ResearchGate

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: https://www.researchgate.net/publication/297529839

Cal-Pereyra et al, 2012. Ewe pregnancy toxemia. Review.

Article *in* Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias · April 2012

CITATIONS
2

READS
437

6 authors, including:

Luis Cal-Pereyra
Universidad de la República de Uruguay
13 PUBLICATIONS **95** CITATIONS

SEE PROFILE

Jorge Acosta Dibarrat
Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM)
49 PUBLICATIONS **250** CITATIONS

SEE PROFILE

José Ramiro González-Montaña
Universidad de León
39 PUBLICATIONS **313** CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:

Project

Increasing the reproductive efficiency of pig breeding through the application of advanced techniques for sperm chromatin analysis and selection by colloid View project

Project

Evaluación del efecto de nanopartículas de plata (AgNP´s) in vitro en aislados de Moraxella spp. (Concluded-December 2018) View project

All content following this page was uploaded by José Ramiro González-Montaña on 09 June 2019.

The user has requested enhancement of the downloaded file.

Rev Mex Cienc Pecu 2012;3(2):247-264

Toxemia de la gestación en ovejas. Revisión

Ewe pregnancy toxemia. Review

Luis Cal-Pereyra[a], Jorge Acosta-Dibarrat[b], Alejandro Benech[c], Stella Da Silva[c], Andrea Martín[a], José Ramiro González-Montaña[d]

RESUMEN

En este trabajo se presenta una exhaustiva revisión de la toxemia de la gestación en la oveja. La misma ha sido dividida en diferentes secciones para lograr una mejor comprensión de los factores que predisponen a esta enfermedad, su patogenia, signos clínicos, los hallazgos postmortem y el diagnóstico. Por último se presenta un análisis de los distintos tratamientos que se utilizan en esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Ovinos, Toxemia de la gestación, Cuerpos cetónicos, Glicemia, Esteatosis hepática, Patogenia.

ABSTRACT

In this work a comprehensive review of ewe pregnancy toxemia is presented. Different thematic sections were considered, for a better understanding of the predisposing factors involved, their pathophysiology, clinical signs, post mortem findings, and the diagnosis. Finally, an analysis of current therapy of the disease is presented.

KEY WORDS: Sheep, Pregnancy toxemia, Ketone bodies, Glycaemia, Hepatic steatosis, Phathogenesis.

INTRODUCCIÓN

La toxemia de la gestación es un trastorno metabólico que afecta a las ovejas preñadas durante el último tercio de la gestación, especialmente en las últimas seis semanas, como consecuencia de la incapacidad del organismo para mantener la homeostasis energética al enfrentarse en esta etapa, a un balance energético negativo(1,2).

La referencia más antigua de esta enfermedad probablemente es la de Seaman, quien, en 1854 reseñó una serie de muertes de ovejas atribuibles a la toxemia de la gestación(3). Esta patología ha recibido otras denominaciones entre las que se destacan: fiebre de la oveja parturienta, parálisis del preparto, estercoremia, acidosis de la oveja

INTRODUCTION

Pregnancy toxemia is a metabolic disorder which affects pregnant ewes during the last third of gestation, especially in the last 6 wk, as a result of the inability of the body for maintaining energy homeostasis and to a negative energy balance(1,2).

The earliest reference of this disease is probably that of Seaman, who outlined a series of deaths of sheep in 1854, attributed to pregnancy toxemia(3). This pathology has received other denominations which include: fever of the pregnant sheep, paralysis of the antepartum, estercoremia, acidosis of the pregnant sheep, sheepketosis, ketonemia, paresis, or antepartum eclampsia, parenchymal acute hepatitis, disease of white liver, disease of pregnancy,

Recibido el 26 de mayo de 2010. Aceptado el 18 de agosto de 2010.

[a] Departamento de Patología, Facultad de Veterinaria, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

[b] Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Salud Animal, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma del Estado de México, Km. 15.5 Carretera Panamericana Toluca-Atlacomulco, Toluca, Estado de México, 50200, Toluca, México. Teléfono y Fax: 01(722)296 55 55 y 296 89 80. jpacosta00@hotmail.com. Correspondencia al segundo autor.

[c] Departamento de Fisiología, Facultad de Veterinaria. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

[d] Departamento de Medicina y Anatomía, Facultad de Veterinaria. Universidad de León, León, España.

gestante, cetosis ovina, acetonemia, paresia o eclampsia anteparto, hepatitis parenquimatosa aguda, enfermedad del hígado blanco, enfermedad de la preñez, enfermedad de los gemelos, enfermedad de la oveja gestante, toxemia gravídica y toxemia de la preñez[3,4,5]. Esta enfermedad metabólica se presenta también en otras hembras en gestación avanzada como la cabra y la cierva[1,6,7] y muy raramente en la vaca[8].

Generalmente se ha realizado el estudio de esta patología en animales que presentaron espontáneamente la enfermedad[6,8], pero gracias a su inducción experimental mediante ayuno, restricción alimenticia o inyección de D-BOHB (D-ß hidroxibutirato) se han logrado alcanzar enormes progresos en el conocimiento de la misma, y principalmente de su patogenia[1,9].

FACTORES PREDISPONENTES

Las causas que predisponen a esta patología se pueden clasificar en tres grandes grupos; nutricionales, estresantes e inherentes al animal[3,4]:

Nutricionales: La subnutrición y el ayuno al final del período de gestación conducen a las ovejas a un balance energético negativo y las predispone a la enfermedad. La subnutrición produce una intensa hipoglucemia, que ocasiona la disminución del flujo de la glucosa uterina, umbilical y uteroplacental[10]. Por otro lado, la sobrealimentación en los primeros meses de gestación, puede ocasionar la posterior disminución voluntaria de la ingesta al reducirse la capacidad ruminal por el depósito de grasa intra-abdominal y por el aumento del volumen del útero gestante en las últimas semanas de la gestación[6].

Andrews[11] sugiere que esta patología se ve generalmente en rebaños de parición temprana, lo que ocurre en pleno invierno y conduce a un fallo gradual en el plano nutricional, seguido de un período de ayuno o estrés, bien sea como consecuencia del manejo o del clima.

Estresantes. Los factores estresantes son aquéllos que originan un mayor gasto de energía, promoviendo el consumo de las reservas energéticas y una disminución de la ingesta de alimento. Entre

disease of the twins, disease of the pregnant sheep, gravidarum toxaemia and toxemia of pregnancy[3,4,5]. This metabolic disease occurs also in other females in advanced pregnancy as the goat and the doe[1,6,7] and very uncommon in the cow[8].

The study of this pathology has been in animals that spontaneously presented the disease[6.8], but due to the experimental induction through fasting, food restriction or injection of D-BOHB (D-ß hydroxybutyrate) they have achieved enormous progress in the knowledge thereof, and mainly its pathogenesis[1,9].

PREDISPONING FACTORS

The causes that predispose this condition can be classified into three groups: nutritional, stressful and inherent to the animal[3,4].

Nutritional. Malnutrition and fasting at the end of the gestation period lead the sheep to a negative energy balance and predisposes them to disease. Undernourishment produces an intense hypoglycemia, resulting in decreased flow of uterine, umbilical and utero-placental glucose[10]. On the other hand, the over nutrition in the first months of pregnancy, can cause subsequent voluntary intake decreased, by reduced rumen capacity by intra-abdominal fat deposit, and the increase in the volume of the pregnant uterus in the last weeks of pregnancy[6].

Andrews[11] suggests that this condition is presented usually in flocks of early calving, which occurs in mid-winter, and leads to a gradual failure in the nutritional level, followed by a period of fasting or stress, either as a result of the management, or environment.

Stressful. The stressors are those that cause a greater expenditure of energy, by promoting the consumption of energy reserves and a decrease in food intake. These factors include adverse weather conditions (cold, intense, freezing rain, hail) associated with inadequate protection and shelter, or when the same conditions prevent the sheep out to graze, forcing a change in its food consumption[4,6,11].

estos factores se destacan las condiciones climáticas adversas (frío, lluvias intensas, heladas, granizo) asociadas a una inadecuada protección y abrigo, o cuando estas mismas condiciones impiden a las ovejas salir a pastar, obligando un cambio en su alimentación[4,6,11].

Inherentes al animal. Dentro de éstas, la gestación múltiple es una de las principales, debido a las altas demandas energéticas de los fetos y al importante aumento del volumen del útero. La oveja en estas condiciones reduce sus movimientos, disminuyendo así el consumo de alimentos. En países como Uruguay, donde la oveja se cría en condiciones de campo natural, se puede presentar en ovejas con gestaciones simples, principalmente en inviernos rigurosos con grandes carencias nutricionales[4].

Causas como la edad avanzada de las madres, la mala dentición y los procesos podales también inciden negativamente, limitando el consumo de alimentos. Las parasitosis gastrointestinales y hepáticas (fasciolasis hepática y quiste hidático) o cualquier otra hepatopatía que provoque insuficiencia hepática, deben asimismo ser consideradas[3,4].

Wastney *et al*[12] proponen que existe una gran variabilidad individual en la susceptibilidad a enfermar después de someterlas a ayuno en el período final de la gestación. Estos autores encontraron una alta resistencia a la insulina en los tejidos periféricos de las ovejas susceptibles. 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[13].

Para Duffield[14] y Rook[6] la susceptibilidad individual podría estar relacionada con diferencias genéticas y para Duehelmeier *et al*[15] la raza es un importante factor determinante en la resistencia a desarrollar la enfermedad.

PATOGENIA

En la Figura 1 se esquematizan los procesos metabólicos que llevan a la Toxemia de la gestación.

Inherent to the animal. Of these, multiple pregnancies is one of the main, due to the high energy demands of fetuses and the significant increase in the volume of the uterus. The sheep in these circumstances reduces their movements, thus decreasing the consumption of food. In countries such as Uruguay, where sheep are raised under natural field conditions, it can occur in sheep with simple pregnancies, mainly in rigorous winters with large nutritional deficiencies[4].

Advanced mothers's age, poor dentition and hoof processes can also affect negatively, limiting the consumption of food. Gastrointestinal parasitic infections and hepatic (liver fasciolasis and hidyatic cyst) or any other liver disease causing liver failure, should also be considered[3,4].

Wastney *et al*[12] proposed that there is a high individual variability in susceptibility to get sick after subjecting them to fast in the final period of gestation. These authors found a high resistance to insulin in the peripheral tissues of susceptible sheep. In this regard, recently was found that malnutrition of sheep at the end of the pregnancy determines the response of the lambs to the metabolic challenges in his adult life, such as pregnancy and lactation[13]. For Duffield[14] and Rook[6] individual susceptibility could be associated with genetic differences, and Duehelmeier *et al*[15] consider that the breed is a determining factor in the resistance to the disease.

PATHOGENY

In Figure 1 the metabolic processes that lead to the pregnancy toxemia is schematized. The determining cause of this disease is a disorder of energy metabolism, mainly on the mechanisms involved in the homeostasis of glucose[5]. Although the pathogenesis is not completely known, this disease is essentially a severe form of ketosis, characterized by a low circulation of blood glucose and high levels of ketones[6,11].

Sigurdsson[5] proposes that the balance between food and requirements is the central element in the pathogenesis of the toxemia of pregnancy, and Sargison *et al*[8] added that the disease is the result of a failure of the energy provided by the diet in

La causa determinante de esta patología es una alteración del metabolismo energético, fundamentalmente en los mecanismos que participan en la homeostasis de la glucosa[5]. Aunque la 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[6,11].

Sigurdsson[5] propone que el balance entre alimentación y requerimientos es el elemento central en la patogenia de la toxemia de la gestación, a lo que Sargison *et al*[8] agregan que la enfermedad es el resultado de un fallo en la energía proporcionada por la dieta y la proveniente de la neoglucogénesis (NG) para cubrir una demanda fetal incrementada de glucosa, conduciendo a las ovejas a un balance energético negativo.

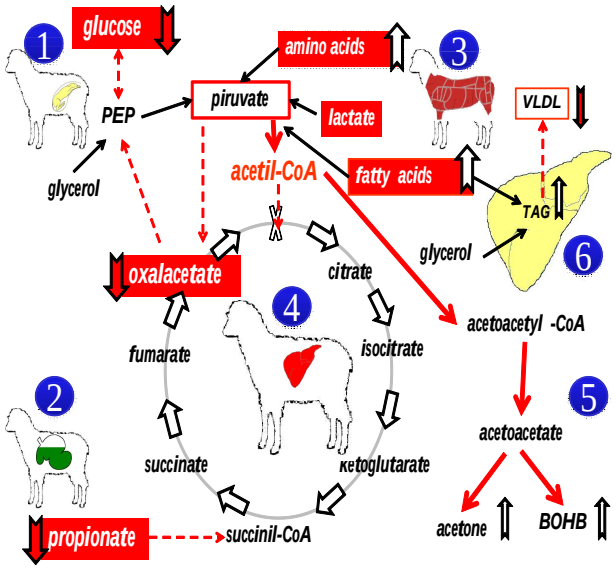
Los requerimientos energéticos en la gestación avanzada aumentan sobre los niveles de mantenimiento en aproximadamente 150 % en ovejas con una gestación simple y hasta 200 % en ovejas gestando mellizos. Este incremento es causado por el hecho de que cerca del 85 % del crecimiento fetal ocurre durante esta etapa, aumentando el drenaje fetal de glucosa[6]. El requerimiento feto-placentario de energía puede llegar a representar el 45 % de la glucosa materna y el 72 % de la oferta de aminoácidos maternos[7,16].

El ingreso de glucosa al feto parece ser independiente de la regulación de la glucosa materna, ya que es relativamente insensible a la concentración sérica de insulina[7]. A pesar que los niveles de glucosa sanguínea en la oveja declinen y se ocasione un perjuicio en la madre, los mecanismos de protección en el suministro de glucosa al feto aseguran la viabilidad de éste a corto plazo, que ocurre a expensas de la homeostasis de la glucosa en la madre[6].

A este aumento espectacular de los requerimientos de energía se agrega una disminución de la ingesta de materia seca, fundamentalmente a causa de una capacidad ruminal reducida como consecuencia del aumento de volumen del útero en gestación[6,11].

Figura 1: Patogenia de la Toxemia de la gestación ovina

Figure 1: Pathogeny of ewe pregnancy toxemia



1) Reduction of blood glucose by increased fetal demands. 2) Decrease of propionate by food intake reduction and decreased ruminal ability by uterine compression of the rumen by abundant intra-abdominal fat. 3) Mobilization of muscle (increased protein catabolism) and fat (increased lipolysis) to form pyruvate into acetyl-CoA in search of entering the Krebs cycle for power generation or form glucose (neoglucogenesis). 4) Krebs cycle in the hepatocite. When oxaloacetic levels drop for lack of propionate, acetyl CoA generated from lipolysis and protein catabolism, cannot enter, and take an alternate route. 5) giving place to the formation of ketone bodies (aceto acetate, acetone and BOHB), 6) by the other side excess of fatty acids generated by increased lipolysis, join to glycerol in the liver to give rise to the formation of TAG, which accumulate in it for the lack of production of apoprotein required for the formation of VLDL in charge of transport out of the liver, which accumulate in droplets leading to fatty liver.

from the neoglucogenesis (NG) to cover an increased fetal request of glucose, leading to a negative energy balance.

The energy requirements in advanced pregnancy increase on maintenance levels by about 150 % in sheep with a simple pregnancy, and up to 200 % in sheep carrying twins. This increase is caused by the fact that about 85 % of fetal growth occurs during this stage, increasing fetal drainage of glucose[6]. Fetus-placental energy requirement might represent 45 % of the maternal glucose and 72 % of the supply of maternal amino acids[7,16].

Cuando el ingreso de alimento se vuelve restrictivo, disminuye la concentración de glucosa en sangre. La severidad de esta hipoglucemia depende del número de fetos, siendo mayor en aquellas ovejas que gestan más de un feto[17]. La teoría más aceptada para explicar la patogenia de esta enfermedad, propone que fracasan los mecanismos de regulación de la homeostasis energética en animales con un balance energético negativo, lo que resulta en una incapacidad para mantener la concentración de la glucosa en sangre, y la producción desenfrenada de cuerpos cetónicos[6,8]. Esto último se produce por una excesiva síntesis de cuerpos cetónicos y por una disminución en su utilización[8]. De este modo parece que en algún punto, los mecanismos que contribuyen a mantener la homeostasis de los carbohidratos y el suministro de energía son remplazados por un sistema destructivo de retroalimentación negativo, que da lugar a hipoglucemia y a un rápido incremento de la concentración de cuerpos cetónicos en sangre[18].

Uno de los factores determinantes más importantes de que una oveja sufra o no la enfermedad, sería la funcionalidad hepática, ya 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 NG, a pesar de que existen pequeños aportes del riñón[3,7].

Se ha demostrado que el ayuno a partir del día 130 de gestación durante un máximo de seis días permite reproducir un cuadro clínico de toxemia de la gestación en ovejas Corriedale que portan un solo feto[19], demostrándose asimismo que el ayuno provoca una rápida movilización de TAG desde el tejido adiposo, lo que se ve reflejado en el rápido ascenso de los valores de los NEFA, representando el cambio sanguíneo más precoz en las ovejas sometidas a ayuno. Este incremento de la movilización lipídica provoca una alta incidencia de esteatosis hepática en estos animales[19]. 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 clínica[19].

The glucose flow into the fetus appears to be independent of maternal glucose regulation, that it is relatively insensitive to the serum concentration of insulin[7]. Despite the fact that the sheep blood glucose levels decline and prejudice the mother, protection mechanisms in the glucose supply to the fetus ensures its viability in the short term, and occurs at the expense of the glucose homeostasis in the mother[6].

Added to this dramatic increase in energy requirements, there is a reduction in dry matter intake, mainly due to a reduced ruminal capacity as a result of the increase in volume of the uterus in gestation[6,11].

When the food intake becomes restrictive, decreases the blood glucose concentration. The severity of the hypoglycemia depends on the number of fetuses, being greater in sheep that gestate more than one fetus[17]. The most accepted theory to explain the pathogenesis of this disease, proposes that the mechanisms of energy homeostasis regulation fail in animals with a negative energy balance, resulting in an inability to maintain the blood glucose concentration and the wild production of ketones[6,8]. This last occurs by an excessive synthesis of ketone bodies and by a decrease in their use[8]. It seems that at some point, the mechanisms that contribute to maintaining the homeostasis of carbohydrate and energy supply, are replaced by a destructive negative feedback system, which leads to hypoglycemia and a rapid increase in the concentration of ketones in the blood[18].

One of the most important determinant factor for a sheep to suffer or not the disease, would be the liver functionality, as the liver is the regulator of the concentration of blood glucose, and the contributor of glucose to tissues, and is virtually the only organ where NG is realized; although there are small contributions from the kidney[3,7].

It has been shown that fasting on d 130 of pregnancy for a maximum of 6 d, allows to reproduce a clinical picture of pregnancy toxemia in Corriedale sheep who carry a single fetus[19]; demonstrating also that fasting causes a rapid mobilization of

El aumento desproporcionado de cuerpos cetónicos en sangre conduce a una acidosis metabólica, ya que estos se comportan como ácidos fuertes (pK≅4). Asimismo, el paso de estos cuerpos cetónicos ionizados a la orina promueven la eliminación de ciertos cationes (Na^+, K, Ca^{++}), determinando una expoliación electrolítica y deshidratación, que puede conducir a un fallo renal. El acetoacetato tiene asimismo un efecto directo sobre el cerebro, provocando una disminución en el consumo cerebral de O_2 y síntomas neurológicos. Otra causa de los signos nerviosos presentes en esta enfermedad probablemente sea una encefalopatía hipoglucémica[4,7].

SIGNOS CLÍNICOS

Gran parte de los signos clínicos se explican por la intensa hipoglucemia que sufre la oveja con toxemia de la gestación. Cuando los niveles de glucosa en sangre descienden desde 50 a 70 mg/dl (valores considerados fisiológicos para esta especie), hasta 20 mg/dl, se produce una encefalopatía hipoglucémica con lesiones cerebrales irreversibles, siendo la causante de la sintomatología nerviosa de esta enfermedad[5,19,20]. La depresión del metabolismo neuronal se intensifica por el efecto directo que posee el acetoacetato de disminuir el consumo cerebral de oxígeno[3,4]. El comienzo de las manifestaciones clínicas es relativamente brusco, aunque es probable que la enfermedad se venga desarrollando desde tiempo atrás, en forma subclínica[4].

En las etapas iniciales de la enfermedad los leves signos clínicos a menudo pasan inadvertidos, los animales afectados se muestran apáticos y lentos, alimentándose cerca del rebaño[6]. A medida que la patología progresa, las ovejas afectadas se retrasan y se separan del resto del rebaño, perdiéndose frecuentemente. Al aumentar el grado de depresión no reaccionan ante la presencia del hombre o de perros, sufren la pérdida de reflejos auditivos y oculares, la marcha se torna dificultosa chocando contra objetos y avanza en círculos. Algunos animales tienen tendencia a permanecer inmóviles presionando la cabeza contra los objetos. Durante esta fase inicial el animal disminuye la ingesta de alimentos y agua, mostrando constipación con

TAG from adipose tissue, which is reflected in the rapid rise of the values of the NEFA representing earlier blood change in sheep under fasting. This increase in lipid mobilization leads to a high incidence of hepatic steatosis in these animals[19]. The positive correlation found between serum activity of the enzyme aspartate aminotransferase (ASAT) and the degree of liver vacuolation suggests that this enzyme may be an early and reliable indicator of liver damage in sheep with clinical pregnancy toxemia[19].

The disproportionate increase of ketone bodies in blood leads to metabolic acidosis, because they behave like strong acids (pK≅4). Also, the passage of these ionized urine ketone bodies promote the elimination of certain cations (Na^+, K^+, Ca^{++}), determining an electrolytic spoliation and dehydration, which can lead to kidney failure. The acetoacetate has also a direct effect on the brain, causing a decrease in O_2 brain consumption and neurological symptoms. Another cause of the nervous signs present in this disease is likely to be an hypoglycemic encephalopathy[4,7].

CLINICAL SIGNS

Much of the clinical signs are explained by the intense hypoglycemia. When blood glucose levels are descended from 50 to 70 mg/dl (values considered physiological for this specie), until 20 mg/dl, produces an irreversible encephalopathy hypoglycemic brain injury, being the cause of the nerve symptoms of this disease[5,19,20]. The drop of the neuronal metabolism intensifies by the direct effect of the acetoacetate to reduced brain oxygen consumption[3,4]. The onset of clinical manifestations is relatively abrupt, although the disease is likely that come developing since long ago, in the subclinical form[4].

In the early stages of the disease, mild clinical signs often go unnoticed; the affected animals are apathetic and slow, feeding close to the herd[6]. As the pathology progresses, affected sheep are slow down and are separated from the rest of the flock, getting frequently lose. By increasing the degree of depression, does not react to the presence of humans

excremento duro y seco[4,6,19]. A medida que la enfermedad progresa la debilidad y la depresión aumentan, la oveja adopta posturas anormales de la cabeza como la de "contemplar las estrellas"[7] o la posición menos frecuente de "perro sentado"[3], siendo común el rechinar de los dientes debido a movimientos reflejos de la mandíbula y la lengua[4,19].

En las últimas etapas la acidosis metabólica desarrollada incrementa la frecuencia respiratoria, se presentan frecuentemente contracciones mioclónicas de la cabeza, espalda y extremidades[3,4,19], sutiles episodios convulsivos[6,7], terminando el animal en decúbito esternal con la cabeza girada hacia el flanco; posteriormente progresa al decúbito lateral donde puede permanecer por 3 ó 4 días en un estado de depresión profunda, muriendo el 80 a 90 % de los casos no tratados[3,6].

Si se produce la muerte del o los fetos, la oveja puede presentar una recuperación transitoria al incrementarse la concentración plasmática de glucosa y, por tanto, la concentración de glucosa del fluido cerebroespinal. Sin embargo, debido a que en esta especie es difícil que ocurra la expulsión de los fetos muertos, la septicemia consecuente llevará a una depresión más profunda con aumento de la temperatura[7,14].

En caso de que la oveja que padece Toxemia de la gestación sobreviva hasta el final de la gestación, generalmente ocurre distocia, que se asocia a una pobre actividad de la musculatura uterina y abdominal y a una pobre dilatación cervical. En muchos de estos casos se presenta además retención de placenta, lo que conduce a metritis y posteriormente a la muerte[6,7]. Las ovejas afectadas que se recuperan, a menudo paren un cordero muerto o pequeño y débil, el cual muere a los pocos días de nacer. Estas madres generalmente producen poca leche, sus corderos son susceptibles a la hipotermia y diarreas, y la mortalidad posparto suele ser alta[2,11]. En estas ovejas el reinicio de la actividad cíclica del ovario, la respuesta ovárica y la fertilidad están muy disminuidas[21].

La toxemia de la gestación es a menudo un problema de rebaño. En los grupos afectados la enfermedad

or dogs, suffer from the loss of hearing and eye reflexes, walking becomes difficult, crashing against objects, and moves in circles. Some animals have a tendency to stay immobile by pressing the head against objects. During this initial phase, the animal reduces the food and water intake, showing constipation with hard, dry stools[4,6,19]. As the disease progresses the weakness and depression increase, the sheep adopts abnormal postures of the head as the "gaze at the stars"[7] or the less frequent position of "dog sitting"[3]; grinding of the teeth due to reflex movements of the jaw and tongue[4,19].

In the final stages, developed metabolic acidosis increases the rate of breathing, frequently myoclonus contractions of the head, back and limbs occur[3,4,19], subtle seizure episodes[6,7], ending the animal in sternal supine with the head turned toward the flank, later progressing to the lateral decubitus, where it can stay for 3 or 4 d in a state of deep depression, dying 80 to 90 % of untreated cases[3,6].

If fetuses become death, may be a transient recovery of the sheep due to increase of glucose plasma concentration and, therefore, the cerebrospinal fluid glucose concentration. However, due to the fact that in this species the expulsion of dead fetuses is difficult to happen, the consequent septicemia produce a deeper depression with increase in temperature[7,14].

In the event that the sheep survives until the end of the pregnancy, usually dystocia occurs, associated with a poor activity of the uterus and abdominal muscles and a poor cervical dilation. In many of these cases retained placenta are also presented, which leads to metritis and later death[6,7]. Sheep that recover from the disease, often give birth to a dead lamb, or small and weak, which die a few days after birth. These mothers usually produce little milk, the sheep are susceptible to hypothermia and diarrhea, and post-partum mortality tends to be high[2,11]. The resumption of cyclical activity, ovarian response and fertility are very diminished in these sheep[21].

Pregnancy toxemia is often a problem of flock. In the groups affected, disease can reach outbreak

puede alcanzar proporciones de brote cuando se afectan muchos individuos todos los días durante un período de varias semanas[7].

HALLAZGOS POSTMORTEM

El estado de la canal varía de acuerdo con la condición corporal de la oveja al inicio de la enfermedad, la cual puede encontrarse en buenas condiciones o muy emaciada, presentando grandes cantidades de grasa abdominal y subcutánea[6,11]. La grasa corporal puede presentar consistencia disminuida y aspecto gelatinoso, debido a la licuefacción en aquellos casos de evolución crónica, en tanto que en los de evolución aguda las áreas de licuefacción suelen estar limitadas a pequeños puntos[4].

Es muy orientativo que en animales muertos por Toxemia de la gestación, se encuentra el útero con fetos muertos y con cierto grado de autolisis, estando en estos casos rodeado de un material espeso, viscoso y negro-amarronado[4].

El hígado está generalmente agrandado, pálido, friable y con bordes redondeados; varía en color desde el rosa al amarillo anaranjado y su consistencia es grasienta al tacto. La histopatología revela infiltración grasa caracterizada por esteatosis hepatocítica microvesicular[4,6,9]. Las glándulas adrenales están usualmente aumentadas de tamaño, presentando hemorragia cortical; esta hipertrofia de la glándula se corresponde con una respuesta al prolongado estímulo de la hormona adenocorticotrofina (ACTH)[6,11].

Las lesiones renales son a menudo pobremente definidas, describiéndose una degeneración glomerular e infiltración grasa del epitelio tubular renal[11]. La histopatología del cerebro revela cambios como hinchamiento del núcleo de los astrocitos e hipertrofia, proliferación y necrosis neuronal cerebrocortical. Se han reportado, asimismo, necrosis de las células de Purkinje y vacuolización de la sustancia blanca cerebral y cerebelar subcortical. Estos hallazgos soportan la teoría que muchos de los signos clínicos de la toxemia de la gestación son consecuencia de una encefalopatía hipoglucemica[22].

proportions when many individuals are affected every day for a period of several weeks[7].

POSTMORTEM FINDINGS

The condition of the carcasses varies according to body condition of the sheep at the beginning of the disease, which can be found in good condition or very emaciated, presenting large amounts of abdominal and subcutaneous fat[6,11]. In the case of chronic disease, body fat consistency may have diminished and with gelatinous appearance, due to liquefaction, whereas in acute evolving cases, areas of liquefaction are usually limited to small spots[4].

It is very indicative in animals killed by toxemia of pregnancy, to find the uterus with dead fetuses and some degree of autolysis, surrounded by a thick, viscous black-brown material[4].

The liver is usually enlarged, pale, friable, and with rounded edges; it varies in color from pink to orange yellow and its consistency is greasy to the touch. The histopathology reveals fat infiltration characterized by microvesicular hepatocytic steatosis[4,6,9]. The adrenal glands are usually increased in size, featuring cortical hemorrhage; this gland hypertrophy is a response to the prolonged stimulation of adenocorticotrophyn hormone (ACTH)[6,11].

Kidney lesions are often poorly defined, describing a renal glomerular degeneration and fatty infiltration of the tubular epithelium[11]. The histopathology of brain reveals changes such as the swelling of the core of the astrocytes and hypertrophy, proliferation and neuronal cortical brain necrosis. Necrosis of the Purkinje cells and vacuolation of the cerebral white matter and subcortical-cerebellar have been also reported. These findings support the theory that many of the clinical signs of pregnancy toxemia are a result of an hypoglucemic encephalopathy[22].

DIAGNOSIS

The diagnosis of the disease is simple and generally does not offer greater difficulties taking into account the information of the anamnesis, clinical examination, collateral reviews and the results of the postmortem injuries.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad es sencillo y en general no ofrece mayores dificultades siempre que se disponga y tenga en cuenta la información de la anamnesis, del examen clínico, de los exámenes colaterales y los resultados de las lesiones postmortem.

La hipoglucemia sirve de ayuda diagnóstica en las fases iniciales de la enfermedad, siendo común encontrar valores de 20 a 40 mg/dl (1.1 a 2.2 mmol/l). 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)[4,19,23].

Según algunos autores, en las etapas finales puede existir normo e incluso hiperglucemia, por lo que su determinación en estas etapas posee un valor limitado[8,17,19]. Este aumento de la glicemia en etapas avanzadas de la enfermedad podría estar relacionado con un aumento del cortisol sérico[19,24, 25].

La hipercetonemia es una constante en ovejas toxémicas. La magnitud de la cetonemia inducida por el ayuno o la subnutrición, depende del plano de nutrición al que fueron sometidas previamente, influencia que no se refleja en la glicemia. La mayoría de los autores proponen que es posible realizar el diagnóstico clínico de toxemia de la gestación cuando la concentración de ß-hidroxibutirato (BOHB) sérico está por encima de los 3.0 mmol/l (54.05 mg/dl), aunque comúnmente supera los 5.0 mmol/l (90,09 mg/dl)[7,11]. Pethick y Lindsay [26] sugieren que el valor diagnóstico de laboratorio del BOHB es de 2 mmol/l (36.03 mg/dl). Los niveles postmortem de BOHB en el humor acuoso por encima de 2.5 mmol/l (45.0 mg/dl) y mayores de 0.5 mmol/l (9.0 mg/dl) en el fluido cerebroespinal de ovejas, también son considerados de valor diagnóstico[27].

Se sugiere que la concentración de fructosamina sérica puede ser un indicador temprano de la enfermedad en un rebaño cuando la concentración de BOHB está en límites normales. En este sentido se describe que los animales afectados presentan una concentración sérica de fructosamina marcadamente más baja que la de las ovejas normales, lo que

Hypoglycemia serves as a diagnostic aid in the initial stages of the disease, being common to find values of 20 to 40 mg/dl (1.1 to 2.2 mmol/l). In severe cases of the disease blood glucose levels can reach down to less than 20 mg/dl (1.1 mmol/l)[4,19,23].

According to some authors, in the final stages can exist normal and even hyperglycemia, which is why its determination in these stages has limited value[8,17,19]. The increase of glycemia in advanced stages of the disease could be related to an increase in seric cortisol[19,24,25].

The hypercetonemia is a constant in toxemic sheep. The magnitude of the ketonemia induced by fasting or undernutrition, depends on the level of previous nutrition, influence which is not reflected in the glycemia. Most of the authors propose that it is possible to perform the clinical diagnosis of pregnancy toxemia when the ß-hydroxybutyrate (BOHB) serum concentration is higher than 3.0 mmol/l (54.05 mg/dl), although commonly exceed the 5.0 mmol/l (90,09 mg/dl)[7,11]. Pethick and Lindsay[26] suggest that the laboratory diagnostic of the BOHB value is 2 mmol/l (36.03 mg/dl). Levels BOHB postmortem in the aqueous humor above 2.5 mmol/l (45.0 mg/dl) and greater than 0.5 mmol/l (9.0 mg/dl) in the cerebrospinal fluid of sheep, are also considered to be of diagnostic value[27].

It is suggested that the concentration of serum fructosamine may be an early indicator of the disease in a flock, when the concentration of BOHB is within normal limits. Affected animals present a fructosamine serum concentration markedly lower, which suggests a persistent hypoglycemia in these animals[28].

Assessment of metabolic acidosis can occur through the determination of the urinary pH, which can be acid, even reaching a 5 pH[29]. However, there is no significant difference in the values of urinary pH in sheep with or without symptoms, so it could be deduced that the urine pH is unrelated with the presentation of clinical symptoms[19].

Serum cortisol levels are elevated[19,25], suggesting that serum cortisol concentrations above 10 ng/ml

sugiere una persistente hipoglucemia en estos animales[28].

La valoración de la acidosis metabólica puede realizarse mediante la determinación del pH urinario, el cual puede ser ácido, llegando incluso a un pH 5[29]. No obstante, se ha apreciado que no existe diferencia significativa en los valores del pH urinario en las ovejas con y sin síntomas, por lo que se podría deducir que el pH urinario no guarda relación con la presentación de síntomas clínicos[19].

Los niveles de cortisol sérico están elevados[19,25], sugiriéndose que concentraciones de cortisol sérico superiores a 10 ng/ml son indicativas de toxemia de la gestación clínica[25].

Se menciona que en las últimas etapas de la enfermedad puede aparecer una disfunción renal con aumento de la urea y creatinina sérica[3,11]. La alta movilización lipídica en los animales afectados provoca una alta incidencia de esteatosis hepática, afectando la totalidad del acino hepático, siendo este acúmulo de tipo microvesicular, lo que se relaciona con el aumento de la aspartato aminotransfereasa (ASAT)[9].

Como consecuencia de la disfunción hepática y renal se presenta disminución de la albúmina sérica, aumento de las enzimas indicadoras de daño hepático como ASAT, alanino aminotransferasa (ALT) y gamma glutamiltransferasa (GGT)[30]. La correlación positiva encontrada entre la actividad sérica de la ASAT y el grado de vacuolización hepática, indican que esta enzima podría ser usada como un indicador precoz y fiable del daño hepático en ovejas con toxemia de la gestación clínica[9].

Las ovejas con toxemia de la gestación presentan incremento en los niveles de interleucina 1 beta (IL-1b), factor de necrosis tumoral (TNFa) y proteína quimiotáctica de monocitos -1 (MCP-1) que podrían servir como potenciales indicadores del pronóstico de la enfermedad, sin embargo faltaría determinar su importancia en la patogenia de la misma[31].

TRATAMIENTO

Los tratamientos descritos para la toxemia de la

are indicative of clinic pregnancy toxemia[25]. In the later stages of the disease renal dysfunction may appear with increase in urea and serum creatinine[3,11]. The high lipid mobilization in affected animals causes a high incidence of hepatic steatosis, affecting the whole of the hepatic rock, this accumulation of microvesicular type, is related to the increase of the aspartate aminotransferease (ASAT)[9].

As result of hepatic and renal dysfunction decrease in serum albumin occurs, increase of the indicator enzymes of liver damage as ASAT, alanino aminotransferase (ALT) and gamma (GGT) glutamiltransferase[30]. The positive correlation found between serum activity of the ASAT and the degree of liver vacuolation, indicate that this enzyme could be used as an early and reliable indicator of liver damage in sheep with clinical toxemia[9].

Sheep with pregnancy toxemia have increased levels of Interleukin 1 beta (IL-1, tumor necrosis factor (TNF) and protein chemotactic for monocytes - 1 (MCP-1) that could serve as potential indicators of prognosis of the disease, however the importance in its pathogenesis must be determined[31].

TREATMENT

The treatments described for the pregnancy toxemia outcomes are variables and turn out to be costly when the disease affects a high number of animals.

The response to treatment is effective, if it is started in the early stages of the disease, when irreversible neurological injuries have not been established, and when the animal is not yet in decubitus[3,4,7]. An early disease diagnosis is important, because it will allow a rational and effective treatment[19].

The priority objective in the treatment of the disease is increasing the formation of glucose and its utilization at level tissue, and must also increase the use of the ketone bodies[3], the combat to acidosis and hydroelectrolitics disorders[4,7]. Standardization of blood glucose and ketones in the blood will be to restore the normal appetite[18]. This would be possible to achieve by addressing one or more targets simultaneously. Lipid

gestación tienen resultados variables y resultan ser costosos cuando la enfermedad afecta a un número elevados de animales.

La respuesta al tratamiento es efectiva, si éste se instaura en los primeros estadios de la enfermedad, cuando no se han establecido lesiones neurológicas irreversibles y cuando el animal aún no está en decúbito[3,4,7]. Por ello es muy importante el diagnóstico precoz de la enfermedad, ya que permitirá una terapéutica racional y efectiva[19].

El objetivo prioritario en el tratamiento de la enfermedad es el aumento de la formación de glucosa y su utilización a nivel tisular, debiendo incrementar también la utilización de los cuerpos cetónicos[3], el combate a la acidosis y los trastornos hidroelectrolíticos[4,7]. La normalización de la glucemia y los cuerpos cetónicos en sangre llevará a restablecer el apetito normal[18]. Esto sería posible lograrlo abordando uno o más objetivos a la vez. El metabolismo lipídico puede ser alterado por la supresión de la movilización de los ácidos grasos desde el tejido adiposo, reduciendo el ingreso de estos al hígado, y con ello, su transporte al interior de las mitocondrias hepáticas. La concentración de glucosa sanguínea se puede aumentar reduciendo su utilización o estimulando la NG.

Glucosa. El tratamiento de esta patología con soluciones de glucosa o dextrosa es una de las terapias más comunes. Puede ser efectivo en etapas tempranas de la enfermedad, antes de la aparición del daño cerebral irreversible o de severas complicaciones secundarias. Se han propuesto varias alternativas : a) suero glucosado al 5 % en dosis de 250 a 500 ml aplicados por vía intraperitoneal o intravenosa en las primeras etapas de la enfermedad[4], b) suero glucosado isotónico al 5 a 10 % a dosis de 250 a 1000 ml aplicados por vía intravenosa o intraperitoneal, al menos dos veces al día debido a la rápida metabolización de la glucosa[3] y c) soluciones hipertónicas de glucosa, que deben utilizarse con precaución, ya que pueden aumentar el riesgo de acidosis metabólica[3,4]. En casos avanzados de la enfermedad aparece hiperglucemia y en este momento la terapia a base de glucosa no sería recomendable[19,32].

metabolism can be altered by the removal of the mobilization of fatty acids from adipose tissue, reducing the income of these to the liver, and thereby its transport to the interior of the liver mitochondria. The concentration of blood glucose can increase by reducing its use or stimulating the NG.

Glucose. The treatment of this pathology with glucose or dextrose solutions is one of the most common therapies. It can be effective in early stages of the disease, before the onset of irreversible brain damage or severe secondary complications. Several alternatives have been proposed: a) 5% glucose serum in 250 and 500 ml dose applied by intraperitoneal or intravenously in the early stages of the disease[4], b) 5-10% isotonic glucose serum to 250 to 1,000 ml dose intravenous or intraperitoneal, at least twice a day (due to the rapid breakdown of glucose[3], and c) hypertonic solutions of glucose, used with caution, because they may increase the risk of metabolic acidosis[3,4]. In advanced cases of the disease appears hyperglycemia and currently glucose-based therapy would not be advisable[19,32].

Glucose infusion leads to a reduction of the NG, fall in the ketone serum concentration, and decrease of the NEFA bodies in plasma. This response is probably due to the reduction of lipolysis. The main effect of glucose infusion in the liver metabolism seems to be to lower ketogenesis[18].

It is important to consider that the rapid intravenous injection of glucose produce a transient hyperglycemia, leading to an increase in urine output and loss of most of the administered glucose[18].

Some authors[4,33] claim that treatment with intravenous glucose should always be linked to the parenteral administration of insulin, because it promotes the rapid utilization of glucose, helping to overcome the antagonistic effect of cortisol on endogenous insulin and glucose metabolism.

The benefit of the infusion of glucose as therapy for fatty liver is not sufficiently established. Treatment with insulin reduces the magnitude of lipolysis in adipose tissue, which is beneficial. However, it is more important to reduce the

La infusión de glucosa conduce a una reducción de la NG, caída de la concentración sérica de los cuerpos cetónicos, y disminución de los NEFA plasmáticos. Esta respuesta es probablemente debida a la reducción de la lipólisis. El principal efecto de la infusión de glucosa en el metabolismo hepático parece ser el de disminuir la cetogénesis(18).

Se debe tener presente que la inyección intravenosa rápida de glucosa resulta en una hiperglucemia pasajera, conduciendo a un aumento de la diuresis y pérdida urinaria de la mayor parte de la glucosa administrada(18).

Algunos autores(4,33) afirman que el tratamiento con glucosa intravenosa debería ir siempre unida 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.

El beneficio de la infusión de glucosa como terapia para el hígado graso no está suficientemente establecido. El tratamiento con insulina reduce la magnitud de la lipólisis del tejido adiposo, lo cual es beneficioso. Sin embargo reducir la magnitud del ingreso de ácidos grasos a la mitocondria hepática es más importante, pues éste sería directamente el camino de los ácidos grasos para la esterificación y acumulación en las células hepáticas. Suplementar la terapia con insulina sería más racional en el tratamiento del hígado graso, porque la insulina estimula la secreción hepática de lipoproteínas(18).

Azucares distintos de la glucosa. Otros azucares distintos de la glucosa han sido usados en la terapia de la cetosis, como por ejemplo la fructosa y el sorbitol. Estas sustancias son metabolizadas a glucosa, y la ventaja principal sobre ella es que son utilizadas por el hígado antes que por los tejidos periféricos; de esta manera la glucosa resultante del metabolismo de estos compuestos se concentra en el hígado, y suprime la cetosis de forma más efectiva que una dosis equivalente de glucosa administrada directamente, la cual es metabolizada en los tejidos extra hepáticos(18). Sin embargo hay

magnitude of the income of fatty acids in liver mitochondria, because it would directly be the path of fatty acids to the esterification and accumulation in liver cells. Supplement insulin therapy would be more rational in the treatment of fatty liver disease, because insulin stimulates the hepatic secretion of lipoproteins(18).

Sugars other than glucose. Other sugars have been used in the therapy of ketosis, such as fructose and sorbitol. These substances are metabolized to glucose, and the main advantage is that they are used by the liver before peripheral tissues; in this way resulting glucose metabolism of these compounds is concentrated in the liver, and removes the ketosis more effectively than an equivalent dose of glucose administered directly, which is metabolized in the extra-hepatic tissues(18). However, there is scarce available information on the use of these compounds in the treatment of toxemia of pregnancy.

Precursors of glucose. The precursors of oral glucose, alone or combined with any parenteral therapy include glycerol, the propylene glycol (1,2-propanediol) (PG) and propionic acid salts. In practice the most popular is the PG, constituting one of the treatments of wider dissemination to the pregnancy toxemia(4,29).

Glycerol is slowly degraded in the rumen, producing a high proportion of propionate, main precursor of glucose, resulting in a rise in blood glucose by a relatively long period(4,34), with a sharp reduction of ketone bodies in plasma and urine(29).

The PG is administered orally and absorbed directly from the rumen, approximately at a rate of 40 % per hour, with a half-life of 3 h(35). When PG is administered for the first time, the majority is absorbed intact, and only a small amount is metabolized to propionic acid; however after a prolonged administration, the magnitude of the ruminal metabolism is likely to increase(18).

Maximum levels of PG in the blood occur within 30 min after administration, and the maximum blood glucose conversion occurs around 4 h after

poca información disponible sobre el uso de estos compuestos en el tratamiento de la toxemia de la gestación.

Precursores de la glucosa. Los precursores de la glucosa por vía oral, solos o combinados con alguna terapia parenteral, incluyen al glicerol, al propilenglicol (1,2 propanediol) (PG) y a las sales del ácido propiónico. En la práctica el más popular es el PG, constituyendo uno de los tratamientos de mayor difusión para la toxemia de la gestación[4,29].

El glicerol es degradado lentamente en el rumen, produciendo una elevada proporción de propionato, principal precursor de la glucosa, dando como resultado una elevación de la glucemia por un período relativamente prolongado[4,34], con una brusca reducción de cuerpos cetónicos en plasma y en orina[29].

El PG es administrado en forma oral y se absorbe directamente desde el rumen, aproximadamente a una tasa de un 40 % por hora, con una vida media de 3 h[35]. En animales a los cuales se les administra por primera vez el PG, la mayoría se absorbe intacto, y sólo una pequeña cantidad es metabolizada a ácido propiónico; sin embargo tras una prolongada administración, la magnitud del metabolismo ruminal es probable que se incremente[18].

Los niveles máximos de PG en sangre ocurren dentro de los 30 min posteriores a su administración, y la máxima conversión a glucosa sanguínea 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[18].

La eficacia de estos compuestos son de utilidad siempre que no exista un severo compromiso del hígado[4,6], ya que la capacidad de utilizar PG estaría reducida cuando existe infiltración grasa. En animales sospechosos de tener una severa esteatosis hepática, el PG debe ser usado con cuidado, ya que en grandes dosis puede acumularse y contribuir fuertemente a la aparición de depresión y somnolencia[18].

application, probably through his conversion to pyruvate, with the subsequent production of oxaloacetate via pyruvate carboxylase. The increase in available oxaloacetate is expected to lead to an increase in the synthesis of citrate, thus suppressing ketogenesis[18].

These compounds are useful wherever there is a severe compromise of the liver[4.6], as the ability to use PG would be reduced when there is liver fatty infiltration. In animals suspected of having a severe hepatic steatosis, the PG should be used with care, in large doses it can accumulate and strongly contribute to the onset of depression and somnolence[18].

The administration of an oral therapy based on glycerol-propylene glycol at a dosage of 100 ml twice a day, was effective in the normalization of the metabolic parameters after the experimental induction of disease through fasting. However, under practical conditions the treatment may have failures as a result of the severity and duration of the case, and the presentation of various complications such as acidosis, irreversible brain damage, kidney failure and dehydration[29]. For this reason Roock[6] proposed that the treatment of the most affected sheep include the oral administration of 100 to 200 ml of propylene glycol, two to four times per day, as well as the intravenous injection of a dextrose solution. The latter may be given in the following ways: 250 ml to 20%, 500 ml 10% or 120 ml to 50%. If glycerol or 40 IU PG of insulin is administered intramuscularly, mortality drops approximately to 50 %[32].

Other authors[36] suggest the possibility of managing a solution of glucose orally, after inducing the closure of the esophageal leak with 0.08 IU/kg intravenously dose of lysine-vasopressin. This would allow the passage of the glucose directly towards the abomasum, producing a rapid increase of glycemia.

Insulin. Insulin has an antilipolytic and anticetogenic effect of major therapeutic interest[37]. The administration of a hormone that induces hypoglycemia for the treatment of a disease that is

La administración de un tratamiento oral a base de glicerol-propilenglicol a una dosis de 100 ml, dos veces por día, fue efectiva en la normalización de los parámetros metabólicos tras la inducción experimental de la enfermedad mediante ayuno. Sin embargo, en condiciones prácticas el tratamiento puede presentar fallos como consecuencia de la severidad y duración del caso, y de la presentación de diversas complicaciones como son acidosis, daño cerebral irreversible, insuficiencia renal y deshidratación[29]. Es por esta razón que Roock[6] propone que el tratamiento de las ovejas más afectadas incluya la administración de 100 a 200 ml de propilenglicol vía oral, dos a cuatro veces por día, además de la inyección intravenosa de una solución de dextrosa. Esta última se puede administrar de la siguiente manera: 250 ml al 20 %, 500 ml al 10 % ó 120 ml al 50 %. Si además del glicerol o PG se administra 40 UI de insulina por vía intramuscular, la mortalidad desciende a un 50 % aproximadamente[32].

Otros autores[36] sugieren la posibilidad de administrar una solución de glucosa vía oral, después de inducir el cierre de la gotera esofágica con una dosis de lisina-vasopresina a una dosis de 0,08 UI/kg por vía intravenosa. Esto permitiría el paso de la glucosa directamente hacia el abomaso, produciendo un rápido incremento de la glicemia.

Insulina. La insulina posee un efecto antilipolítico y anticetogénico de gran interés terapéutico[37]. La administración de la hormona que induce hipoglucemia para el tratamiento de una enfermedad que cursa con hipoglucemia parece paradójica, especialmente cuando es conocido que la aplicación de insulina en animales normales puede inducir signos de cetosis. Es conveniente considerar, sin embargo, que con la administración de insulina se producen solamente hipoglucemia y signos de cetosis, pero no se produce hipercetonemia. De hecho la insulina es una potente hormona anticetogénica, sugiriendo que cuando el efecto de la hipoglucemia puede ser evitado, es un buen agente terapéutico para el tratamiento de la cetosis[18]. En la terapia contra la cetosis la insulina usualmente es administrada en combinación con glucosa[6,33] o con glucocorticoides, para

cursing with hypoglycemia seems paradoxical, especially when it is known that the application of insulin in normal animals may induce signs of ketosis. It is appropriate to consider, however, that the administration of insulin produce only hypoglycemia and ketosis signs, but there is no hypercetonemia. Insulin is in fact a powerful anticetogenic hormone, suggesting that when the effect of hypoglycemia can be avoided, it is a good therapeutic agent for the treatment of ketosis[18]. In therapy against the ketosis insulin is usually administered in combination with glucose[6,33] or glucocorticoids, to counter its hypoglycaemic effect[18]. Marteniuk and Herdt[7] recommend administering insulin by subcutaneous or intramuscular way in the form of slow-release at doses of 20 to 40 IU once daily for 3 d.

As insulin suppresses lipolysis, it is expected that the benefit is to reduce the additional deposit of lipids in the liver. Insulin stimulates also the secretion of lipids by hepatic perfusion, but it seems necessary to expose the liver for a long time and with high concentrations of insulin to achieve this effect[18].

Glucocorticoids. Glucocorticoids are hyperglucemic agents in the normal and ketosic ruminants. They produce an elevation of glycemia for changes in the distribution and utilization of glucose, rather than the NG induction. This is based on the observation that during therapy with glucocorticoids in the sheep there has been no negative nitrogen balance, nor the increase in enzymes of the NG has been induced; the kinetics of glucose changes seem to indicate that the total amount of glucose in the body does not change[18].

The effect of the lower utilization of glucose during therapy with glucocorticoids in ruminants would lead to a reduction in the NG that enables intermediaries of the Krebs cycle, such as oxaloacetate and citrate, to increase its concentration inside the mitochondria, result ing in a hepatic ketogenesis reduction[18].

Several authors however, claim that glucocorticoids have a little therapeutic effect in toxemia of pregnancy,

contrarrestar su efecto hipoglucemiante[18]. Marteniuk y Herdt[7] recomiendan administrar la insulina por vía subcutánea o intramuscular bajo la forma de liberación lenta a dosis de 20 a 40 UI, una vez al día durante tres días.

Como la insulina suprime la lipólisis, es de esperar que con su administración el beneficio sea reducir el depósito adicional de lípidos en el hígado. La insulina estimula además la secreción de lípidos por perfusión hepática, pero parece necesario exponer al hígado durante largo tiempo y con altas concentraciones de insulina para lograr este efecto[18].

Glucocorticoides. Los glucocorticoides son agentes hiperglucemiantes en los rumiantes normales y cetósicos. Producen una elevación de la glicemia por cambios en la distribución y utilización de la glucosa, antes que por inducción de la NG. Esta observación se sustenta en la constatación de que durante la terapia con glucocorticoides en la oveja no se ha observado balance nitrogenado negativo, no se ha inducido el aumento de enzimas de la NG y los cambios en la cinética de la glucosa parecen indicar que la cantidad total de glucosa en el cuerpo no cambia[18].

El efecto de la menor utilización de la glucosa durante la terapia con glucocorticoides en rumiantes daría lugar a una reducción de la NG, que permite que los intermediarios del ciclo de Krebs, tales como el oxalacetato y el citrato, incrementen su concentración hacia el interior de la mitocondria, llevando como consecuencia a una reducción de la cetogénesis hepática[18].

Sin embargo varios autores afirman que los glucocorticoides tienen un escaso efecto terapéutico en la Toxemia de la gestación, más aún si se compara con los obtenidos en la cetosis bovina, sugiriendo asimismo 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[3,32].

Rehidratación oral. En la toxemia de la gestación, además de la hipoglucemia, hay un déficit muy

even more so if compared to those obtained in the bovine ketosis, suggesting also that for positive results on the basis of glucocorticoid therapy, large doses of corticoids of prolonged action may be used[3,32].

Oral rehydration. In toxemia of pregnancy, besides hypoglycemic, there is a very important deficit of water and sodium. Then, use of oral rehydration concentrating solutions, activate the process of absorption in the intestine causing a rapid transport of water, glucose and sodium. When treatment is applied in early stages of the disease, blood glucose increases rapidly after administration of solutions containing glucose, however in the final period of the disease the established hypoglycemic encephalopathy makes the pathology irreversible despite treatment[38].

Interruption of pregnancy. The removal of the fetus through caesarean section or the induction of labor, are done to slow drainage of glucose of fetuses, and the mother recovers its metabolic balance[11]. Usually these treatments focus on saving the mother at the expense of the fetus. It is common that in herds the date of parturition in unknown, therefore when caesarean section or labor is induced before the last week of gestation, the neonate rarely survives. Remove the lamb by caesarean section or causing delivery should be reserved for the early stages of the disease, before the sheep condition is irreversible or fetal decay and death have occurred. Caesarean section is most appropriate also in those animals that have shown failures responding to the medication within 24 h of starting treatment[6,7].

For induction of parturition the intramuscular injection of 10 mg of dexamethasone for 4 to 6 d from 133 to 135 d of gestation, or a single dose on d 144 of gestation is recommended, happening delivery 48 to 72 h after treatment[34]. It has been observed[6], that during the later stages of the toxemia, the response to steroids for inducing childbirth is variable and is not reliable. Andrews[11] suggests that this poor response may be related to the high levels of endogenous corticosteroids.

Other treatments. The nuclear peroxisome proliferator-actived receptor (PPAR) have an

importante de agua y sodio; por ello se propone el uso de soluciones rehidratantes concentradas por vía oral, las cuales activan el proceso de absorción en el intestino delgado, provocando un rápido transporte de agua, glucosa y sodio. Cuando el tratamiento es aplicado en etapas iniciales de la enfermedad, la glucosa sanguínea aumenta rápidamente tras la administración de las soluciones rehidratantes conteniendo glucosa, sin embargo en períodos finales de la enfermedad la encefalopatía hipoglucémica instaurada hace irreversible la patología a pesar del tratamiento[38].

Interrupción de la gestación. La extracción del feto mediante cesárea o la inducción del parto, se fundamenta en que al frenar el drenaje de glucosa de los fetos, la madre recupera su equilibrio metabólico[11]. Generalmente estos tratamientos se enfocan en salvar la madre a expensas del feto. Lo habitual es que en los rebaños no se conozca exactamente la fecha del parto, por lo tanto el neonato raramente sobrevive cuando se realiza cesárea o el parto es inducido antes de la última semana de gestación. Eliminar el feto por cesárea o provocando el parto debería reservarse para las primeras etapas de la enfermedad, antes de que la condición de la oveja sea irreversible o la muerte y descomposición fetal hayan ocurrido. La cesárea además es más apropiada en aquellos animales que hayan mostrado fallos en la respuesta a la medicación dentro de las 24 h de iniciado el tratamiento[6,7].

Para la inducción del parto se recomienda la inyección intramuscular de 10 mg de dexametasona durante 4 a 6 días entre los 133 a 135 días de la gestación, o una dosis única a partir del día 144 de la gestación, ocurriendo el parto a las 48 a 72 h posteriores al tratamiento[34]. Se ha observado[6], que durante las últimas etapas de la toxemia de la gestación, la respuesta a los corticoides para inducir el parto es variable y no es fiable. Andrews[11] sugiere que esta pobre respuesta se puede relacionar con los elevados niveles de corticosteroides endógenos.

Otros tratamientos. Los receptores nucleares lípido activables o activados por proliferadores peroxisomales (PPAR) tienen un rol importante en

important role in transcription and regulation of genes involved in the metabolism of lipids, as well as in energy homeostasis[39], which are also activated by substances called fibrates or ligands[40,41]. The PPARa participate also in energy homeostasis by regulating the expression of genes involved in the neoglucogenesis[40,41].

Use of fibrates for stimulating the PPAR as toxemia treatment is currently in research. The 2-methyl-2-phenoxy-propionic acid is a specific stimulating fibrate for the PPARa, acting in the same way as the natural ligands. Joining the PPARa interact in the regulation of genes involved in lipid and glucidic metabolism in promoting mitochondrial oxidation and peroxisomal and hepatic neoglucogenesis[39,40], being able to form a new alternative treatment.

ACKNOWLEDGMENTS

Thanks to Drs. Edgardo Rodas of the Faculty of Veterinary Medicine UDELAR and Felipe Prieto Montaña of the Faculty of Veterinary Medicine of the University of León, Spain, by the correction of this review. We also thank the Sectorial Commission for Scientific Research (CSIC), Universidad de la República, Uruguay, for financing of research.

End of english version

la transcripción y regulación de los genes involucrados en el metabolismo de los lípidos, así como en la homeostasis energética[39], los cuales son asimismo activados por sustancias llamadas fibratos o ligantes[40,41]. Los PPARa participan además en la homeostasis energética, regulando la expresión de genes implicados en la neoglucogénesis[40,41].

Actualmente se investiga la utilización de fibratos estimulantes de los PPARa como tratamiento de la toxemia. 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[39,40], pudiéndose constituir en una nueva alternativa de tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a los Dres. Edgardo Rodas de la Facultad de Veterinaria UDELAR y Felipe Prieto Montaña de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de León, España por la corrección de esta revisión. Agradecemos asimismo a la Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC), Universidad de la República, Uruguay, por su apoyo en la financiación de los trabajos de investigación.

LITERATURA CITADA

1 Harmeyer J, Schlumbohm C. Pregnancy impairs ketone body disposal in late gestating ewes: Implications for onset of pregnancy toxaemia. Res Vet Sci 2006;81(2):254-264.

2 West HJ. Maternal undernutrition during late pregnancy in sheep. Its relationship to maternal condition, pregnancy length, hepatic physiology and glucose metabolism. Br J Nutr 1996;75(4):593-605.

3 González-Montaña JR, Rejas-López J. Toxemia de la Gestación. Med Vet 1995;12(9):513-522.

4 Bonino J, Sienra R, Sorondo L. Enfermedades causadas por trastornos metabólicos: toxemia de la preñez. In: Bonino J, Durán del Campo A, Mari J editores. Enfermedades de los lanares II. Montevideo, Uruguay: Hemisferio Sur; 1987:239-265.

5 Sigurdsson H. Susceptibility to pregnancy disease in ewes and its relation to gestational diabetes. Acta Vet Scand 1988b:29(3-4):407-414.

6 Rook JS. Pregnancy toxemia of ewes, does, and beef cows. Vet Clin North Am Food Anim Pract 2000;16(2):293-317.

7 Marteniuk JV, Herdt TH. Pregnancy toxemia and ketosis of ewes and does. Vet Clin North Am Food Anim Pract 1988;4(2):307-315.

8 Sargison N, Scott P, Penny C, Pirie R, Kelly J. Plasma enzymes and metabolites as potential prognosis indices of ovine pregnancy toxaemia. A preliminary study. Br Vet J 1994;150(3):271-276.

9 Cal-Pereyra L, Borteiro C, Benech A, Rodas E, Abreu MN, Cruz JC, Gonzalez-Montaña R. Histological changes of the liver and metabolic correlates in ewes with pregnancy toxemia. Arq Bras Med Vet Zootec 2009;61(2):306-312.

10 Chandler KD, Leury BJ, Bird, AR, Bell AW. Effects of udernutrition and exercise during late pregnancy on uterine, fetal and uteroplacental metabolism in the ewe. British J Nutrition 1985;53:625-635.

11 Andrews A. Pregnancy toxaemia in the ewe. In Practice 1997;19(6):306-312.

36 Van Saun RJ. Pregnancy toxaemia in a flock of sheep. JAVMA 2000;217(10):1536-1539.

12 Wastney ME, Wolff JE, Bickerstaffe R. Glucose turnover and hepatocyte glucose production of starved and Toxaemic Pregnant sheep. Aust J Biol Sci 1983;36(3);271-284.

13 Husted SM, Nielsen MO, Blache D, Ingsvartsen KL (2008). Glucose homeostasis and metabolic adaptation in the pregnant and lactating are affected by the level of nutrition previously provided during her late fetal live. Domestic Anim Endocrin 2008;34:419-431.

14 Duffield T. Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. Vet Clin North Am Food Anim Pract 2000;16(2):231-251.

15 Duehelmeier R, Fluegge I, Schwert B, Parvizi N, Ganter N. Metabolic adaptation to pregnancy and lactation in German Blackheaded Mutton and Finn sheep ewes with different susceptibilities to pregnancy toxaemia. Small Rum Res 2011; 96:178-184.

16 Bell AW. Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. J Anim Sci 1995;73(9):2804-2819.

17 Wierda A, Verhoeff J, Van Dijk S, Dorresteijn J, Wensing T. Effects of Trembolone acetate and propileneglicol on pregnancy toxaemia in ewes. Vet Rec 1985;116(11):284-287.

18 Herdt TH, Emery RS. Therapy of diseases of ruminant intermediary metabolism. Vet Clin North Am Food Anim Pract 1992;8(1);91-106.

19 Cal-Pereyra L. Inducción experimental de Toxemia de la Gestación. Aplicación a la explotación ovina en Uruguay. 1rst ed. León, España: Universidad de León, Secretariado de Publicaciones; 2007.

20 González Montaña JR. Patología de la nutrición y del metabolismo. En: Fidalgo Alvarez LE, Rejas LJ, Ruiz de Gopegui R, Ramos AJJ editors. Patología Médica Veterinaria. Salamanca, Universidad de León, Universidad de Santiago de Compostela, Universidad de Zaragoza; 2003:330-379.

21 Kulcsár M, Dankó G, Delavaud C, Mircu C, Nikolic AJ, Gáspárdy A *et al*. Endocrine characteristics of late pregnant hyperketonaemic ewes and their reproductive performance following the induction of ovarian cyclicity out of breeding season. Acta Vet Hung 2006;54(2):235-249.

22 Jeffrey M, Higgins RJ. Brain lesions of naturally occurring pregnancy toxaemia of sheep. Vet Pathol 1992;29(4):301-307.

23 Contreras PA. Síndrome de movilización grasa en vacas lecheras al inicio de la lactancia y sus efectos en salud y producción de los rebaños. Arch Med Vet 1998;30(2):1-7.

24 Cal-Pereyra L, Benech A, Abreu MN, Borteiro C, Cruz JC, Ricciardi L, Godiño L, Nievas C, Rodas E, González-Montaña JR. 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) 2006;41(161-162):39-44.

25 Ford EJ, Evans J, Robinson I. Cortisol in pregnancy toxaemia of sheep. Br Vet J 1990;146(6):539-542.

26 Pethick DW, Lindsay DB. Metabolism of ketone bodies in pregnant sheep. Br J Nutr 1982;48(3):549-563.

27 Scott PR, Sargison ND, Penny CD, Strachan WD. Aqueous humours and cerebrospinal fluid collected at necropsy as indicators of ante mortem serum 3-oh butirate concentration in pregnant sheep. Br Vet J 1995;151(4):459-461.

28 Cantley CEL, Ford CM, Heath MF. Serum fructosamine in ovine pregnancy toxaemia: a possible prognostic index. Vet Rec 1991;128(22):525-526.

29 Sienra R, Bonino J, Larregui V, Echeguía M. Toxemia de la preñez II. Inducción experimental y respuesta a la terapia con glicerol – propilenglicol. Veterinaria (Montevideo) 1984;20(88-89):78-83.

30 Yarim GF, Ciftci G. Serum protein pattern in ewe whit pregnancy toxemia. Vet Res Commun 2009;33(5):431-438.

31 Yarim GR, Karahan S, Nisbet C. Elevated plasma levels of interleukin 1b, tumour necrosis factor a and monocyte chemotactic protein 1 are associated with pregnancy toxaemia in ewes. Vet Res Commun 2007;31(5):565-573.

32 Koenig MV, Contreras PA. Alteraciones del metabolismo energético en rumiantes y sus principales manifestaciones clínicas. Arch Med Vet 1984;16(1):7-13.

33 Prieto F, García PP. Los animales de granja en la investigación biomédica. En: Pérez CC, Díez I, García PP editores. Introducción a la experimentación y protección animal. Ponferrada, Universidad de León, Secretariado de Publicaciones, 1999:47-64.

34 Hunt ER. Treatment of pregnancy toxaemia in ewes by induction of parturition. Australian Vet J 1976;52:338-339.

35 Emery RS, Brown RW, Black AL. Metabolism of DL-1,2-propanediol-2-14C in a lactating cow. J Nutr 1967;92:348-352.

36 González MJR, Alonso DAJ, López MS, Cal PL, Prieto MF. Utilización de la glucosa vía oral para el tratamiento de la gestosis ovina. Fase preliminar. Congreso Internacional de la Federación Mediterránea de Sanidad y Producción de Rumiantes, León, España. 2001.

37 Brockman RP, Laarveld B. Effects of insulin on net hepatic metabolism of acetate and b-hidroxybutyrate in sheep (*ovis aries*). Comp Biochem Physiol A Comp Physiol 1985;81(2):255-257.

38 Buswell IF, Haddy IP, Bywater RJ. Treatment of pregnancy toxaemia in sheep using a concentrated oral rehydration solution. Vet Rec 1986;118:208-209.

39 Uauy R, Martínez J, Rojas C. Nutrición molecular, papel del sistema PPAR en el metabolismo lipídico y su importancia en obesidad y diabetes mellitus. Rev Méd Chile 2000;128(4):1-14.

40 De Brito-Gomes M. Glitazonas e síndrome metabólica: mecanismos de ação, fisiopatología e indicações terapeuticas. Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50(2):271-280.

41 Hermes-Toros X. Farmacología do Fibratos. Arq Bras Cardiol 2005;85(5):15-16.

View publication stats