

Evaluación preliminar del riesgo de aparición de toxemia de la gestación en ovejas bajo diferentes manejos nutricionales y sometidas a ayuno de 48 horas

Cal P, L. ; Benech, A. ; Abreu, M. N.¹ ; Borteiro, C; Cruz, J. C. 1; Ricciardi, L. ²; Godiño, L. ; Nieves, C. ²; Rodas, E. ²; González Montaña, J.R .

RESUMEN

La toxemia de la preñez es una de las principales afecciones de los ovinos en Uruguay presentándose frecuentemente en ovejas con gestación simple, principalmente en inviernos rigurosos con grandes carencias nutricionales. El objetivo del presente trabajo es evaluar las alteraciones metabólicas relacionadas con la toxemia de la gestación en ovejas sometidas a ayuno. Se sincronizan 14 ovejas Corriedale de 4-6 años y se registra el día de la monta como día cero de la gestación. Al día 100 de gestación confirmada ecográficamente, las ovejas se dividen al azar en dos grupos: uno alimentado a campo natural y otro con pradera artificial. Al día 142 la mitad de cada grupo se somete a ayuno durante 48 horas. Se registra glicemia, uremia, cortisol plasmático, cetonuria y peso corporal. El ayuno realizado al final de la gestación no resultó lo suficientemente severo como para producir alteraciones metabólicas características de la toxemia de la gestación. Las ovejas con mejores reservas energéticas presentaron un menor riesgo de desarrollar la enfermedad. De las variables estudiadas, los cuerpos cetónicos urinarios fueron el indicador más precoz en evidenciar cambios metabólicos por ayuno.

Palabras claves: ovejas, ayuno, toxemia de la preñez.

SUMMARY

Pregnancy toxemia is one of the most important syndromes affecting sheep production in Uruguay, frequently observed in ewes with simple gestation, mainly in rigorous winters associated to nutritional deficiency. The aim of this work was to evaluate the metabolic disorders related to pregnancy toxemia in ewes under experimental starvation. Fourteen Corriedale ewes between 4-6 years were synchronized, and mating was considered as day 0 of gestation. By day 100 of gestation which was ultrasonography confirmed, ewes were divided at random in two groups; one of them fed on natural, and the other in artificial grasslands. When reaching 142 days of gestation, half of each group was starved for 48 hs. Glicemia, uremia, cortisol, ketonuria and body weight were registered. Starvation during late gestation was not severe enough to produce metabolic alterations considered as characteristic of pregnancy toxemia. Ewes with better energetic storage underwent lower risk of developing the condition. Among studied variables, urinary ketones were the earliest indicators of starvation induced metabolic changes.

Key words: sheep, starvation, pregnancy toxemia.

INTRODUCCIÓN

La toxemia de la preñez es una de las principales afecciones que presentan los ovinos en nuestro país (3). Es un trastorno metabólico que afecta a la oveja durante las últimas semanas de gestación como consecuencia de la incapacidad del organismo para mantener la homeostasis energética (11, 18). El balance entre alimentación y requerimientos es elemento central en la patogenia de la toxemia de la preñez (21). La enfermedad es el resultado de un fallo en la energía de la dieta y la proveniente de la neoglucogénesis (NG) para cubrir una demanda fe-

tal incrementada de glucosa en las últimas semanas de gestación (18); ocurre fundamentalmente como consecuencia de subnutrición prolongada, asociada a factores estresantes con disminución de la ingesta de alimentos (3, 12, 15, 21). Parece ser necesaria una fase previa de alimentación excesiva, antes del período de subnutrición (8, 11). Si bien en otros países se asocia con gestaciones múltiples (6, 18), en nuestro país se presenta frecuentemente en ovejas con gestaciones simples, principalmente en inviernos rigurosos con grandes carencias nutricionales (3).

A pesar de que numerosos autores reportan a esta enfermedad como frecuente, potencialmente fatal y de gran importancia económica (5, 6, 18, 19), en Uruguay son escasas las publicaciones que hacen referencia al tema (3).

En la patogenia de la toxemia de la gestación la glucosa es el metabolito primariamente comprometido, ya que a las necesidades de mantenimiento se suman los requerimientos que imponen el o los fetos (3). Las ovejas gestantes en ayuno entran rápidamente en hipoglicemia. El drenaje fetal de glucosa durante las últimas etapas de la gestación puede alcan-

¹ Depto. de Patología, Facultad de Veterinaria, UDELAR. A. Lasplacas 1550, CP 11600, Montevideo, Uruguay. Tel. (02)6226412. fipavet@adinet.com.uy

² Depto. de Fisiología, Facultad de Veterinaria, UDELAR.

³ Depto. de Morfología y Desarrollo, Facultad de Veterinaria, UDELAR.

⁴ Depto. de Patología Animal: Medicina Veterinaria, Facultad de Veterinaria, Universidad de León, León, España.

Recibido: 10-06-05 Aprobado: 24-04-06

zar los 32 g/día, por lo que el excesivo consumo fetal de glucosa no puede ser compensado por la NG, pudiendo disminuir los niveles sanguíneos en la madre hasta 20 mg/dl.(2). La hipoglicemia estimula la NG y el catabolismo de lípidos y proteínas (8). Se produce de esta manera un aumento de la lipólisis liberando glicerol y Ácidos Grasos No Esterificados (AGNE). Estos AGNE son movilizados hacia el hígado y, mediante B-oxidación, producen abundante acetyl-CoA (13). Algunos de los aminoácidos (aa) liberados en el catabolismo proteico también producen acetyl-CoA.(13). Este acetyl-CoA puede unirse al oxalacetato y oxidarse en el ciclo de Krebs para producir energía o ser metabolizado hasta acetoacetyl-CoA (14), una vía alternativa y en condiciones fisiológicas de poca importancia en la formación de cuerpos cetónicos (CC) (13). A partir de la molécula de acetoacetyl-CoA se libera acetoacetato, que por reducción dará B-hidroxibutirato y por descarboxilación acetona (3, 13, 14).

La oxidación de la acetyl-CoA a través del ciclo de Krebs depende del aporte adecuado de oxalacetato a partir del propionato precursor, producto de la fermentación ruminal, y en consecuencia, si éste disminuye y la oxidación de la acetyl-CoA a través del ciclo de Krebs está limitada, sigue entonces la vía alternativa generando cantidades importantes de CC (3, 14).

La hipercetonemia es una constante en ovejas toxémicas, que se agrava por la subutilización de los CC (16). Cetonemias superiores a 30 mg/dl y cetonurias mayores a 80 mg/dl, asociadas a glicemias inferiores a 30 mg/dl, constituyen un índice de grave alteración del metabolismo energético (20). La magnitud de la cetonemia inducida por el ayuno depende del plano de nutrición al que fueron sometidos previamente los animales, influencia que no se refleja en la glicemia (15).

Los objetivos del presente trabajo son investigar el efecto de un ayuno de 48 hs a partir del día 142 de gestación, evaluando parámetros plasmáticos y urinarios indicativos de riesgo de toxemia de la gestación bajo diferentes condiciones de alimentación.

MATERIALES Y MÉTODOS

El trabajo de campo se llevó a cabo en el Campo Experimental N° 2 de la Facultad de Veterinaria (Libertad, Departamento de San José), entre los meses de marzo y agosto de 2000. Se utilizaron 14 ovejas multíparas de la raza Corriedale de entre 4 y 6 años de edad, cuyos celos fueron sincronizados mediante la colocación de esponjas intravaginales de medroxiprogesterona (Sincrovín R, Lab. Santa Elena). A los catorce días se retiraron las esponjas y se introdujeron 2 carneros de la misma raza con fertilidad probada, munidos de arneses marcadores. Se consideró el día de la monta como día cero de la gestación, la que fue confirmada al día 70 por ultrasonografía (1), permaneciendo todos los animales juntos sobre campo natural. Al día 100 de gestación, las ovejas fueron divididas al azar en dos grupos:

- Grupo A (n = 7): permaneció en un plano alto de alimentación (pradera artificial de 2° año)

- Grupo B (n = 7): permaneció en un plano bajo de alimentación (campo natural)

Al día 142 de gestación, 4 ovejas tomadas al azar del Grupo A y 5 del Grupo B fueron sometidas a un ayuno total de forraje durante 48 horas en un encierro con agua ad libitum, quedando así conformados los grupos Alta alimentación-Encierro (A-E) y Baja alimentación-Encierro (B-E). El resto de los animales de A y B permanecieron como grupos control, Alta alimentación-Control (A-C) y Baja alimentación-Control (B-C), bajo el mismo plano nutricional al que pertenecían. En todos los animales se registró el peso corporal cada 30 días y los días 142 (previo al encierro) y 144 (al finalizar el encierro). Se tomaron muestras de sangre para determinación de glicemia y uremia, y muestras de orina para la determinación de CC. Las muestras se obtuvieron al día siguiente al de la monta (muestreo 1), al día 70 y 100 de gestación (muestreros 2 y 3 respectivamente). A partir del día 142 de gestación las muestras se tomaron cada 6 horas en los grupos A-E y B-E mientras duró el ayuno y cada 12 horas en los grupos A-C y B-C durante el mismo período. Los partos se controlaron cada 30 minutos registrando día, hora y características de los mismos.

Al momento del inicio del ayuno se comenzó además a dosificar cortisol plasmático, con la misma dinámica de muestreo anteriormente descrita.

Las muestras de sangre se obtuvieron por punción yugular con agujas 18 G y jeringas de 10 ml. La sangre para determinación de glicemia se colectó en tubos con fluoruro de sodio, mientras que para las determinaciones de uremia y cortisol sérico se utilizaron tubos secos, y una vez extraído el suero por centrifugación a 10.000 rpm durante 10 minutos, se almacenaron en Eppendorf rotulados, congelados a -20°C hasta su procesamiento. Los tubos con sangre para determinación de glicemia se centrifugaron inmediatamente y se procesaron dentro de las 24 horas.

La orina se obtuvo por apnea, se colectó en frascos de vidrio, e inmediatamente se realizó la determinación de cetonuria mediante el uso de tiras reactivas (Uriscan(R), Yeongdong Pharmaceutical Corp.). La uremia y glicemia se determinaron por el método enzimático colorimétrico, empleando kits comerciales, y su lectura se realizó en un colorímetro digital Humalyser Junior en el Laboratorio de Análisis Clínicos de la Facultad de Veterinaria. El cortisol plasmático se dosificó por RIA en el Centro de Investigaciones Nucleares, Facultad de Ciencias. Las diferencias en los valores de cortisol, glicemia, uremia y cuerpos cetónicos fueron analizadas mediante test de t con estimaciones independientes de varianza (22).

RESULTADOS

Las ovejas pertenecientes a los grupos de Alta alimentación (A-E y A-C) llegaron al día 142 de gestación (comienzo del ayuno), con mayor peso promedio que las de los grupos de Baja alimentación (B-E y B-C) aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística. En todos los grupos se observó un aumento de la glicemia desde el primer muestreo hasta el cuarto, momento en que se realizaron los encierros (Cuadro 1). En correspondencia con la diferencia de peso, los animales de los grupos de alta alimentación (A-E y A-C) mostraron valores de glicemia ligeramente superiores, aunque no significativos, en

Cuadro 1. Evolución de la glicemia en mg/dl. Se presentan medias \pm DE. Superíndices en la misma columna indican diferencias significativas ($p < 0.05$). Los muestreos corresponden al día siguiente de la monta (1), día 70 (2), día 100 (3), y al momento del encierro el día 142 (4). Los restantes corresponden a intervalos de 6 horas en A-E y B-E, y de 12 horas en A-C y B-C.

Grupo	Muestreos											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A-E (n= 4)	36,5 $\pm 2,1$	45,3 ± 6	62,3 $\pm 19,2$	78,7 $\pm 8,6$	63,0 ± 1	59,7 $\pm 10,9$	48,0 $\pm 7,9$	38,3 ^a $\pm 3,5$	28,0 $\pm 6,2$	27,0 ^a ± 2	31,7 $\pm 6,6$	36,0 ^a $\pm 8,1$
A-C (n= 3)	40,0 $\pm 2,8$	51,8 $\pm 2,9$	49,3 $\pm 5,3$	65,3 $\pm 8,4$		69,3 $\pm 8,6$		62,0 ^a $\pm 4,9$		57,3 ^a $\pm 8,6$		70,3 ^a ± 10
B-E (n= 5)	41,0 ± 0	36,8 ± 7	48,5 $\pm 2,6$	66,7 $\pm 13,6$	49,0 ± 7	42,3 ^b ± 12	36,0 $\pm 15,5$	27,3 ^b $\pm 1,4$	31,0 $\pm 2,6$	26,3 ^b $\pm 6,3$	26,0 $\pm 9,8$	39,7 ^b $\pm 3,7$
B-C (n= 2)	40,0 ± 0	44,5 $\pm 3,5$	52,0 $\pm 4,2$	60,5 $\pm 7,7$		66,0 ^b $\pm 2,8$		61,5 ^b $\pm 13,4$		74,0 ^b $\pm 15,6$		64,0 ^b $\pm 4,2$

A-E= Alta alimentación-encierro; A-C= Alta alimentación-control.
B-E= Baja alimentación-encierro; B-C= Baja alimentación-control.

comparación con los de sus controles de baja alimentación (B-E y B-C, respectivamente). En el grupo de baja alimentación (B-E) se observó un descenso significativo ($p < 0.05$) de la glicemia a partir de las doce horas de iniciado el encierro. En las ovejas pertenecientes al grupo de alta alimentación (A-E) el descenso de glicemia fue significativo con respecto al grupo control a partir de las 24 horas de iniciado el ayuno. En ambos grupos de ayuno se observó un aumento de la glicemia en el último muestreo aunque manteniendo una diferencia significativa con respecto de los controles (Cuadro 1).

La evolución de los valores de uremia para los distintos grupos se resume en el Cuadro 2, no encontrándose diferencias significativas.

Previo al encierro los CC urinarios no se detectaron en ningún grupo (días 1, 70 y 100). A partir del día 142 solamente se detectaron CC en los animales sometidos a ayuno (grupos A-E y B-E), aunque en momentos diferentes con respecto al inicio del encierro. En las ovejas del grupo B-E comenzaron a detectarse a las 6 horas de iniciado el ayuno, en tanto que

en las del grupo A-E fueron detectados recién a las 24 horas de comenzado el ayuno. En los grupos A-C y B-C no se detectaron cuerpos cetónicos en orina (Cuadro 3).

El grupo de baja alimentación (B-E) mostró valores más elevados de cuerpos cetónicos urinarios que el grupo de alta alimentación (A-E), sin que esta diferencia fuera significativa (Cuadro 3).

Los valores de cortisol al momento del encierro oscilaron entre 0,68 y 2,12 ng/dl, sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos. En ambos grupos ayunados los valores de cortisol plasmático alcanzaron su máximo a las 36 horas de iniciado el encierro. No obstante sólo en los animales del grupo A-E el valor fue significativamente diferente en un muestreo ($p < 0.05$) al de su control correspondiente; a las 42 horas los niveles volvieron a descender, para ubicarse a las 48 horas en valores incluso algo inferiores a los iniciales (Figura 1).

En ambos grupos, la glicemia mostró el mismo comportamiento, descendiendo desde el momento del encierro hasta las 36 horas de ayuno (78,7 y 66,7 a 27,0 y

26,3 mg/dl, A-E y B-E respectivamente, $p < 0.05$). Estos valores mínimos de glicemia coinciden con los valores máximos de cortisol encontrados en ambos grupos a las 36 horas de comenzado el ayuno. A las 42 horas de ayuno las glicemias de ambos grupos comenzaron a recuperarse. Como puede observarse, la evolución de los niveles de cortisol plasmático presentó un comportamiento "en espejo" con los de glicemia.

DISCUSIÓN

Ninguno de los animales en nuestra experiencia presentó signos clínicos de toxemia de gestación lo que concuerda con los resultados obtenidos por Fowden et al. (9) y Gallego et al. (10), y difiere de los resultados de Sierra et al. (20), quienes comunican signos de toxemia en ayunos de 5 días iniciados a los 110-120 días de gestación, sin indicar el intervalo entre el comienzo del ayuno y la aparición de los síntomas.

Durante toda la experiencia los pesos corporales no mostraron diferencias significativas entre los grupos, por lo que asumimos que el período de alimenta-

Cuadro 2. Evolución de la uremia en mg/dl, se presentan medias \pm DE. Los muestreos corresponden al día siguiente de la monta (1), día 70 (2), día 100 (3) y al momento del encierro (4). Los restantes corresponden a intervalos de 6 horas en A-E y B-E y de 12 horas en A-C y B-C. No hay diferencias significativas entre los grupos.

Grupo	Muestreos											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A-E	49,4	35,2	65,7	53,0	53,0	41,0	48,7	49,0	56,0	55,3	55,7	60,0
(n= 4)	14,2	11,2	5,3	4,4	8,6	5,2	3,5	9,8	7,2	16,3	10,0	28,3
A-C	36,9	43,2	72,8	45,8		53,3		46,0		45,8		51,3
(n= 3)	9,8	5,0	3,6	13,2		8,8		2,9		8,6		14,5
B-E	48,5	48,8	68,8	54,2	49,8	49,0	46,4	46,2	43,4	48,8	49,0	47,3
(n= 5)	4,7	6,8	4,3	4,6	10,8	13	10,2	10,9	12,7	7,6	8,6	12,8
B-C	47,3	50,5	65,0	54,5		50,0		48,5		47,5		58,0
(n= 2)	3,1	4,6	8,4	6,3		1,4		6,3		4,9		1,4

A-E= Alta alimentación-encierro; A-C= Alta alimentación-control.
 B-E= Baja alimentación-encierro; B-C= Baja alimentación-control.

Cuadro 3. Evolución de los cuerpos cetónicos en orina en mg/dl. Se presentan medias \pm DE. Los muestreos corresponden al día siguiente de la monta (1), día 70 (2), día 100 (3), y al momento del encierro (4). Los restantes corresponden a intervalos de 6 horas en A-E y B-E, y de 12 horas en A-C y B-C.

Grupo	Muestreos									
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
A-E	0,0	0,0	0,0	0,0	16,7	16,7	50	50	50	
(n= 4)	± 0	± 0	± 0	± 0	$\pm 2,8$	$\pm 2,8$	± 0	± 0	± 0	
B-E	0,0	12,5	12,5	16,7	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	
(n= 5)	± 0	$\pm 2,5$	$\pm 2,5$	$\pm 2,8$	$\pm 2,5$					

A-E= Alta alimentación-encierro; A-C= Alta alimentación-control.
 B-E= Baja alimentación-encierro; B-C= Baja alimentación-control.

ción diferencial (pradera de segundo año vs. campo natural) previo al encierro no fue lo suficientemente prolongado.

Los cuerpos cetónicos en orina resultaron ser indicadores más precoces de cambios metabólicos por ayuno que la glicemia en los animales de baja alimentación, apareciendo ya a las 6 horas de comenzado el mismo. En los de alta alimenta-

ción los cuerpos cetónicos en orina fueron detectados recién a las 24 horas de comenzado el ayuno, coincidiendo con el descenso significativo de la glicemia. Esto sugiere que los animales con menor aporte energético podrían haber iniciado la lipomovilización más tempranamente, con la consiguiente acumulación de cuerpos cetónicos. El descenso de los

valores de glicemia se acompañó de un incremento de la cetonuria, tal como reportan Sienna et al. (20) aunque no indican cuándo comienza la caída de la glicemia en relación con el incremento de cuerpos cetónicos. Los valores de cuerpos cetónicos urinarios encontrados en este trabajo fueron inferiores a los considerados críticos por otros autores (en torno

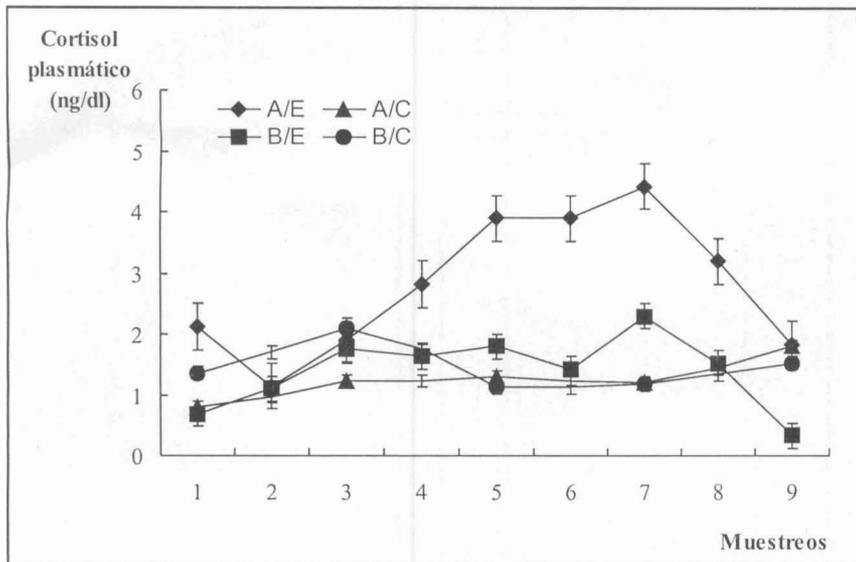


Figura 1. Evolución del cortisol plasmático. Se indica promedio para los grupos alta alimentación sin ayuno (A-C), alta alimentación con ayuno (A-E), baja alimentación sin ayuno (B-C) y baja alimentación con ayuno (B-E). El primer muestreo corresponde al momento del encierro (día 142) y los restantes a intervalos de 6 horas en A-E y B-E, y de 12 horas en A-C y B-C.

a 80 mg/dl) para la aparición de síntomas clínicos de toxemia (3, 20).

El ayuno no modificó los valores de uremia, que aumenta sensiblemente en animales con toxemia de la gestación clínica inducida experimentalmente (11, 17), consideramos entonces que el tiempo de ayuno en el presente trabajo no fue suficiente como para provocar un catabolismo proteico importante.

Los valores de cortisol plasmático de los grupos de ovejas sometidas a ayuno fueron menores a los valores obtenidos por Ford *et al.* (7) y Sigurdsson (21) en ovejas con toxemia de la preñez clínica. Ford *et al.* (7) sugieren que concentraciones superiores a 10 ng/dl son indicativas de toxemia de la gestación. La elevación de los niveles plasmáticos de cortisol podría deberse a una participación corti-

coadrenal en respuesta a situaciones de estrés ambiental y nutricional, y a una deficiente metabolización hepática del mismo como sugieren Radostits *et al.* (14). En nuestras condiciones experimentales los niveles máximos de cortisol durante el ayuno coincidieron con los valores mínimos de glicemia (26-27 mg/dl). Estos valores de glicemia podrían suponer un sistema de feed back positivo para el disparo del cortisol y el consecuente estímulo para la neoglucogénesis, de la misma forma al aumentar la glicemia se pondría en marcha una inhibición de la secreción de cortisol (4).

CONCLUSIONES

- 1) Un ayuno de 48 horas al final de la gestación no resultó lo suficientemente severo como para producir altera-

ciones metabólicas características de toxemia de la gestación.

- 2) En nuestras condiciones experimentales las ovejas con mejores reservas energéticas presentaron un menor riesgo de desarrollar toxemia de la gestación.
- 3) De las variables estudiadas, los cuerpos cetónicos urinarios son el indicador más precoz en evidenciar cambios metabólicos por ayuno.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Bruno López Leiro, Director del Campo Experimental N° 2 de la Facultad de Veterinaria por su constante colaboración, y a la Comisión de Investigación y Desarrollo Científico (CIDEC) de la Facultad de Veterinaria por el apoyo financiero.

Referencias Bibliográficas

- 1) **Buckrell, B. C.** (1988) Application of ultrasonography in reproduction in sheep and goats. *Theriogenology* 29 (1):11-20.
- 2) **Blood, D. C. y Radostits, O. M.** (1992). *Medicina Veterinaria II*. 7a ed. Interamericana-Mc GrawHill, 7a. Ed., 1598 p.
- 3) **Bonino, J.; Sienna, R. y 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 II*, Ed. Hemisferio Sur. Pp. 239-265.
- 4) **Brownie, A. C.** (1992). The metabolism of adrenal cortical steroids. En *The adrenal gland*. Raven Press Ltd. Pp. 209-224.
- 5) **Cantley, C.; Ford, C. y Heath, M.** (1991). Serum fructosamine in ovine pregnancy toxemia: a possible prognostic index. *Vet. Rec.*: 525-526.
- 6) **East, N.** (1983). Pregnancy toxemia, abortions, and periparturient disease. *Vet. Clin. North Am.* 5(3): 601-617.
- 7) **Ford, E.J.; Evans, J. y Robinson, I.** (1990). Cortisol in pregnancy toxemia of sheep. *Br. Vet. Journal* 146: 539-542.
- 8) **Forbes, T. J. y Singleton, A. G.** (1964). Ovine pregnancy toxemia: a review. *Br. Vet. Journal* 120 (2): 56-68.
- 9) **Fowden, A.; Harding, R.; Ralph, M. y Thorburn, G.** (1987). The nutritional regulation of plasma prostaglandin E concentrations in the fetus and pregnant ewe during late gestation. *J. Physiol.* 394: 1-12.
- 10) **Gallego, D.; Benech, A.; Acosta, J.; Ferreira, A. y Rodas, E.** (1996). El ayuno como método de inducción del parto en ovinos. Reunión Latinoamericana de Cátedras de Fisiología Veterinaria II, Río Cuarto, Argentina.
- 11) **González-Montaña, J. y Rejas-López, J.** (1995). Toxemia de la Gestación. *Med. Vet.* 12(9): 513-522.
- 12) **Marteniuk, J. y Herdt, T.** (1988). Pregnancy toxemia and ketosis of ewes and does. *Vet. Clin. North Am.* 4(2): 307-315.
- 13) **Michaux, J.M. ; Fondeur, S. ; Romdane, M. N. y Mouthon, G.** (1981). Les troubles du Métabolisme des corps cétoniques chez les mammifères Domestiques. *Rec. Méd. Vét.* 157 (6): 471-478.
- 14) **Radostits, O. M.; Gay, C.C.; Blood, D. C. y Hinchcliff, K.W.** (2002). *Medicina Veterinaria Vol. II*, McGraw-Hill - Interamericana, 9a. ed., pp. 1724-1736.
- 15) **Reid, L.** (1960). Studies on the carbohydrate metabolism of sheep. Further studies on hypoglycaemia and hyperketonaemia in undernourished pregnant ewes and in ewes with pregnancy toxemia. *Aust. J. Agric. Res.* 11(3): 346-363.
- 16) **Ruiz Moreno, M. y Silva, J.** (1997). Toxemia de la preñez en la oveja. Estado actual de conocimiento sobre el tema. *Rev. Med. Veterinaria* 78(1): 58-64.
- 17) **Ruiz Moreno, M.; Silva, J.; Díaz, I.; D'Onofrio, L. y Machado, F.** (1997). Variación de algunos parámetros urinarios y hemáticos en ovejas gestantes bajo riesgo de cetosis. *Rev. Med. Veterinaria* 78(4): 249-256.
- 18) **Sargison, N.; Scott, P.; Penny, C.; Pirie, R. y Kelly, J.** (1994). Plasma enzymes and metabolites as potential prognosis indices of ovine pregnancy toxemia. A preliminary study. *Br. Vet. Journal* 150: 271-276.
- 19) **Scott, P.** (1995). Differential diagnosis of common metabolic disorders of sheep. In *Practice*: 266-269.
- 20) **Sienna, R.; Bonino, J.; Larregui, V. y Echeguiá, M.** (1984). Toxemia de la preñez II. Inducción experimental y respuesta a la terapia con glicerol-propilenglicol. *Veterinaria* 20(88-89): 78-83.
- 21) **Sigurdsson, H.** (1988). Susceptibility to pregnancy disease in ewes and its relation to gestational diabetes. *Acta Vet. Scand.* 29: 407-414.
- 22) **Steel, J.; Torrie, S.** (1988). *Bioestadística. Principios y procedimientos*. 2a. ed. Ed. Mc Graw-Hill.