

# TOXEMIA DE PREÑEZ II. INDUCCION EXPERIMENTAL Y RESPUESTA A LA TERAPIA CON GLICEROL - PROPILENGLICOL

SIENRA, R.\*; BONINO, J.\*\*; LARREGUI, V.\*\*\*; ECHEGUIA, M.\*\*\*

## RESUMEN

Se analizó el comportamiento de los principales parámetros energéticos, y las modificaciones originadas por el ayuno, en un total de 18 ovejas: 12 preñadas y 6 no gestantes. Las modificaciones de la glicemia, cetonemia, cetonuria y pH urinario fueron evaluadas en relación al diagnóstico de la toxemia de la preñez, y a la eficacia del tratamiento con glicerol-propilenglicol.

Durante el último tercio de la gestación las ovejas no ayunadas presentaron cetonemias y cetonurias intermitentes, verificando la inestabilidad de su homeostasis energética. En las ovejas ayunadas se constató hipoglicemia, cetonemia, cetonuria y acidificación urinaria, cuya magnitud estuvo en relación directa con la preñez.

Fue confirmada la utilidad del glicerol-propilenglicol en la normalización energética, discutiéndose las posibles causas de las fallas terapéuticas constatadas en condiciones de campo.

Se propone la determinación de la cetonuria y el pH urinario como método sencillo y precoz en el diagnóstico de la toxemia de preñez.

Palabras Claves: OVEJA, TOXEMIA DE GESTACION, TRASTORNOS METABOLICOS.

VETERINARIA 20 (88/89) 78-83 Jul-Dic. 1984

## SUMMARY

The comportment of the main energetic parameters, as the modifications by fasting in 18 ewes: 12 pregnant and 6 nonpregnant, were analyzed. The variations in the glycaemia, ketonaemia, ketonuria and urinary pH values were evaluated in relation with the pregnancy toxemia diagnosis and the glycerol-propylene glycol treatment efficacy.

During the last third of pregnancy the fed ewes showed intermittent ketonaemia and ketonuria, which verified the instability of their energetic homeostasis. In the fasted ewes, hypoglycaemia, ketonuria and urinary acidification were constated, and their magnitude were directly related with the pregnancy.

The utility of glycerol-propylene glycol on the energetic normalization was confirmed, and the possible cause of unsuccessful therapy, found under field conditions, are discussed.

The determination of ketonuria and urinary pH used as a simple and quickly method in the pregnancy toxemia diagnosis is proposed.

Key Words: EWE, PREGNANCY TOXAEMIA, METABOLIC DISORDERS.

VETERINARIA 20 (88/89) 78-83 Jul-Dec. 1984

## INTRODUCCION

El análisis de los parámetros bioquímicos involucrados en el metabolismo energético, representa un elemento de fundamental importancia en el estudio de la toxemia de preñez (5) (8) (19) (20) (21). La inducción experimental de la enfermedad mediante ayuno en las últimas etapas de la gestación, ha permitido establecer las secuencias metabólicas responsables de la misma (14) (15) (16) (19). La cetosis de ayuno se presenta en forma similar a la que ocurre espontáneamente, asociada a severas condiciones nutricionales y climáticas, y que afecta no solamente a ovejas con preñez múltiple, sino también a aquellas que desarrollan un sólo feto (6) (19) (21).

Numerosas observaciones nacionales y extranjeras señalan que, en condiciones prácticas, la mayoría de las medidas terapéuticas han arrojado resultados contradictorios (1) (2) (4) (8) (10) (18).

En virtud de la trascendencia del tema la Facultad de Veterinaria y el Secretariado Uruguayo de la Lana (SUL), han auspiciado la investigación nacional sobre el mismo. En un ensayo previo (7), se analizaron algunas variables relacionadas con la homeostasis energética en majadas de campo.

La presente comunicación incluye el estudio de las modificaciones bioquímicas resultantes de la inducción experimental en relación al diagnóstico pre-

coz de la enfermedad, así como su respuesta frente a la terapéutica más difundida en nuestro medio.

## MATERIALES Y METODOS

### Animales

De la majada de cría del Campo Experimental Nº 1 de la Facultad de Veterinaria, fueron seleccionadas al azar 18 ovejas Corriedale, boca llena: 12

preñadas y 6 no gestantes. Las primeras, con preñez única que oscilaba entre 110-120 días, fueron distribuidas en tres lotes iguales (I, II, III), y las segundas en dos (IV, V). El diagnóstico de gestación se realizó mediante combinación de apreciación visual de ubre, palpación abdominal y ultrasonido. Luego del traslado a la Facultad de Veterinaria, los animales se acondicionaron en boxes, siendo alimentados con heno de alfalfa "ad libitum" durante una semana (período de adaptación). A partir del octavo día, dos de los lotes preñados (I, II), y uno de los vacíos (IV), fueron privados de alimento por el plazo de cinco días (período de ayuno). Los dos lotes restantes (III, V) permanecieron como testigos, continuando su alimentación normalmente (período de normalización). Al cuarto día de ayuno el lote I fue tratado oralmente con glicerol-propilenglicol\*, 100 ml diluidos en igual volumen de agua, dos veces al día. Luego del quinto

\* M.V.; M.M.V. Fac. de Veterinaria.

\*\* M.V. Fac. de Veterinaria - S.U.L.

\*\*\* M.V. Fac. de Veterinaria.

\* Acetolena<sup>R</sup>, Laboratorio Santa Elena, Uruguay.

ción, disminuyendo la experiencia tres días más tarde (Cuadro 1).

CUADRO 1: Características del ensayo y distribución de los lotes.

Lote	nº	Preñez	Adaptación	Ayuno	Tratamiento
I	4	si	si	si	si
II	4	si	si	si	no
III	4	si	si	no	no
IV	3	no	si	si	no
V	3	no	si	no	no

#### Exámenes Colaterales

Durante los 15 días del ensayo se recolectaron muestras de sangre y orina; diariamente en el período de adaptación (8 hs.), y dos veces al día en el resto (8 y 18 hs.). Los parámetros metabólicos estudiados fueron: glicemia, cetonemia, cetonuria y pH urinario, mediante la metodología previamente comunicada (7).

#### Análisis Estadístico

Para la comparación de medias se empleó el test de "t" de Student, y se efectuaron estudios de correlación entre los diferentes parámetros. Fueron considerados niveles de significación estadística aquellos con  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Durante el período de adaptación la glicemia se presentó más elevada en los lotes vacíos a los preñados ( $p < 0,01$ ). En los lotes que continuaron su alimentación la glucosa sanguínea se estabilizó rápidamente y no se evidenciaron diferencias relacionadas con el factor preñez (Cuadro 2). En los lotes ayunados, por el contrario, la supresión de la alimentación desencadenó una pronunciada caída de la glicemia, altamente significativa en relación a los testigos ( $p < 0,001$ ). La hipoglicemia de ayuno no fue similar en todos los lotes, sino que dependió notoriamente del factor preñez. Mientras que en las ovejas preñadas la glicemia permaneció baja, en las vacías el descenso inicial fue seguido por una notoria tendencia hacia la normalización ( $p < 0,01$ ).

Al reiniciar la alimentación las ovejas vacías recuperaron rápidamente su glicemia, alcanzando niveles similares a los testigos alimentados en idéntica condición reproductiva ( $54 \pm 09$  y  $59 \pm 06$  mg/dl, respectivamente). La normalización de la glicemia luego del tratamiento se alcanzó rápidamente, superando los valores del lote vacío, y manteniéndose en niveles similares frente a los testigos preñados. La recuperación del lote gestante ayunado no tratado, por el contrario, fue tan sólo parcial y significativamente inferior a la del tratado ( $p < 0,001$ ).

CUADRO 2: Valores de Glicemia en los diferentes lotes, expresados en mg/dl ( $\bar{x} \pm s$ ).

Lote	PERIODO			Norma- lización
	Adaptación	Ayuno		
I	52 ± 12	32 ± 08		57 ± 08
II	46 ± 13	32 ± 09		39 ± 15
III	54 ± 16			56 ± 11
IV	63 ± 13	47 ± 08		54 ± 09
V	60 ± 09			59 ± 06

Los cuerpos cetónicos en sangre evidenciaron importantes variaciones relacionadas con la alimentación y el estado reproductivo (Cuadro 3). En el período de adaptación las ovejas vacías presentaron niveles promedialmente inferiores a 1 mg/dl, mientras que en las preñadas los mismos fueron superiores a 5 mg/dl. Durante la normalización de los testigos alimentados, la cetonemia disminuyó notoriamente, pero se mantuvieron diferencias significativas entre ambos lotes.

En el período de ayuno los cuerpos cetónicos en plasma aumentaron muy significativamente, duplicando los lotes preñados los valores promediales constatados en el vacío (50 y 57 mg/dl, frente a 25 mg/dl). Luego del ayuno las ovejas no gestantes disminuyeron notoriamente su cetonemia, aunque sin lograr alcanzar los niveles correspondientes a ambos grupos de testigos. Las ovejas gestantes no tratadas, por su parte, no sólo no disminuyeron su cetonemia sino que la misma se incrementó a pesar del reinicio de la alimentación. Lo contrario se constató en el lote tratado, en el cual la caída de la cetonemia fue espectacular y promedialmente inferior a la de los testigos gestantes.

CUADRO 3: Valores de Cuerpos Cetónicos en plasma en los diferentes lotes, expresados en mg/dl ( $\bar{x} \pm E.S.$ ).

Lote	PERIODO		
	Adaptación	Ayuno	Normalización
I	5,8 ± 2,4	50,3 ± 5,4	3,3 ± 1,2
II	7,4 ± 4,9	57,0 ± 4,9	64,0 ± 7,9
III	9,5 ± 2,4		4,2 ± 1,0
IV	0,6 ± 0,4	25,0 ± 4,0	12,3 ± 3,4
V	0,6 ± 0,4		0,3 ± 0,2

#### Cetonuria

Los cuerpos cetónicos en orina presentaron variaciones similares a las constatadas en plasma, aunque cuantitativamente mucho más significativas. Durante el período de adaptación existieron cetonurias leves en las ovejas vacías, y moderadas en las preñadas (Cuadro 4). Luego de dicho período, las ovejas gestantes alimentadas evidenciaron cetonurias leves e intermitentes, situación no observada en los testigos vacíos.

CUADRO 4: Valores de Cuerpos Cetónicos en orina en los diferentes lotes, expresados en mg/dl ( $\bar{x} \pm E.S.$ ).

Lote	PERIODO		
	Adaptación	Ayuno	Normalización
I	372 ± 112	1524 ± 195	47 ± 185
II	288 ± 61	1036 ± 95	540 ± 78
III	234 ± 55		32 ± 11
IV	232 ± 116	459 ± 117	69 ± 27
V	33 ± 13		0

La cetonuria alcanzó niveles muy significativos durante el ayuno, particularmente en las ovejas gestantes. Al reiniciar la alimentación las ovejas vacías disminuyeron marcadamente la concentración urinaria de cuerpos cetónicos, aunque sin llegar a los valores presentes en sus respectivos testigos. Un descenso aún más significativo se verificó en el lote tratado con glicerol-propilenglicol en el

decrecieron hasta los niveles de los testigos. Respecto al lote gestante no tratado, el reinicio de la alimentación provocó un moderado descenso de la cetonuria en la orina, cuantitativamente inferior al observado en los demás lotes.

### pH Urinario

Al igual que el resto de los parámetros estudiados, el pH urinario sufrió evidentes modificaciones a lo largo del ensayo (Cuadro 5). Durante el período de adaptación todos los lotes presentaron pH urinario alcalino, el cual se mantuvo muy estable en los testigos alimentados, con valores promediales superiores a 8.

El ayuno provocó una notoria disminución del pH urinario, que de la alcalinidad pasó a una neta acidificación ( $p < 0,001$ ). Esta variación del pH se presentó en todos los lotes ayunados, en independencia del factor preñez. Al reiniciar la alimentación las ovejas vacías alcalinizaron rápidamente su orina, mientras que las preñadas no llegaron a franquear el límite de la neutralidad.

CUADRO 5: Valores de pH urinario en los diferentes lotes ( $\bar{x} \pm s$ ).

Lote	PERIODO		
	Adaptación	Ayuno	Normalización
I	8,4 $\pm$ 0,5	5,9 $\pm$ 1,0	6,6 $\pm$ 1,2
II	8,4 $\pm$ 0,7	5,9 $\pm$ 0,9	6,7 $\pm$ 1,1
III	8,4 $\pm$ 0,8	—	8,5 $\pm$ 0,5
IV	8,4 $\pm$ 0,5	5,7 $\pm$ 0,9	7,3 $\pm$ 1,4
V	8,2 $\pm$ 1,2	—	8,4 $\pm$ 0,6

### Interacciones y Correlaciones

La interacción entre los diferentes parámetros metabólicos es presentada gráficamente en relación a cada uno de los lotes (Gráficas I, II, III, IV y V). A efectos de facilitar su interpretación las gráficas incluyen solamente glicemia, cetonemia y pH urinario. Una característica general de las variables estudiadas es su fluctuación individual, evidente aún en los valores promediales representados.

Del análisis de las gráficas se desprende que solamente en el período de ayuno se presentan interacciones de magnitud. En éste período, los descensos de la glicemia se asociaron a un subsecuente aumento en la cetonemia, interacción no observada en los testigos. La relación entre acidez urinaria y ayuno, frente a la alcalinidad presente en los testigos, constituye otro elemento a resaltar.

En los lotes testigos, a diferencia de lo ocurrido en los ayunados, no existieron correlaciones significativas entre las diversas variables. En éstos últimos la glicemia se encontró negativamente correlacionada con la cetonemia:  $r = 0,85$ ;  $-0,83$  y  $-0,83$  (para los lotes I, II y IV, respectivamente), en relación a una curva de decrecimiento asintótico y con una significación de  $p < 0,01$ . El pH urinario, por su parte, presentó correlación lineal negativa con la cetonemia ( $p < 0,01$ ); con coeficiente de  $r = -0,72$ ;  $-0,82$  y  $-0,82$ .

Correlaciones estadísticamente significativas, pero de menor entidad, se encontraron entre glicemia: pH urinario ( $r = 0,55$ ;  $0,70$  y  $0,68$ ); cetonemia: cetonuria ( $r = 0,62$ ;  $0,17$  y  $0,42$ ); y pH urinario: cetonuria ( $r = 0,59$ ;  $-0,75$  y  $-0,45$ ).

El tratamiento con glicerol-propilenglicol determinó una significativa elevación de la glicemia ( $p > 0,001$ ), con brusca y persistente reducción de cuerpos cetónicos en plasma y orina. La Gráfica VI permite comparar la cetonemia de los animales tratados frente a la correspondiente de sus testigos gestantes ayunados, observándose una vertical disminución en los primeros y permanencia de elevados valores en los segundos, aún luego de finalizado el período de ayuno.

### Discusión y conclusiones

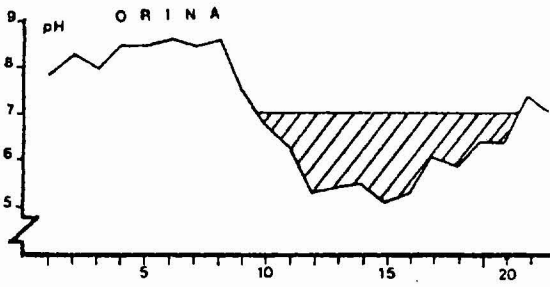
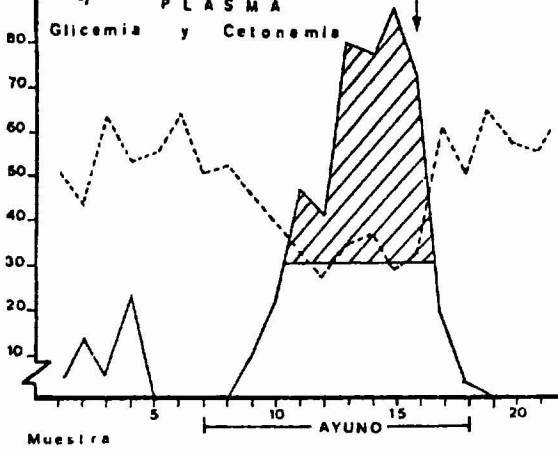
La inducción experimental de muchas enfermedades metabólicas ha permitido alcanzar enormes progresos en el conocimiento de las mismas (5) (8) (11) (12). En el caso de la toxemia de preñez mediante dicha metodología se lograron descifrar las secuencias bioquímicas responsables del desbalance energético, así como proponer y evaluar las medidas terapéuticas de mayor eficacia (8) (10) (15) (16) (19) (20) (21). Según Reid (1958), la privación de alimento simula perfectamente el Síndrome II de la enfermedad. Sin embargo, no todos los casos espontáneos son similares a los inducidos artificialmente, inclusive desde el punto de vista bioquímico (22). Por lo tanto, pretender extrapolar la totalidad de los resultados experimentales hacia la enfermedad espontánea, significaría esquematizar una realidad sumamente compleja y sujeta a la interacción de numerosas variables (9) (22).

Previo a la discusión de los resultados, corresponde destacar algunas diferencias metodológicas en relación a otras investigaciones relacionadas al tema. Los lotes preñados se constituyeron con ovejas gestando un único feto, razón por lo cual la magnitud de los desequilibrios energéticos difirió de los observados en animales con preñez múltiple (5) (16) (20). La inclusión de testigos preñados y no preñados, así como la necesidad de un período previo de adaptación, no han sido elementos considerados en algunas investigaciones (1) (18). Otro tanto sucede con el énfasis otorgado al perfil urinario, como elemento básico de diagnóstico en condiciones de campo (17) (19).

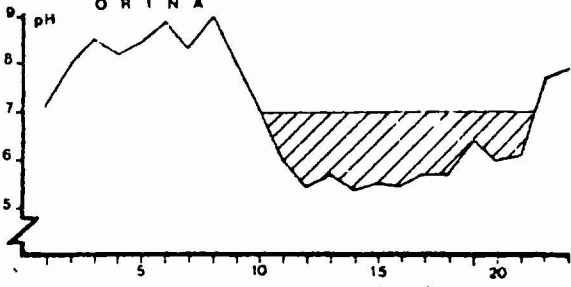
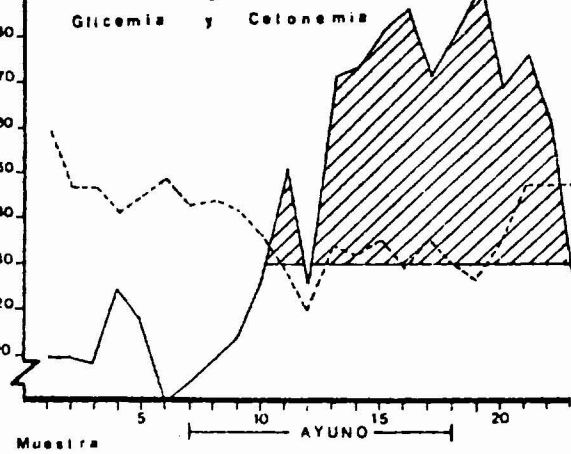
La determinación de los diferentes parámetros se efectuó mediante técnicas simples, evitando aquellas que exigían una metodología laboriosa o instrumental sofisticado. Por tal razón, y no por desconocer su importancia, no fueron dosificados los ácidos grasos volátiles, ácidos grasos no esterificados y cortisol (14) (24). La practicidad del test semicuantitativo de Rothera (7), determinó su empleo frente a técnicas de mayor precisión (12).

Durante las últimas etapas de la preñez, y en razón de las importantes demandas energéticas fetales, las ovejas poseerían valores de glicemia inferiores a sus similares no gestantes (10) (22). Algunas informaciones nacionales, sin embargo, aportan resultados contrarios, destacando la similitud entre ambos grupos (3). De cualquier forma ello no significa una idéntica capacidad para mantener la homeostasis energética. La presencia de cetonemia y cetonuria intermitente verificada en éste ensayo, evidencia desequilibrios subclínicos capaces de desencadenar la enfermedad bajo determinadas condiciones de stress (10) (13) (18). Esta diferente susceptibilidad quedó bien manifiesta desde el inicio de la experiencia, a consecuencia del transporte de los animales hacia la Facultad.

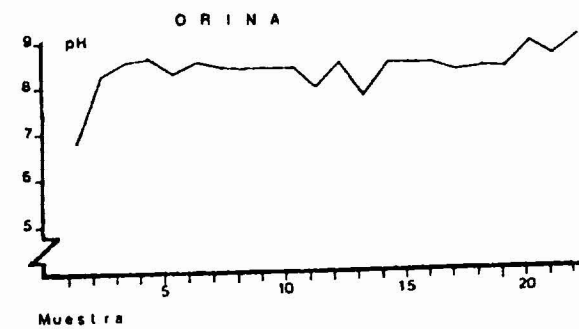
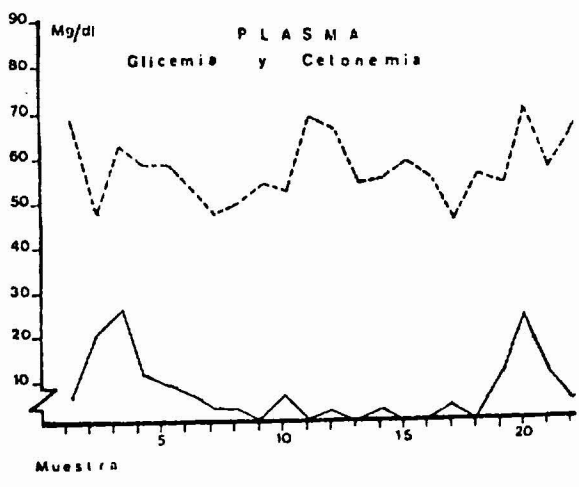
El brusco y persistente descenso de la glicemia verificado en la etapa de ayuno, constituyó la alteración metabólica primaria, tal como comprobó McClymont y Setchell (1955). En las ovejas vacías,



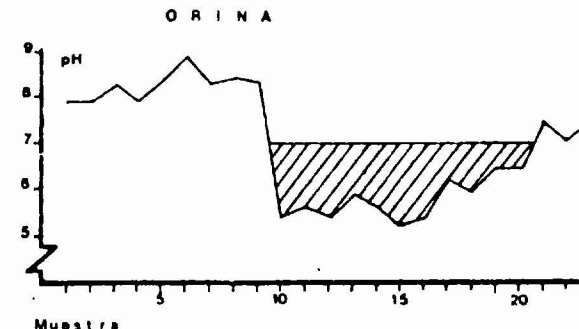
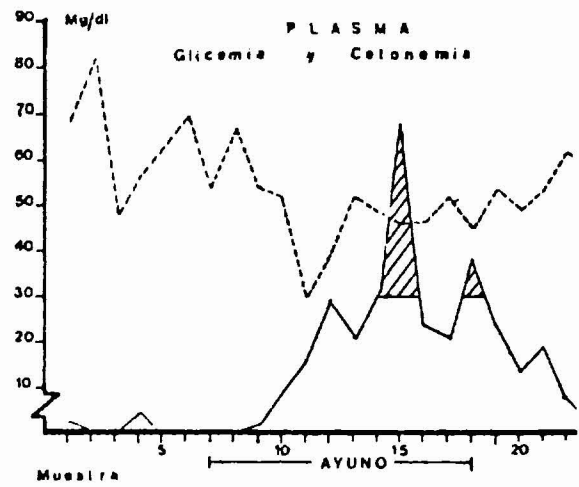
Graf. I: Valores de Glicemia (---), Cetonemia (—) y pH urinario, Grupo I.



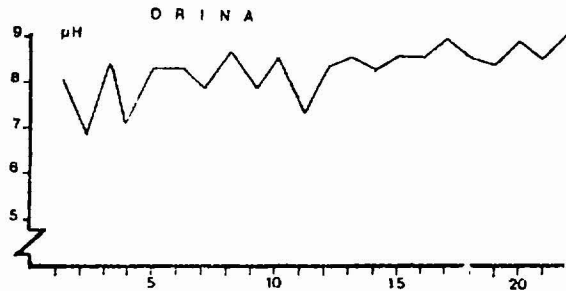
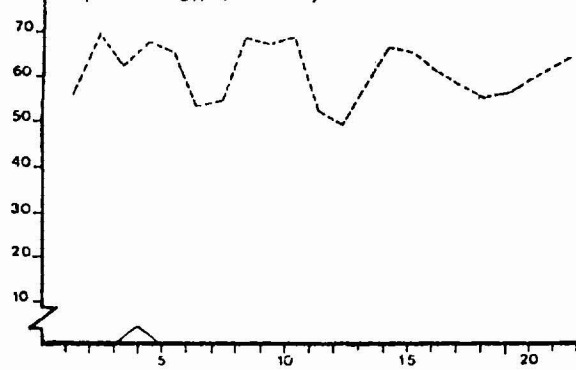
Graf. II: Valores de Glicemia (---), Cetonemia (—) y pH urinario, Grupo II.



Graf. III: Valores de Glicemia (---), Cetonemia (—) y pH urinario, correspondientes al Grupo III.



Graf. IV: Valores de Glicemia (---), Cetonemia (—) y pH urinario, correspondientes al Grupo IV.



Muestra

Graf. V: Valores de Glicemia (---), Cetonemia (—) y pH urinario, correspondientes al Grupo V.

La caída de la glicemia fue de menor entidad, manifestando luego una tendencia ascendente, lo que puede ser atribuido a una mayor eficacia de los mecanismos compensadores gluconeogénicos (5) (15) (16) (19) (20).

La cetonemia y cetonuria, instaladas luego de la hipoglicemia, deben ser consideradas manifestaciones secundarias del desequilibrio energético (7) (8) (17). Según Reid (1960a), la magnitud de la cetonemia inducida por ayuno depende del plano nutricional previo a que fueron sometidos los animales, influencia que no se reflejaría sobre la glicemia (20). Otros factores, como ser la acción de los glucocorticoides endógenos, también influirían sobre la cetonemia (14) (20) (21).

Del análisis de los resultados resulta que cetonemias superiores a 30 mg/dl y cetonurias mayores de 80 mg/dl, asociadas a glicemias inferiores a 30 mg/dl, constituyen un índice de grave alteración del metabolismo energético. Estos valores concuerdan, a pesar de la ausencia de unificación en las técnicas de determinación de los mismos, con los mencionados como límites por la mayoría de los investigadores (7) (15) (19) (20).

La acidificación de la orina, a consecuencia del ayuno, representa otro elemento de gran importancia, siempre que sea interpretado asociado a otras variables (7) (22).

Las correlaciones entre los parámetros estudiados evidenciaron amplias variaciones, por lo que se deduce que poseen una utilidad práctica relativa (19). Ya se ha mencionado la influencia del plano nutricional previo sobre la cetonemia (20). La cetonuria, por su parte, depende no sólo de la concentración de cuerpos cetónicos en sangre, sino también del grado de deshidratación orgánica, de la magnitud del compromiso renal y del desequilibrio electrolítico (7) (8) (17) (22). De ello se desprende que la magnitud del cuadro clínico no puede

ser aislado. Además, tal como sostiene McClymont & Setchell (1955), no existe ninguna constante bioquímica que permita diferenciar a la enfermedad de los efectos producidos por la subnutrición. No obstante, es posible utilizar ciertos valores límites como indicadores de enorme significación (7). Tal es el caso de los dos parámetros urinarios estudiados: cetonuria y pH, cuya utilidad en el diagnóstico precoz de la enfermedad debe ser enfatizada. En ovejas preñadas, un pH urinario próximo a 6 asociado a positividad del test de Rothera en dilución al octavo, indicaría trastorno energético grave. La orina así diluida permitiría descartar cetonurias de tipo secundario, capaces de inducir a errores interpretativos (11). La inducción propuesta es muy próxima a la postulada por otros autores (17) (23), estando directamente relacionada con la sensibilidad del método de determinación.

La alta eficacia del tratamiento en la normalización de los parámetros metabólicos estudiados, corrobora su utilidad en el tratamiento de la enfermedad (1) (2) (5) (18). El compuesto, caracterizado por resistir la actividad microbico-enzimática ruminal, luego de su absorción es transformada en glucosa y glucógeno (1). En condiciones prácticas el tratamiento puede presentar fallas, tal como lo han señalado numerosos investigadores y veterinarios de campo (4) (16) (22).

Frente a los fracasos terapéuticos no es posible ofrecer una respuesta única, pero varios elementos deberán ser tenidos en cuenta. El tratamiento puede resultar ineficaz en razón de la severidad del caso y de la duración de los signos (5). Las diversas complicaciones: acidosis, daño cerebral irreversible, insuficiencia renal, hipomagnesemia y deshidratación, no pueden ser solucionadas mediante el empleo exclusivo de compuestos energéticos (8) (16) (22). Por otra parte, Batch (1983), ha expresado que la hipocalcemia es más frecuente que la cetosis, pudiendo ambas presentarse de modo simultáneo. Las fallas terapéuticas constatadas "a campo", según éste autor, se deberían a que la hipocalcemia es erróneamente diagnosticada y tratada como toxemia de la preñez (4).

De lo expuesto se deduce la importancia práctica del diagnóstico precoz de la enfermedad, lo que permitirá una terapéutica racional y efectiva (12). Con tal finalidad es posible aconsejar la utilidad del examen de orina, que requiere disponer solamente de papel pH y polvo de Rothera.

#### AGRADECIMIENTOS

Los autores hacen constar su reconocimiento hacia las siguientes personas, sin cuya colaboración no hubiera sido posible realizar este ensayo: Dres. Roberto Vargas y Carlos Soto. Bachs.: Laura Chifflet, Matilde Cock, Pedro Collares, Alicia Colombo, Carlos Correa, Ramón Ibarra, Sergio Kmaid, Carlos López, Alvaro Núñez y Ricardo Silva.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ANDREWS, A.H. Effects of glucose and propylene glycol on pregnancy toxemia in ewes. *Vet. Rec.* 110(4):84-85, 1982.
2. BARAKAT, A.A. Field observations on ovine pregnancy toxemia. *Assist. Vet. Med. J.* 8:15-16:187, 1981.
3. BARROS, L.; KREMER, R.; GANZO, L. Perfiles metabólicos de ovinos en gestación. I. Proteínas y Energía. In *Jornadas Técnicas de la Facultad de Veterinaria*, 1ª, Montevideo, p. 71-72, 1983.

- mia and pregnancy ketosis of sheep. In World Veterinary Congress, 22<sup>o</sup>, Perth, Australia, 1983. Summaries p. 147.
5. BERGMAN, E.N. Glucose metabolism in ruminants as related to hypoglycaemia and ketosis. *Cornell Vet.* 63(3):341-382, 1973.
  6. BONINO, J.; SIENRA, R.; SORONDO, M.L. Toxemia de la preñez. In Jornadas Veterinarias de Ovinos, 3ras., Tacuarembó, 1981. p. 1-21.
  7. BONINO, J.; SIENRA, R.; MARTINO, P. Toxemia de preñez. I. Evaluación de diferentes parámetros metabólicos en ovejas gestantes en ovejas gestantes en condiciones de campo. *Veterinaria (Uruguay)* (en prensa).
  8. FORBES, T.J. & SINGLETON, A.G. Ovine pregnancy toxemia: a review. *Brit. Vet. J.* 120(2):52-68, 1964.
  9. FORD, E.J.H. Glucose utilization in spontaneous pregnancy toxemia of sheep. *Brit. Vet. J.* 121(3):139-144, 1965.
  10. HENDERSON, W.M. Metabolic disorders of cattle and sheep. *Vet Rec.* 88(6):164-168, 1971.
  11. HIBBIT, K.G. & BAIRD, G.D. An induced ketosis and its role in the study of primary spontaneous bovine acetonemia. *Vet. Rec.* 81(20):511-517, 1967.
  12. KRONFELD, D.S. Plasma non-esterified fatty acid concentrations in the dairy cow: responses to nutritional and hormonal stimuli, and significance in ketosis. *Vet. Rec.* 77(2):30-35, 1965.
  13. KRONFELD, D.S. Ketosis in pregnant sheep and lactating cows. A review. *Austr. Vet. J.* 48(12):680-687, 1972.
  14. LINDNER, H.R. Blood cortisol in the sheep: normal concentration and changes in ketosis of pregnancy. *Nature* 4699 suppl. 21(184):1645-1646, 1959.
  15. McClymont, G.L. & Setchell, B.P. Ovine pregnancy toxemia. *Austr. Vet. J.* 31(3):53-68, 1955
  - pregnancy toxemia. III. Further evidence of the correlation of depth of hypoglycaemia and induction of symptoms. *Austr. Vet. J.* 32(2):22-25, 1956.
  17. MICHAUX, J.M.; FONDEUR, S.; ROMDANE, M. N.; MOUTHON, G. Les troubles du métabolisme des corps cétoniques chez les mammifères domestiques. *Réc Méd. Vet.* 157(6):471-478, 1981.
  18. PERDOMO, R.; JACKSON, H.D.; SCHICKENDANTZ, A.; MUNIZ, M.M. Estudio comparativo de glicerol, glucosa e hidrolizado de proteínas en el tratamiento de toxemia de gestación en ovejas. *Rev. Inv. Agrop. (INTA)* 6(3):33-46, 1969.
  19. REID, R.L. & HOGAN, J.P. Studies on the carbohydrate metabolism of sheep. VIII. Hypoglycaemia and hyperketonaemia in undernourished and fasted pregnant ewes. *Austr. J. Agric. Res.* 10(1):81-98, 1959.
  20. REID, R. L. Studies on the carbohydrate metabolism of sheep. X. Further studies on hypoglycaemia and hyperketonaemia in undernourished pregnant ewes and in ewes with pregnancy toxemia. *Austr. J. Agric. Res.* 11(3):346-363, 1960a.
  21. REID, R.L. Studies on the carbohydrate metabolism of sheep. XI. The role of the adrenals in ovine pregnancy toxemia. *Austr. J. Agric. Res.* 11(3):364-382, 1960b.
  22. REID, R.L. The physiopathology of undernourishment in pregnant sheep, with particular reference to pregnancy toxemia. *Adv. Vet. Sci.* 12:163-238, 1968.
  23. ROSEMBERGER, G. Enfermedades de los Bovinos. Buenos Aires, Hemisferio Sur, 1983. 2v.
  24. VAN DER WALT, J.G.; HUNTER, G.; PROCOS, J. A rapid quantitative colorimetric determination of blood acetone applied to the assessment of ketosis in fasted pregnant ewes. *Onderstepoort J. Res.* 48:15-18, 1981.