ketosis and hypocalcaemia of sheep. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 105, 413-419.

BOE 2013. Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia. *Boletín Oficial del Estado*, 8 de Febrero de 2013, 11370-11421.

Bonino, J., Sienra, R., Sorondo, L., 1987. Enfermedades causadas por trastornos metabólicos: toxemia de la preñez., En Bonino, J., Durán del Campo, A., Mari, J. (eds.), *Enfermedades De Los Lanares. Hemisferio Sur*, Montevideo, 239-265.

Braun, JP., Trumel, C., Bézille, P., 2010. Clinical biochemistry in sheep: A selected review. *Small Rumin Res.* 92, 10-18.

Brockman, RP., Laarveld, B., 1985. Effects of insulin on net hepatic metabolism of acetate and  $\beta$ -hydroxybutyrate in sheep (*Ovis aries*). *Comp Biochem Physiol A.* 81(2), 255-257.

Brugère, H., Combrisson, H., 1990. Effets de la vasopressine sur le profil moteur du réticulo-rumen chez le mouton. *Reprod Nutr Dev.* 30, 217s-218s.

Buswell, JF., Haddy, JP., Bywater, RJ., 1986. Treatment of pregnancy toxemia in sheep using a concentrated oral rehydration solution. *Vet Rec.* 118, 208-209.

Cal, L., Borteiro, C., Benech, A., Rodas, E., Abreu, MN., Cruz, JC., González Montaña, JR., 2009. Histological changes of the liver and metabolic correlates in ewes with pregnancy toxemia. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 61, 306-312.

Cal-Pereyra, L., Acosta-Dibarrat, J., Benech, A., Da Silva, S., Martín, A., González Montaña, JR., 2012. Toxemia de la gestación en ovejas. Revisión. *Ewe pregnancy toxemia. Review. Rev Mex Cienc Pecu.* 3, 247-264.

Cal-Pereyra, L., Benech, A., González-Montaña, JR., Acosta-Dibarrat, J., Da Silva, S., Martín, A., 2015a. Changes in the metabolic profile of pregnant ewes to

- an acute feed restriction in late gestation. *N Z Vet J.* 63, 141-146.
- Cal-Pereyra, L., González-Montaña, JR., Benech, A., Acosta-Dibarrat, J., Martín MJ., Perini, S., Abreu, MC., Da Silva, S., Rodríguez, P., 2015b. Evaluation of three therapeutic alternatives for the early treatment of ovine pregnancy toxemia. *Irish Vet J.* 68:1-7.
- Cantley, CE., Ford, CM., Heath, MF., 1991. Serum fructosamine in ovine pregnancy toxemia: a possible prognostic index. *Vet Rec.* 128, 525-526.
- Clarkson, MJ., 2002. Toxemia de la gestación, En: Martín, WB., Aitken, ID. (eds.), *Enfermedades de la oveja*, 2 ed. Acribia, Zaragoza, España, 385-388.
- Contreras, P., Möller, I., Wittwer, F., Tadich, N., 1990. Concentraciones sanguíneas de glucosa, colesterol, cuerpos cetónicos y actividad de aspartato aminotransferasa en ovejas con gestación única y gemelar en pastoreo rotacional intensivo. *Arch Med Vet.* 22, 65-69.
- Duehlmeier, R., Fluegge, I., Schwert, B., Parvizi, N., Ganter, M., 2011. Metabolic adaptations to pregnancy and lactation in German Blackheaded Mutton and Finn sheep ewes with different susceptibilities to pregnancy toxemia. *Small Rumin Res.* 96, 178-184.
- East, NE., 1983. Pregnancy toxemia, abortions, and periparturient diseases. *Vet Clin North Am. Large Anim Pract.* 5, 601-618.
- Egan, DA., Cuill, TO, Murrin, MP., 1973. Experimental pregnancy toxemia of ewes. *Irish Vet J.* 27, 111-115.
- El-Hamamsy, HT., El-Neweehy, TK., Abdou, OM., Kubesy, AA., 1990. Clinical significance of oesophageal groove vasopressin induced-closure. II. A new concept in the oral glucose treatment of pregnancy toxemia in ewes. *Vet Med J Giza.* 38, 373-384.
- Encinas, T., Vinagre, E., Boggio, JC., San Andres, MD., Rodriguez, C., San Andres, MI., 1996. Influence of closure of the reticular groove on the bioavailability and disposition kinetics of meclofenamate in sheep. *J Vet Pharmacol Ther.* 19, 15-21.
- Escalera-Valente, F., González-Montaña, JR., Alonso de la Varga, ME., Lomillos-Pérez, JM., Gaudioso-Lacasa, VR., 2013. Influence of intense exercise on acid-base, blood gas and electrolyte status in bulls. *Res Vet Sci.* 95, 623-628.
- European Commission, 2010. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union*, 20 October 2010 October 20, L 276, 33-79.
- Everts, H., 1990. Feeding strategy during pregnancy for ewes with a large litter size. II. Effect on blood parameters and energy status. *Nether J Agri Sci.* 38, 541-554.
- Filipović, N., Stojević, Z., Mašek, T., Mikulec, Ž, Prvanović, N., 2011. Relationship between fructosamine with serum protein, albumin and glucose concentrations in dairy ewes. *Small Rumin Res.* 96, 46-48.
- Firat, A., Özpınar, A., 2002. Metabolic profile of pre-pregnancy, pregnancy and early lactation in multiple lambing Sakiz ewes 1. Changes in plasma glucose, 3-hydroxybutyrate and cortisol levels. *Ann Nutr Metab.* 46, 57-61.
- Flórez, J., 2003. Hormonas neurohipofisarias. Fármacos antidiuréticos. *Farmacología uterina*, En: Flórez, J., Armijo, J.A., Mediavilla, A. (eds.), *Farmacología Humana*, 4 ed. Elsevier-Masson, Barcelona, Spain, 671-683.
- Ford, EJH., Evans, J., 1986. The effect of triamcinolone on glucose metabolism in ketotic sheep. *J Agric Sci.* 106, 337-340.
- Fox, FH., 1971. Clinical diagnosis and treatment of ketosis. *J Dairy Sci.* 54, 974-982.
- Fthenakis, GC., Arsenos, G., Brozos, C., Fragkou, IA., Giadinis, ND., Giannenas, I., Mavrogianni, VS., Papadopoulou, E., Valasi, I., 2012. Health management of ewes during pregnancy. *Anim Reprod Sci.* 130, 198-212.
- González-Montaña, JR., Martín, MJ., Benech, A., Alonso, ME., Alonso, AJ., Cal-Pereyra, LG., 2014. Handling the gastric groove closure in adult sheep using lysine-vasopressin. *Small Rumin Res.* 121, 418-424.
- González-Montaña, JR., Rejas-López, J., 1995. Toxemia de la gestación. *Medicina Veterinaria.* 12 (9), 513-522.
- Hallford, DM., Sanson, DW., 1983. Serum profiles determined during ovine pregnancy toxemia. *Agri Pract.* 4, 27-33.
- Harmeyer, J., Schlumbohm, C., 2006. Pregnancy impairs ketone body disposal in late gestating ewes: Implications for onset of pregnancy toxemia. *Res Vet Sci.* 81, 254-264.
- Herdt, TH., Emery, RS., 1992. Therapy of diseases of ruminant intermediary metabolism. *Vet Clin North Am. Food Anim Pract.* 8, 91-106.
- Hirsch, AT., Dzau, VJ., Majzoub, JA., Creager, MA., 1989. Vasopressin-mediated forearm vasodilation in normal humans. Evidence for a vascular vasopressin V2 receptor. *J Clin Invest.* 84, 418-426.
- Hirsch, AT., Majzoub, JA., Ren, CJ., Scales, KM., Creager, MA., 1993. Contribution of vasopressin to blood pressure regulation during hypovolemic hypotension in humans. *J Appl Physiol.* 75, 1984-1988.

- Jackson, EK., 2003. Vasopresina y otros fármacos que afectan la conservación renal del agua, En: Goodman, LS., Gilman, AG. (eds.), *Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica*, 10 ed. Mc-Graw-Hill-Education, Mexico DF, 767-784.
- Jyothi, K., Sudhakara Reddya, B., Pridhvidhar Reddy, YV., Rao, KP., Sivajothi, S., Ganesan, A., 2014. Pregnancy toxemia associated with dystocia in a Nellore Brown Ewe. *Adv Appl Sci Res.* 5, 325-327.
- Kabakci, N., Yarim, G., Yarim, M., Duru, O., Yagci, BB., Kisa, U., 2003. Pathological, clinical and biochemical investigation of naturally occurring pregnancy toxemia of sheep. *Acta Veterinaria.* 53, 161-169.
- Kaneko, JJ., Harvey, JW., Bruss, ML., 1997. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 5 ed. Academic Press, San Diego, California. 932 pp.
- Karagiannis, I., Panousis, N., Kiossis, E., Tsakmakidis, I., Lafi, S., Arsenos, G., Boscós, C., Brozos, C., 2014. Associations of pre-lambing body condition score and serum  $\beta$ -hydroxybutyric acid and non-esterified fatty acids concentrations with periparturient health of Chios dairy ewes. *Small Rumin Res.* 120, 164-173.
- Koenig, MV., Contreras, PA., 1984. Alteraciones del metabolismo energético en rumiantes y sus principales manifestaciones clínicas. *Arch Med Vet.* 16, 7-13.
- Lacetera, N., Bernabucci, U., Ronchi, B., Nardone, A., 2001. Effects of subclinical pregnancy toxemia on immune responses in sheep. *Am J Vet Res.* 62, 1020-1024.
- Lynch, GP., Jackson JC., 1983. A method for assessing the nutritional status of gestating ewes. *Can J Anim Sci.* 63, 603-611.
- Maine, D., 2000. Role of nutrition in the prevention of toxemia. *Am J Clin Nutr.* 72, 298S-300S.
- Marteniuk, JV., Herdt, TH., 1988. Pregnancy toxemia and ketosis of ewes and does. *Vet Clin North Am. Food Anim Pract.* 4, 307-315.
- Martin, WB., Aitken, ID., 2002. *Enfermedades de la oveja*, 2ª ed. Acribia, Zaragoza, España, 629 pp.
- McAllan, A., Lewis, PE., 1985. The removal of glucose, maltose and different starches from the small intestines of steers. *Arch Anim Nut.* 35, 495-505.
- Mavrogianni, VS., Brozos, C., 2008. Reflections on the causes and the diagnosis of peri-parturient losses of ewes. *Small Rumin Res.* 76, 77-82.
- Mikhail, M., Brugère, H., Le Bars, H., Colvin, HWJ., 1988. Stimulated esophageal groove closure in adult goats. *Am J Vet Res.* 49, 1713-1715.
- Mikhail, M., Scholz, H., 1987. Untersuchungen zur Nutzung der Schlundrinnenkontraktion in der Behandlung innerer Erkrankungen des erwachsenen Rindes 2: Mitteilung: Vasopressinkonzentrationen im Blut plasma. Use of reticular groove contraction in the treatment of internal diseases of adult cattle. 2. Vasopressin concentrations in blood plasma. *Tierarztl Umsch.* 42 (5), 378-382.
- Mir, AQ., Malik, HU., 2003. Oral glucose therapy-a new approach in the treatment of bovine ketosis. *Indian Journal of Veterinary Medicine.* 23, 16-18.
- Morgante, M., 2004. Digestive disturbances and metabolic-nutritional disorders, En: Pulina, G., Bencini, R. (eds.), *Dairy Sheep Nutrition*. CAB International, Oxfordshire, UK, 165-191.
- Ørskov, ER., Benzie, D., 1969. Studies on the oesophageal groove reflex in sheep and on the potential use of the groove to prevent the fermentation of food in the rumen. *Br J Nutr.* 23, 415-420.
- Ortolani, EL., Benesi, FJ., 1989. Ocorrência de toxemia da prenhez em cabras (*Capra hircus*, L) e ovelhas (*Ovis aries*, L) criadas no Estado de São Paulo, Brasil. *Rev Fac Med Zootec Univ S Paulo.* 26, 229-234.
- Plumb, DC., 2010. *Manual de Farmacología Veterinaria*, 6 ed. Inter-Médica, Buenos Aires, Argentina, 1059 pp.
- Prasad, MC., Kaul, PL., 1981. Glucose tolerance test in goats. *Vet Med.* 28, 732-736.
- Prieto, F., 1994. Toxemia de la gestación, En: López Sebastián, A. (ed.), *Ovis, Tratado De Patología Y Producción Ovina*. Luzán 5, Madrid, Spain, 63-72.
- Radostits, OM., Gay, CC., Hinchcliff, KW., Constable, PD., 2007. *Veterinary Medicine: A Textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*, 10 ed. WB Saunders Ltd., Philadelphia: USA, 2065 pp.
- Ramin, AG., Asri, S., Majdani, R., 2005. Correlations among serum glucose, beta-hydroxybutyrate and urea concentrations in non-pregnant ewes. *Small Rumin Res.* 57, 265-269.
- Raoofi, A., Jafarian, M., Safi, S., Vatankhah, M., 2013. Fluctuations in energy-related metabolites during the peri-parturition period in Lori-Bakhtiari ewes. *Small Rumin Res.* 109, 64-68.
- Rehage, J., 1986. Untersuchungen zur Wirksamkeit oraler Glucosegaben nach Auslösung der Magenrinnenkontraktion in der Ketose-Therapie von Milchkuhen. Thesis, 163 pp.
- Riis, PM., 1983. *World Animal Science: Dynamic Biochemistry of Animal Production*, 1 ed. Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 501 pp.
- Rook, JS., 2000. Pregnancy toxemia of ewes, does, and beef cows. *Vet Clin North Am. Food Anim Pract.* 16, 293-317.
- Roubies, N., Polizopoulou, Z., Minas, A., Papasteriades, A., 2003. A pre-and postpartum study of selected biochemical parameters in ewes for the

- early detection of pregnancy toxemia. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*. 54, 11-20.
- Ruckebusch, Y., Kay, RNB., 1971. Sur le réflexe de fermeture de la gouttière oesophagienne. *Ann Biol Anim Biochem Biophys*. 11, 281-282.
- Russel, A., 1984. Body condition scoring of sheep. In *Pract*. 6, 91-93.
- Russel, A., 1985. Nutrition of the pregnant ewe. In *Pract*. 7, 23-28.
- Sargison, ND., 2007. Pregnancy toxemia, En: Aitken, ID. (ed.), *Diseases of Sheep*, 4 ed. Blackwell Publishing, Oxford, UK, 359-362.
- Sargison, ND., Scott, PR., Penny, CD., Pirie, RS., Kelly, JM., 1994. Plasma enzymes and metabolites as potential prognostic indexes of ovine pregnancy toxemia. A preliminary study. *Br Vet J*. 150, 271-277.
- Schlumbohm, C., Harmeyer, J., 2003. Hypocalcemia reduces endogenous glucose production in hyperketonemic sheep. *J Dairy Sci*. 86, 1953-1962.
- Schlumbohm, C., Harmeyer, J., 2004. Hyperketonemia impairs glucose metabolism in pregnant and nonpregnant ewes. *J Dairy Sci*. 87, 350-358.
- Scholz, H., 1995. Sulla funzionalità della doccia esofagea. *Atti della Società Italiana di Buiatria*. 27, 551-561.
- Scholz, H., 1988. Utilization of the reticular groove contraction in adult cattle - a therapeutical alternative for the practitioner? *The Bovine Practitioner*. 23, 148-152.
- Scholz, H., Rehage, J., 1987. Untersuchungen zur Nutzung der Schlundrinnenkontraktion in der Behandlung interner Erkrankungen des erwachsenen Rindes. 4. Behandlung primärer Ketosen. Stimulation of oesophageal groove contraction in the treatment of internal diseases of adult cattle 4: treatment of primary ketosis. *Tierarztl Umsch*. 42, 280-287.
- Scott, P., 1995. Differential diagnosis of common metabolic disorders of sheep. In *Practice* 17, 266-269.
- Scott, PR., Sargison, ND., Penny, CD., 1998. Evaluation of recombinant bovine somatotropin in the treatment of ovine pregnancy toxemia. *Vet J*. 155, 197-199.
- Scott, PR., Sargison, ND., Penny, CD., Strachen, WD., 1995. Aqueous humor and cerebrospinal-fluid collected at necropsy as indicators of ante mortem serum 3-OH butyrate concentration in pregnant sheep. *Br Vet J*. 151, 459-461.
- Scott, PR., Woodman, MP., 1993. An outbreak of pregnancy toxemia in a flock of Scottish blackface sheep. *Vet Rec*. 133, 597-598.
- Sienra, R., Bonino, J., Larregui, V., Echeguía, M., 1984. Toxemia de la preñez II. Inducción experimental y respuesta a la terapia con glicerol-propilenglicol. *Veterinaria*. 20, 78-83.
- Sigurdsson, H., 1988. The effects of pregnancy and feeding on the insulin and glucose concentrations in blood of ewes in late pregnancy. *Acta Vet Scand*. 29, 401-405.
- Silva, J., Ruiz Moreno, M., Rodriguez, E., 1997. Determinación de cuerpos cetónicos en orina como método de diagnóstico precoz para la prevención de la toxemia de la gestación en ovejas. *Avances en Ciencias Veterinarias*. 12, 85-89.
- Singh, SK., Srivastav, CP., Lonkar, PS., Prasad, MC., 1995. Pregnancy toxemia in sheep - retrospective and prospective studies-. *Indian J Anim Sci*. 65, 995-997.
- Tsiamitas, C., Brikas, P., 1981. Forestomach motility in adult sheep when reticular groove closure is provoked by copper sulphate solution. *Ann Rech Vet*. 12, 117-121.
- Van Saun, RJ., 2000. Pregnancy toxemia in a flock of sheep. *J Am Vet Med Assoc*. 217, 1536-1539.
- van Weeren-Keverling Buisman, A., Kuiper, R., Wensing, T., Breukink, HJ., 1990. The effect of vasopressin on the closure of the reticular groove in the veal calf. *J Anim Physiol Anim Nutr*. 64, 240-249.
- Vihan, VS., Rai, P., 1985. Experimental pregnancy toxemia in sheep and goats. *Indian Vet J*. 62, 958-963.
- Wastney, ME., Wolff, E., Bickerstaffe, R., Ramberg, F., Berman, M., 1983a. Kinetics of glucose metabolism in sheep. *Aust J Biol Sci*. 36, 463-474.
- Wastney, ME., Wolff, JE., Bickerstaffe, R., 1983b. Glucose turnover and hepatocyte glucose production of starved and toxemic pregnant sheep. *Aust J Biol Sci*. 36, 271-284.
- West, HJ., 1996. Maternal undernutrition during late pregnancy in sheep. Its relationship to maternal condition, gestation length, hepatic physiology and glucose metabolism. *Br J Nutr*. 75, 593-605.
- Wierda, A., Verhoeff, J., van Dijk, S., Dorresteyn, J., Wensing, T., 1985. Effects of trenbolone acetate and propylene glycol on pregnancy toxemia in ewes. *Vet Rec*. 116, 284-287.
- Yarim, GF., Ciftci, G., 2009. Serum protein pattern in ewe with pregnancy toxemia. *Vet Res Commun*. 33, 431-438.
- Zamir, S., Rozov, A., Gootwine, E., 2009. Treatment of pregnancy toxemia in sheep with flunixin meglumine. *Vet Rec*. 165, 265-266.

## 8. Tablas y gráficos.

Tabla 6. Valores medios y desviación estándar de glucosa,  $\beta$ OHB, NEFA y calcio (en mmol/l) en los dos tratamientos y en los diferentes tiempos de muestreo correspondientes a las 12 horas siguientes a la administración del tratamiento.

Muestreo	Glucosa		$\beta$ -OHB		NEFA		Calcio	
	LVP + Azc oral (n=4)	LVP + Glc i.v. (n=4)	LVP + Azc oral (n=4)	LVP + Glc i.v. (n=4)	LVP + Azc oral (n=4)	LVP + Glc i.v. (n=4)	LVP + Azc oral (n=4)	LVP + Glc i.v. (n=4)
	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$
0 h	2.84 $\pm$ 0.34 a	2.71 $\pm$ 0.25 a,e	0.79 $\pm$ 0.36 a,c	0.75 $\pm$ 0.12 a,d	0.69 $\pm$ 0.13 a	0.79 $\pm$ 0.14 a,c	2.46 $\pm$ 0.15	2.41 $\pm$ 0.11 a,b
15 min	5.57 $\pm$ 1.09 b,1	20.76 $\pm$ 1.93 b,2	0.61 $\pm$ 0.22	0.39 $\pm$ 0.07 a,c	0.54 $\pm$ 0.14 b,c,e	0.61 $\pm$ 0.08 b,c	2.42 $\pm$ 0.10 1	2.33 $\pm$ 0.19 a,b, 2
30 min	5.52 $\pm$ 1.11 b,1	16.57 $\pm$ 2.45 c,2	0.39 $\pm$ 0.17	0.25 $\pm$ 0.05 b,c	0.40 $\pm$ 0.14 b,d,e	0.50 $\pm$ 0.17	2.36 $\pm$ 0.12	2.41 $\pm$ 0.10
1 h	4.88 $\pm$ 1.11 b,1	12.40 $\pm$ 3.05 d,2	0.32 $\pm$ 0.07 a,b	0.24 $\pm$ 0.09 c,	0.36 $\pm$ 0.11 c,d,e	0.44 $\pm$ 0.09 b,c	2.34 $\pm$ 0.16	2.30 $\pm$ 0.16
2 h	4.28 $\pm$ 0.43 c	7.76 $\pm$ 3.87 a	0.36 $\pm$ 0.14 b	0.32 $\pm$ 0.11	0.45 $\pm$ 0.25 a,b,c,d	0.43 $\pm$ 0.12 b	2.35 $\pm$ 0.15 1	2.30 $\pm$ 0.11 a,c,2
4 h	3.68 $\pm$ 0.31 d	4.26 $\pm$ 1.77 e	0.35 $\pm$ 0.16 b	0.37 $\pm$ 0.11	0.36 $\pm$ 0.15 d	0.46 $\pm$ 0.11 b,c	2.36 $\pm$ 0.14 1	2.32 $\pm$ 0.10 a,2
8 h	3.77 $\pm$ 0.23 e	3.45 $\pm$ 0.49 a,e	0.50 $\pm$ 0.12 c	0.51 $\pm$ 0.05 d	0.37 $\pm$ 0.10 b,c,d,e	0.66 $\pm$ 0.27	2.36 $\pm$ 0.19	2.40 $\pm$ 0.08 b,c
12 h	3.29 $\pm$ 0.18 f	3.53 $\pm$ 0.28 a,e	0.48 $\pm$ 0.09 c	0.45 $\pm$ 0.07 d	0.55 $\pm$ 0.25 c	0.67 $\pm$ 0.23 c	2.37 $\pm$ 0.11	2.51 $\pm$ 0.12 c

Los valores se expresan como  $\bar{X} \pm DS$ . Letras diferentes por columna indican diferencia estadística entre el momento de muestreo. Números diferentes por línea indican diferencia estadística entre los tratamientos. Diferencias estadísticas:  $p < 0,05$ .

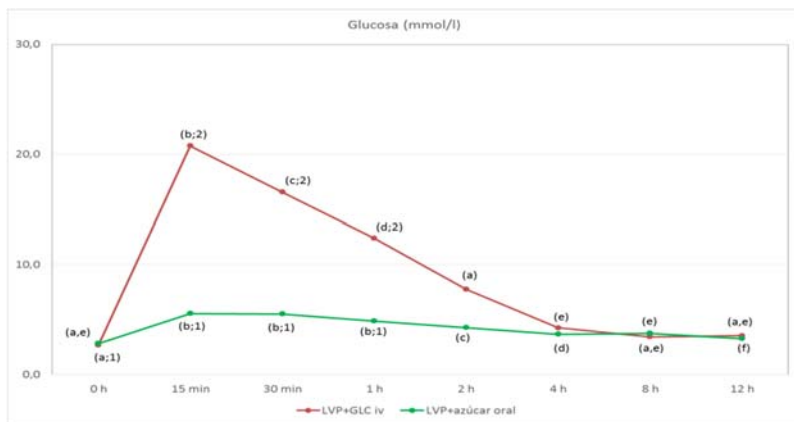


Tabla 7. Valores medios y desviación estándar de glucosa,  $\beta$ OHB, NEFA y calcio (en mmol/l) en los dos tratamientos y en los diferentes tiempos de muestreo durante todo el ensayo.

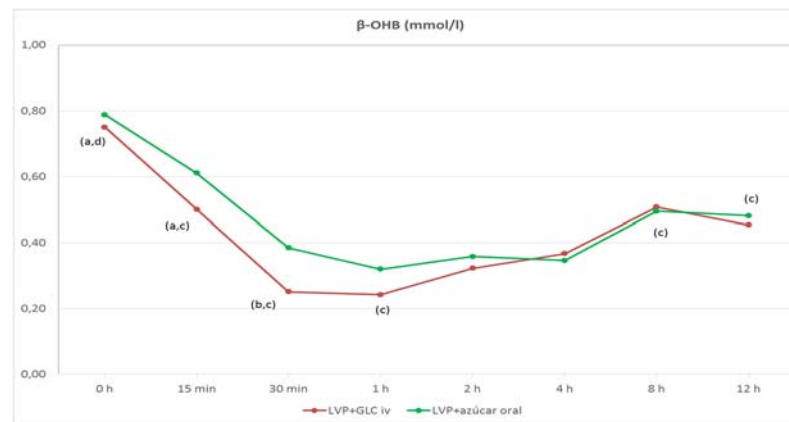
Muestreo	Glucosa		$\beta$ -OHB		NEFA		Calcio	
	LVP + Azc oral (n=4)	LVP + Glc i.v. (n=4)	LVP + Azc oral (n=4)	LVP + Glc i.v. (n=4)	LVP + Azc oral (n=4)	LVP + Glc i.v. (n=4)	LVP + Azc oral (n=4)	LVP + Glc i.v. (n=4)
	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$
0 h	2.84 $\pm$ 0.34 a	2.71 $\pm$ 0.25 a,i	0.79 $\pm$ 0.36	0.75 $\pm$ 0.12	0.69 $\pm$ 0.13 a,c,e,f	0.79 $\pm$ 0.14 a,c	2.46 $\pm$ 0.15	2.41 $\pm$ 0.11 a,b,d
+15 min	5.57 $\pm$ 2.20 b,l	20.76 $\pm$ 2.14 b,f,2	0.61 $\pm$ 0.31	0.39 $\pm$ 0.13	0.54 $\pm$ 0.10 b,c,f	0.61 $\pm$ 0.14	2.42 $\pm$ 0.14	2.33 $\pm$ 0.17
12 h	3.40 $\pm$ 0.30 a	3.39 $\pm$ 0.41 a,c,i	0.42 $\pm$ 0.23	0.47 $\pm$ 0.02	0.57 $\pm$ 0.30	0.68 $\pm$ 0.24 a,c,d,e,f	2.40 $\pm$ 0.09	2.48 $\pm$ 0.12 d,
+15 min	5.75 $\pm$ 0.50 b,l	21.03 $\pm$ 1.76 b,f,2	0.27 $\pm$ 0.14	0.31 $\pm$ 0.09	0.45 $\pm$ 0.18 b,c,d,f	0.48 $\pm$ 0.19 b,c,d	2.41 $\pm$ 0.08	2.38 $\pm$ 0.22
24 h	3.18 $\pm$ 0.64 a	3.68 $\pm$ 0.29 c,d,i	0.54 $\pm$ 0.12	0.44 $\pm$ 0.15	0.53 $\pm$ 0.21	0.66 $\pm$ 0.25 a,d,f	2.35 $\pm$ 0.17	2.54 $\pm$ 0.12
+15 min	5.11 $\pm$ 1.64 b,l	20.49 $\pm$ 2.89 b,c,2	0.37 $\pm$ 0.19	0.29 $\pm$ 0.16	0.47 $\pm$ 0.18	0.50 $\pm$ 0.20 c,d,e,f	2.43 $\pm$ 0.20 a	2.37 $\pm$ 0.22
36 h	3.05 $\pm$ 1.49 a	4.12 $\pm$ 0.48 d,	0.44 $\pm$ 0.02 a,c	0.46 $\pm$ 0.19	0.52 $\pm$ 0.08	0.61 $\pm$ 0.43	2.36 $\pm$ 0.10	2.47 $\pm$ 0.12
+15 min	3.65 $\pm$ 0.39 b,l	20.67 $\pm$ 1.01 b,c,f,g,2	0.43 $\pm$ 0.10	0.32 $\pm$ 0.08	0.43 $\pm$ 0.10 c,d,e,f	0.45 $\pm$ 0.13 b,c,e,f	2.29 $\pm$ 0.09	2.42 $\pm$ 0.10
48 h	5.19 $\pm$ 0.69 a	3.87 $\pm$ 0.42 d,h,	0.39 $\pm$ 0.14	0.44 $\pm$ 0.11	0.47 $\pm$ 0.06	0.60 $\pm$ 0.21 b,c,d,e,f	2.25 $\pm$ 0.14	2.36 $\pm$ 0.12 b,c,d
+15 min	3.98 $\pm$ 0.73 b,l	21.47 $\pm$ 1.85 e,f,2	0.26 $\pm$ 0.09 a,b	0.33 $\pm$ 0.11	0.44 $\pm$ 0.07	0.47 $\pm$ 0.14 b,c,d,e,f	2.23 $\pm$ 0.08	2.27 $\pm$ 0.15
60 h	5.62 $\pm$ 0.85 a	4.25 $\pm$ 0.74 a,d,	0.35 $\pm$ 0.03	0.30 $\pm$ 0.11	0.47 $\pm$ 0.05	0.63 $\pm$ 0.15 d,e,f	2.23 $\pm$ 0.13	2.46 $\pm$ 0.10
+15 min	3.57 $\pm$ 0.01 b,l	22.99 $\pm$ 3.38 f,g,2	0.27 $\pm$ 0.01 b,c	0.30 $\pm$ 0.06	0.44 $\pm$ 0.07	0.49 $\pm$ 0.14 a,b,c,d,e	2.14 $\pm$ 0.18 b	2.26 $\pm$ 0.11 c,d,
72 h	5.56 $\pm$ 0.94 a	3.83 $\pm$ 0.62 a,c,d,i,	0.46 $\pm$ 0.08 c,l	0.27 $\pm$ 0.05 2	0.46 $\pm$ 0.21	0.67 $\pm$ 0.18 a,c,d,e,f	2.17 $\pm$ 0.15	2.35 $\pm$ 0.13
+15 min	4.56 $\pm$ 0.72 b,l	22.44 $\pm$ 1.85 g,2	0.33 $\pm$ 0.08	0.20 $\pm$ 0.08	0.38 $\pm$ 0.11 d,f	0.46 $\pm$ 0.09	2.22 $\pm$ 0.43	2.26 $\pm$ 0.12
84 h	7.26 $\pm$ 0.92 a	3.65 $\pm$ 0.29 a,h,	0.34 $\pm$ 0.19	0.39 $\pm$ 0.11	0.54 $\pm$ 0.13 e,f	0.42 $\pm$ 0.18 e,f	2.12 $\pm$ 0.22	2.37 $\pm$ 0.14 a,b,c
+15 min	5.15 $\pm$ 0.92 b,l	19.87 $\pm$ 0.33 b,c,f,g,2	0.26 $\pm$ 0.07	0.28 $\pm$ 0.15	0.42 $\pm$ 0.05	0.43 $\pm$ 0.13 f	2.17 $\pm$ 0.26	2.30 $\pm$ 0.11 c,d
96 h	3.10 $\pm$ 0.26 c,l	3.24 $\pm$ 0.26 l,j,l	0.33 $\pm$ 0.07	0.30 $\pm$ 0.15	0.38 $\pm$ 0.07 f	0.49 $\pm$ 0.17 a,b,c,d,f	2.11 $\pm$ 0.25	2.22 $\pm$ 0.14 d,

Los valores se expresan como  $\bar{X} \pm DS$ . Letras diferentes por columna indican diferencia estadística entre el momento de muestreo. Números diferentes por línea indican diferencia estadística entre los tratamientos. Diferencias estadísticas:  $p < 0,05$ .

**Gráfica 1.** Evolución de la glucemia en los diferentes tiempos de muestreo, correspondientes a las 12 horas siguientes a la administración del tratamiento.

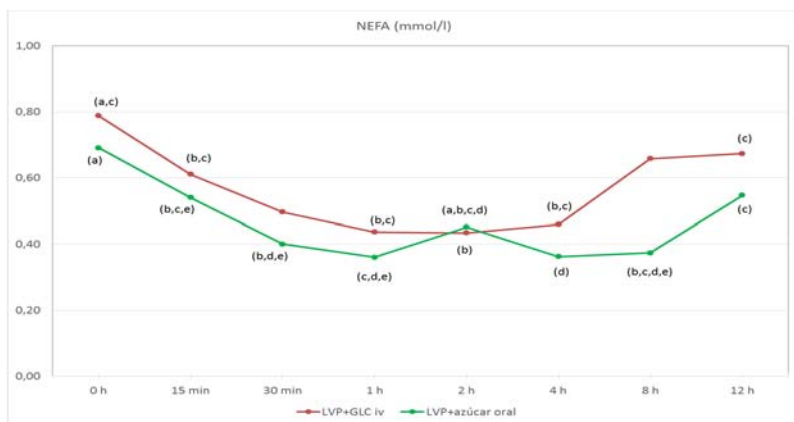


**Gráfica 2.** Evolución del  $\beta$ OHB sérico en los diferentes tiempos de muestreo, correspondientes a las 12 horas siguientes a la administración del tratamiento.

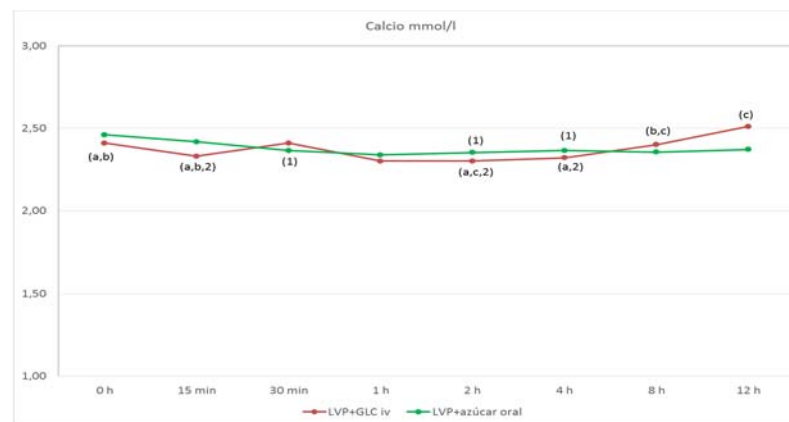


Letras diferentes indican diferencia estadística entre el momento de muestreo. Números diferentes indican diferencia estadística entre los tratamientos. ( $p < 0,05$ )

**Gráfica 3.** Evolución de los NEFA en los diferentes tiempos de muestreo, correspondientes a las 12 horas siguientes a la administración del tratamiento.

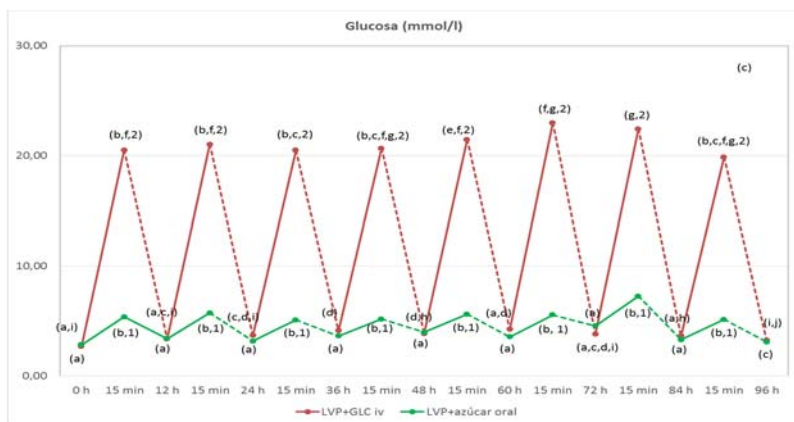


**Gráfica 4.** Evolución de la calcemia en los diferentes tiempos de muestreo, correspondientes a las 12 horas siguientes a la administración del tratamiento.



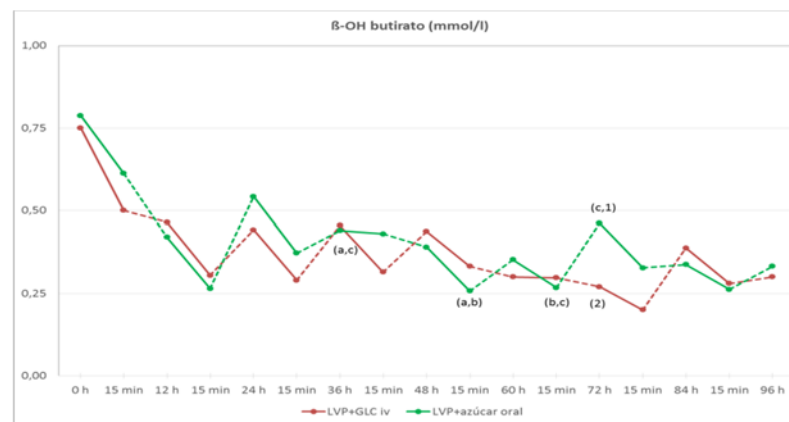
Letras diferentes indican diferencia estadística entre el momento de muestreo. Números diferentes indican diferencia estadística entre los tratamientos. ( $p < 0,05$ )

**Gráfica 5.** Evolución de la glucemia en los dos tratamientos y en los diferentes tiempos de muestreo durante todo el ensayo.

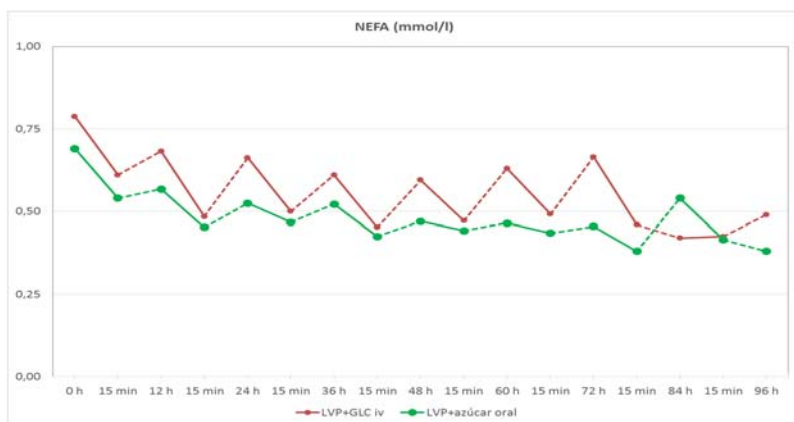


Letras diferentes indican diferencia estadística entre el momento de muestreo. Números diferentes indican diferencia estadística entre los tratamientos. ( $p < 0,05$ )

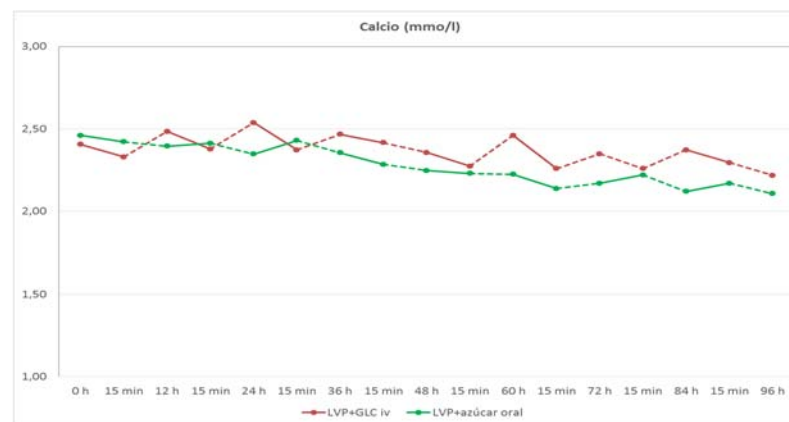
**Gráfica 6.** Evolución del  $\beta$ OHB sérico en los dos tratamientos y en los diferentes tiempos de muestreo durante todo el ensayo.



**Gráfica 7.** Evolución de los NEFA en los dos tratamientos y en los diferentes tiempos de muestreo durante todo el ensayo.



**Gráfica 8.** Evolución de la calcemia en los dos tratamientos y en los diferentes tiempos de muestreo durante todo el ensayo.



Letras diferentes indican diferencia estadística entre el momento de muestreo. Números diferentes indican diferencia estadística entre los tratamientos ( $p < 0,05$ )



## VII. CONCLUSIONES GENERALES



---

## CONCLUSIONES GENERALES.

En conclusión, los principales hallazgos en este estudio fueron:

1. La administración intravenosa de lisina-vasopresina en ovejas adultas es capaz de inducir el cierre total del surco reticular cuando se aplica a dosis de 0,08 y de 0,1 UI/Kg PV, comprobado tanto mediante visualización directa como por un aumento significativo de la glucemia a los 15 minutos de administrar una solución glucosada por vía oral. Por el contrario con 0,06 UI/Kg PV de lisina-vasopresina intravenosa el cierre del surco reticular es parcial, produciendo únicamente un leve aumento de la glucemia.
2. La administración intravenosa de lisina-vasopresina a dosis de 0,1 UI/kg PV produjo algunos efectos adversos en las ovejas, tales como vocalización repetida, inquietud, temblores, taquipnea, adopción reiterada de posturas de micción y presentación de flatulencia. Estos efectos no se observaron, o fueron muy leves, cuando se usaron dosis de 0,08 y de 0,06 UI/Kg PV.
3. Como consecuencia de lo indicado anteriormente recomendamos utilizar lisina-vasopresina, vía endovenosa, a dosis de 0,08 UI/kg PV, ya que produce el estímulo del cierre del surco reticular de forma efectiva y sin efectos adversos sobre las ovejas.
4. Hemos provocado una toxemia de la gestación ovina experimental al inducir un balance energético negativo en un grupo de ovejas sometidas a ayuno de alimento, con agua a libre disposición, durante 72 a 105 horas, detectado mediante la presencia de cetonuria en tiras reactivas y la medición de la glucemia y de los niveles de  $\beta$ OHB y de NEFA en sangre.
5. En estas ovejas toxémicas, la administración de 50 g de glucosa disuelta en agua, vía oral, previa medicación con lisina-vasopresina intravenosa a dosis de 0,08 UI/Kg PV, produce un notable incremento de la glucemia, que se mantiene en valores aceptables al menos durante 8 horas tras su aplicación. Asimismo esta terapia provoca que el  $\beta$ OHB descienda hasta valores mínimos a los 30 minutos postratamiento, siendo significativo este descenso ya a los 15 minutos. Por el contrario aquellas ovejas tratadas con suero glucosado al 50 % muestran un importante incremento de la glucemia, que por ser excretada por orina, provoca una disminución de sus valores a las 4 horas postratamiento, haciendo que sean inferiores a los encontrados en las ovejas tratadas con LVP junto con glucosa oral. Ambos tratamientos se repitieron cada 12 horas comprobándose una evolución similar a la descrita anteriormente.
6. La combinación de lisina-vasopresina intravenosa (0,08 UI/kg PV) con posterior administración de 100 g azúcar comercial disuelta en un litro de agua provoca un rápido y marcado ascenso de la glucemia que se mantiene en valores aceptables durante 12 horas. Por ello pese a ser menos marcado que con la administración i.v. de suero glucosado tiene un efecto más prolongado en el tiempo, siendo a las 72 horas de iniciado el ensayo superior a los otros dos tratamientos aplicados, por lo que podría ser utilizado en la terapia de la toxemia de la gestación.
7. Ambos ensayos terapéuticos (glucosa oral o azúcar oral) están fundamentados en que la lisina-vasopresina induce el cierre del surco reticular en rumiantes adultos, permitiendo que la glucosa administrada per os, llegue directamente al abomaso donde se absorbe de manera inmediata.
8. La utilización de azúcar comercial, sustituyendo a otras soluciones glucosadas, debería ser considerada como una alternativa en los protocolos terapéuticos de la toxemia de la gestación ovina, ya que permitiría facilitar y abaratar de forma importante la terapia de esta enfermedad.





## VIII. GENERAL CONCLUSIONS



---

## GENERAL CONCLUSIONS.

In conclusion, the general main findings in this study were:

1. Intravenous administration of lysine-vasopressin in adult sheep is capable of inducing the complete closure of the reticular groove when applied at doses of 0.08 and 0.1 IU/kg BW, shown both by direct visualization as by a significant increase in glycemia after 15 minutes of administering a glucose solution orally. By contrast with 0.06 IU/kg BW lysine-vasopressin intravenous reticular groove closure is partial, producing only a slight increase in blood sugar.
2. Intravenous administration of lysine-vasopressin at a dose of 0.1 IU/kg BW produced some adverse effects in sheep, such as repeated vocalization, restlessness, tremor, tachypnea, repeated urination posturing and presentation of flatulence. These effects were not observed, or were very mild, when doses of 0.08 and 0.06 IU/kg BW were used.
3. Due to the above mentioned reasons, we recommend using intravenous lysine-vasopressin, at a dose of 0.08 IU/kg BW, as it produces stimulation of the reticular groove closure effectively without adverse effects on the sheep.
4. We have caused an experimental sheep pregnancy toxemia by inducing a negative energy balance in a group of sheep fasting from food, water being freely available, for 72-105 hours, detected by the presence of ketonuria in reactive strips and by the measurement of glucose levels,  $\beta$ OHB and NEFA in blood.
5. In these toxemic sheep, administration of 50 g of glucose dissolved in water, orally, premedication with lysine-vasopressin intravenous dose of 0.08 IU/kg BW, produces a significant increase in blood glucose, which is maintained in acceptable values for at least 8 hours after application. Besides, this therapy causes the BOHB to descend to minimum values at 30 minutes post-treatment, decrease being significant already after 15 minutes. By contrast those sheep treated with dextrose 50 % show a significant increase in blood glucose which, being excreted in the urine, leads to lower values at 4 hours post treatment, making them lower than those found in sheep treated LVP with oral glucose. Both treatments were repeated every 12 hours demonstrating a similar trend to that described above.
6. The combination of intravenous lysine-vasopressin (0.08 IU/kg BW) with subsequent administration of 100 g commercial sugar dissolved in one liter of water causes a rapid and sharp increase in blood sugar, which is maintained at acceptable levels for 12 hours. Therefore although less marked than with intravenous administration of glucose solution the combination has a prolonged effect in time, and being at 72 hours post-administration superior to the other two treatments applied. Henceforth, it could be used in the treatment of toxemia of pregnancy.
7. Both therapeutic trials (oral glucose or oral sugar) are grounded in the fact that lysine-vasopressin induces reticular groove closure in adult ruminants, allowing glucose administered *per os*, to reach the abomasum directly, where it is immediately absorbed.
8. The use of commercial sugar, replacing other glucose solutions should be considered as an alternative in the treatment protocols of pregnancy toxemia in sheep, as it would make therapy easier and cheaper.



## **IX. RESUMEN GENERAL.**



---

## RESUMEN GENERAL.

La toxemia de la gestación es un trastorno metabólico que, entre otras hembras, afecta al ganado ovino generalmente con gestaciones múltiples, como consecuencia de un desequilibrio entre los aportes energéticos y las necesidades incrementadas en la última fase de la preñez. Entre las circunstancias que contribuyen a la aparición de esta enfermedad cabe destacar factores nutricionales, metabólicos, genéticos, fisiológicos, ambientales, otras patologías concomitantes y el manejo. Esta enfermedad se caracteriza principalmente por síntomas neurológicos y digestivos, debidos a la hipoglucemia y al incremento de los cuerpos cetónicos en sangre. El diagnóstico se basa en los antecedentes, en los signos clínicos y en los hallazgos de necropsia. La confirmación se consigue al medir la glucemia y el  $\beta$ OHB en sangre, si bien se puede realizar más fácilmente mediante la determinación de cetonuria. La mortalidad es alta y el pronóstico incierto, a no ser que se detecte en las primeras fases del proceso. Tradicionalmente su tratamiento ha tenido como objetivo aumentar de forma precoz la formación de glucosa y su utilización a nivel tisular, bien mediante el aporte de glucosa parenteral o de sustancias glucoplásticas, así como también combatir la acidosis, los trastornos hidroelectrolíticos, estimular el apetito y corregir aquellos factores que hayan contribuido a la aparición del problema. La administración de glucosa vía oral no está recomendada, debido a que al llegar al rumen es fermentada por los microorganismos ruminales, dando lugar a la formación de ácido butírico con importante efecto cetogénico.

La gotera gástrica, gotera esofágica o surco reticular, es una estructura anatómica de los rumiantes que permite que los líquidos pasen directamente al abomaso, sin caer en el retículo y rumen. Estimular el cierre del surco reticular en animales adultos resulta de gran interés en la administración oral de diversos medicamentos, en el tratamiento de algunas patologías, así como en un mejor aprovechamiento de algunos alimentos.

El objetivo de este trabajo es provocar de manera experimental una toxemia de la gestación en ovejas con la intención de ensayar distintas alternativas terapéuticas relacionadas con la administración de soluciones glucosadas vía oral. Para ello primeramente hemos buscado la dosis de lisina-vasopresina (LVP) capaz de estimular el surco reticular de manera efectiva en ovejas adultas, produciendo los mínimos efectos adversos.

A este efecto se ensayaron distintas concentraciones de LVP i.v. en ovejas (0,1, 0,08 y 0,06 UI/kg PV). Tanto la visualización directa, como de forma indirecta al confirmar un importante incremento de la glucemia tras la administración oral de una solución glucosada, nos ha permitido afirmar que una dosis de 0,08 UI/kg PV es capaz de provocar el cierre completo del surco reticular sin que los animales mostraran reacciones adversas importantes. Una dosis de 0,06 UI/kg, de LVP no fue suficiente para provocar de forma efectiva el cierre del surco reticular, mientras que por el contrario una dosis de LVP de 0,1 UI/kg PV, aunque es capaz de estimular de forma eficaz el surco reticular, provoca en las ovejas algunos efectos adversos tales como vocalización, inquietud, temblores, taquipnea, adopción reiterada de posturas de micción y presentación de flatulencia, que desaconsejan su empleo.

Una vez confirmada la dosis de LVP adecuada (0,08 UI/kg PV) realizamos dos ensayos paralelos. En uno de ellos administramos a un grupo de ovejas, tras provocar mediante ayuno una toxemia de la gestación ovina experimental, una solución de glucosa (50 g en un litro de agua) y administrada vía oral, inmediatamente después de haber aplicado la LVP i.v. En el otro ensayo sustituimos la solución glucosada por otra solución realizada con 100 g de azúcar comercial disuelta en 1 litro de agua. Como grupo control se usaron varias ovejas, también en ayunas, que recibieron un tratamiento estándar a base de suero glucosado al 50 % vía i.v., similar a las terapias preconizadas por diversos investigadores. Los resultados obtenidos indican que la

---

administración conjunta de LVP i.v y las soluciones orales tanto de glucosa como de azúcar comercial, pueden ser utilizados en la terapia de la toxemia de la gestación, ya que producen un notable incremento en la glucemia, que aunque menos marcado que con la administración i.v. de glucosa, tiene un efecto más prolongado en el tiempo, siendo además capaces de regularizar otros parámetros usados para valorar el metabolismo energético en las ovejas en ayuno durante todos los días que dura la experiencia. La utilización de azúcar comercial, sustituyendo a la solución glucosada, podría facilitar y abaratar de forma importante la terapia de esta enfermedad.



## X. SUMMARY.



## GENERAL SUMMARY.

Pregnancy toxaemia is a metabolic disorder that, among other females, affects sheep usually with multiple foetuses, as a result of an imbalance between energy intake and increased needs in the last phase of pregnancy. Among the circumstances that contribute to the onset of this disease would highlight nutritional, metabolic, genetic, physiological, environmental factors, other comorbidities and management. This disease is mainly characterized by neurological and gastrointestinal symptoms, due to hypoglycaemia and increased ketones in the blood. Diagnosis is based on history, in the clinical signs and the necropsy findings. Confirmation is achieved by measuring glycaemia and  $\beta$ OHB in blood, but can be done more easily by determining ketonuria. Mortality is high and uncertain prognosis, unless it is detected in the early stages of the disease. Traditionally, treatment has aimed to increase early form glucose formation and utilization by tissue, either by providing parenteral glucose or glucoplastic substances, as well as combat acidosis, electrolyte imbalances, stimulate appetite and correct those factors that have contributed to the disease. The administration oral of glucose is not recommended because when you get to rumen is fermented by microorganisms, leading to the formation of butyric acid, with important ketogenic effect.

Leak gastric, oesophageal leak or reticular groove, it is an anatomical structure of ruminants that allows liquids to pass directly to the abomasum, without falling into the rumen and reticulum. Stimulate the closure of the reticular groove in adult animals is of great interest to the oral administration of various drugs in the treatment of certain diseases, as well as better use some foods.

The aim of this work is cause experimentally pregnancy toxaemia in sheep intended to test different therapeutic alternatives related to the administration of glucose solutions orally. So we've searched the first dose of lysine-vasopressin (LVP) can stimulate effectively reticular groove in adult sheep, producing minimal adverse effects.

For this purpose different concentrations assayed LVP i.v. in sheep (0.1, 0.08 and 0.06 IU/kg BW). Both direct visualization, and indirectly to confirm a significant increase in blood glucose after oral administration of a glucose solution has enabled us to say that a dose of 0.08 IU/kg BW. is able to cause complete closure of the reticular groove without the animals showed significant undesirable effects. A dose of 0.06 IU/kg of LVP was not sufficient to effectively cause the closure of the oesophageal groove, lie instead LVP a dose of 0.1 IU/kg BW, but is capable of stimulating effectively the reticular groove in sheep causes some adverse effects such as vocalization, restlessness, tremor, tachypnea, repeated urination posturing and presentation of flatulence, which discouraged use.

After confirming the proper dose of LVP (0.08 IU/kg BW) we conducted two parallel trials. In one we manage a group of sheep, by fasting after causing experimental ovine pregnancy toxaemia, a glucose solution (50 g in one liter of water) and administered orally immediately after applying the LVP i.v. In another trial we substitute the glucose solution another solution made with 100 g of commercial sugar dissolved in 1 liter of water. As controls several sheep, also they fasting receiving a standard treatment with 50 % dextrose i.v., similar to therapies advocated by various researchers. The results indicate that coadministration of LVP i.v. and oral solutions both glucose and commercial sugar, can be used in therapy of pregnancy toxaemia, as they produce a significant increase in blood glucose, although less marked with administration glucose i.v., has a more lasting effect over time, and is also capable of regulating other parameters used to evaluate energy metabolism in sheep fasting during all days of the experience. The use of commercial sugar, replacing the glucose solution could facilitate and cheapen significantly the therapy of this disease.

