



**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
CARRERA MEDICINA VETERINARIA
SEDE SANTIAGO**

**EVALUACIÓN DEL POTENCIAL USO DE LA CAFEÍNA EN LECHONES
CON CUADRO DE ASFIXIA E HIPOXIA NEONATAL**

Memoria de título para optar al título de Médico Veterinario

Profesor Patrocinante: Dr. Miguel Angel Saavedra Mesa
Estudiante: Maribel Alejandra Álvarez González

Santiago, 2025

® Maribel Álvarez González, Miguel Angel Saavedra Mesa

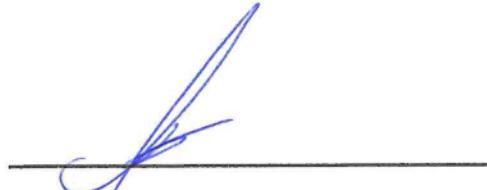
Queda prohibida la reproducción parcial o total de esta obra en cualquier forma, medio o procedimiento sin permiso por escrito del o los autores.

Santiago, Chile

2025

HOJA DE CALIFICACIÓN MEMORIA DE TÍTULO

En Santiago de Chile, el 15 de Julio, del año 2025, los abajo firmantes, dejan constancia que el (la) estudiante Maribel Álvarez González de la carrera o programa de Medicina Veterinaria, ha aprobado la tesis para optar al título o grado académico de Medico(a) Veterinario(a) con una nota de 65.



Profesor evaluador

Miguel Saavedra Mesa



Profesor evaluador

Claudia Yefi Rubio



Profesor evaluador

Ana Herrera Angulo

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a la memoria de mi querida mascota Princesa. Aunque compartimos solo dos breves años de vida, su presencia me entregó la fuerza y el propósito necesarios para alcanzar esta etapa. Su partida marcó profundamente mi camino y me impulsó a luchar con convicción para que ningún otro animal tenga que atravesar lo que ella vivió.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente a mi familia, pareja y amigos, quienes me acompañaron de forma incondicional a lo largo de todo este proceso académico, brindándome su apoyo, comprensión y aliento en cada etapa. Deseo expresar un especial agradecimiento a mi tutor, Dr. Miguel Angel Saavedra Mesa, por su constante guía, disposición y compromiso durante el desarrollo de esta memoria de título. Su acompañamiento fue fundamental para llevar este trabajo a buen término. Asimismo, extiendo mi más sincero agradecimiento al Dr. Rodrigo Maass Peña, quien ha sido una figura clave desde los inicios de mi formación académica. Su presencia constante desde el primer año de carrera, su cercanía y su inquebrantable confianza en mi potencial como futura médica veterinaria marcaron profundamente mi trayectoria. A pesar de que hoy ya no se encuentra como docente en la institución, su influencia sigue presente, sus enseñanzas y apoyo inicial fueron fundamentales para creer en mí y en el camino que elegí.

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN	8
ABSTRACT	9
1. INTRODUCCIÓN	10
2. OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo general	14
2.2 Objetivos específicos	14
3. MATERIAL Y MÉTODOS	15
3.1 OBTENCIÓN Y SELECCIÓN DE MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	15
3.1.1 Criterios de búsqueda	15
3.1.2 Criterios de inclusión	17
3.1.3 Criterios de exclusión	17
3.2 PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN	17
4. RESULTADOS	20
4.1 Termorregulación	24
4.2 Tasa de crecimiento y peso corporal	28
4.3 Parámetros respiratorios	33
4.4 Lactato	35
4.5 pH sanguíneo	38
4.6 Glucosa	41
4.7 Colesterol y triglicéridos	44
4.8 Vitalidad neonatal	46
5. DISCUSIÓN	49
6. CONCLUSIONES	57
7. REFERENCIAS	59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de artículos seleccionados para la memoria de título según los criterios de inclusión y exclusión. Se indica su autor, título, año, objetivo y metodología utilizada.	20
Tabla 2. Resumen de los Efectos de la Cafeína en la Termorregulación de cerdos con cuadros de asfixia o hipoxia neonatal.	25
Tabla 3. Resumen de los Efectos de la Cafeína en el crecimiento y peso corporal de cerdos con cuadros de asfixia o hipoxia neonatal.	29
Tabla 4. Resumen de los Efectos de la Cafeína en los parámetros respiratorios de cerdos con cuadros de asfixia o hipoxia neonatal.	33
Tabla 5. Resumen de los Efectos de la Cafeína en el lactato de cerdos con cuadros de asfixia o hipoxia neonatal.	36
Tabla 6. Resumen de los Efectos de la Cafeína en el pH de cerdos con cuadros de asfixia o hipoxia neonatal	38
Tabla 7. Resumen de los Efectos de la Cafeína en la glucosa de cerdos con cuadros de asfixia o hipoxia neonatal.	41
Tabla 8. Resumen de los Efectos de la Cafeína en el colesterol y triglicéridos de cerdos con cuadros de asfixia o hipoxia neonatal.	44
Tabla 9. Resumen de los Efectos de la Cafeína en la vitalidad de cerdos con cuadros de asfixia o hipoxia neonatal.	46

RESUMEN

Esta memoria de título exploró el uso potencial de la cafeína y sus derivados en el tratamiento de cuadros de asfixia e hipoxia neonatal en lechones, condiciones que contribuyen significativamente a la mortalidad no infecciosa en las primeras horas de vida. A través de una revisión bibliográfica de nueve estudios experimentales, se describieron los efectos fisiológicos, metabólicos y terapéuticos de estos compuestos sobre parámetros críticos como termorregulación, crecimiento y peso corporal, parámetros respiratorios, lactato, pH sanguíneo, glucosa, colesterol y triglicéridos, y vitalidad neonatal. En las distintas investigaciones se observaron mejoras en los parámetros respiratorios, reducción de lactato y aumento en la vitalidad. También se registraron efectos positivos en la termorregulación a ciertas dosis. Sin embargo, los resultados en crecimiento y metabolismo energético fueron variables, dependiendo del peso al nacimiento y la dosis administrada. Se concluye que la cafeína podría ser un buen candidato para el manejo de la hipoxia neonatal porcina, aunque faltan estudios experimentales que respalden su uso clínico.

Palabras claves: cafeína, lechones, asfixia, hipoxia, vitalidad neonatal.

ABSTRACT

This thesis explored the potential use of caffeine and its derivatives in the treatment of neonatal asphyxia and hypoxia in piglets, conditions that significantly contribute to non-infectious mortality in the first hours of life. Through a literature review of nine experimental studies, the physiological, metabolic, and therapeutic effects of these compounds were described on critical parameters such as thermoregulation, growth and body weight, respiratory parameters, lactate, blood pH, glucose, cholesterol and triglycerides, and neonatal vitality. Improvements in respiratory parameters, reductions in lactate levels, and increased vitality were observed across the various studies. Positive effects on thermoregulation were also reported at certain doses. However, results related to growth and energy metabolism varied depending on birth weight and the administered dose. It is concluded that caffeine could be a promising candidate for the management of neonatal hypoxia in piglets, although further experimental studies are needed to support its clinical use.

Keywords: caffeine, piglets, asphyxia, hypoxia, neonatal vitality.

1. INTRODUCCIÓN

La producción porcina a nivel mundial ha experimentado un aumento considerable debido al aumento de consumo de carnes, lo que ha significado remplazar sistemas tradicionales por sistemas de producción más intensivos, los cuales han generado impactos negativos en el medio ambiente, el bienestar animal y la salud de los animales. En producción porcina es de gran preocupación los altos índices de mortalidad no infecciosa neonatal en lechones. A nivel mundial se encuentran entre el 15 y 70% dentro de las primeras 72 horas de vida (Caldara et al., 2014; Weary et al., 1996). Sin embargo, en Chile el Servicio Agrícola y Ganadero (SAG) no realiza seguimiento de las causas de muerte no infecciosas, por lo tanto, no existen datos de planteles chilenos.

En estados unidos, de acuerdo con lo informado por Villancourt et al (1990), las principales causas de mortalidad son aplastamiento (33.8%), disminución en la vitalidad (29.7%), diarrea (12.2%), infección (8.1%), deformidades (5.5%) y otros (10.7%). En Japón, Koketsu et al (2006) indica que el aplastamiento y la disminución en la vitalidad son las principales causas de mortalidad pre-destete en lechones.

La mortalidad en lechones puede estar influenciada por una variedad de factores relacionados con el propio lechón, la madre y el entorno. Entre los factores del lechón se destacan el bajo peso al nacimiento, la baja vitalidad y el sexo (Muns et al, 2016). En cuanto a los factores maternos, influyen aspectos como la calidad del calostro, el número de partos, el estrés y el estado nutricional de la cerda (Muns et al, 2016). Por último, entre los factores ambientales se encuentran la estación del año, la temperatura, el tamaño de la camada y las prácticas de manejo (Muns et al, 2016). Además, Jovic et al (2016), indica que existen otros factores relevantes, como la inmadurez fisiológica e inmunológica al nacimiento, la restricción del crecimiento intrauterino debido a los manejos genéticos y a la alta prolificidad de las cerdas, además de los partos con complicaciones, como por ejemplo una disminución del suministro de sangre materna al feto, inadecuadas

contracciones uterinas, la ruptura del cordón umbilical y el consumo de meconio por los lechones, esta última con una tasa de incidencia entre 12,78 y 75,3% (Jović et al., 2016). Todas estas complicaciones llevarían a un cuadro de asfixia e hipoxia neonatal, que es la principal causa de muerte no infecciosa en lechones dentro de los 3 primeros días de vida. Esta alteración genera una disminución en el score de vitalidad y en la función cardiorrespiratoria, generando alteraciones fisiometabólicas, además de representar pérdidas económicas considerables e impactar en el bienestar animal (Baxter et al., 2011; Muns et al., 2016).

En especies políticas, como los porcinos, los fetos que nacen al final de la camada tienen una mayor predisposición a sufrir asfixia seguida de hipoxia neonatal. Esto se debe a la reducción en la disponibilidad de oxígeno durante el parto, lo que aumenta el riesgo de rupturas u oclusiones en el cordón umbilical (Randall, 1972a-b; English y Wilkinson, 1982; Orozco et al., 2008). Se ha determinado que alrededor del 90% de los lechones nacidos muertos presenta evidencia de alteraciones en el cordón umbilical (Van Dijk et al., 2008). A pesar de ser un cuadro que se presenta con regularidad en los planteles porcinos, no existe un tratamiento definido ni un medicamento en específico para esta especie que sea eficaz en el manejo de las complicaciones asociadas al parto.

En seres humanos, la apnea del prematuro es un cuadro que se presenta de manera regular, con una incidencia del 70% en recién nacidos menores a las 34 semanas de vida, existiendo una correlación negativa entre la edad gestacional y la probabilidad de desarrollar el cuadro (Solari, 2013). Para su tratamiento se utilizan diversos fármacos, entre ellos la cafeína, que genera variados efectos positivos en distintos sistemas de los infantes, entre los que encontramos: disminución de la displasia pulmonar, estimulación de los centros respiratorios, aumento de la ventilación por minuto, disminución del umbral hasta la hipercapnia, aumento de la respuesta a la hipercapnia, incremento del tono del músculo esquelético, descenso de la fatiga del diafragma, aumento del metabolismo y elevación del consumo de oxígeno (Solari, 2013; AEP, 2021).

La cafeína (1,3,7-trimetilxantina) es un alcaloide natural y un antagonista competitivo de los receptores de adenosina (Cuartas-Agudelo, 2024). Se metaboliza en hígado por desmetilación a dimetilxantano, generando metabolitos primarios como paraxantina, teobromina y teofilina, que luego se acetilan para completar su metabolización y excreción renal. En el caso de los individuos prematuros la cafeína utiliza principalmente la vía de desmetilación N-7 a través del citocromo P450, con contribuciones de la familia de enzimas CYP2C (Al-Alaiyan et al., 2001), siendo esta reacción catalizada de forma inespecífica por las enzimas CYP1A2, CYP2C8/9 y CYP3A4 (Kot, 2008). La velocidad de metabolización de estos compuestos varía según factores genéticos, con un rango promedio de entre 2 y 12 horas. Su vida media oscila entre 4 y 6 horas, aunque puede verse influenciada por factores como el consumo de tabaco, enfermedades hepáticas y el embarazo. La cafeína actúa como un antagonista de los receptores de adenosina, bloqueando de forma no selectiva sus receptores e inhibiendo las acciones presinápticas de la adenosina, que normalmente limita la liberación de neurotransmisores como acetilcolina, norepinefrina, dopamina, ácido gamma aminobutírico y serotonina. Además, la cafeína disminuye el disparo espontáneo de las neuronas en diversas áreas del cerebro, lo que provoca sedación y una actividad anticonvulsiva (Fredholm, 1985).

A nivel fisiológico, la adenosina es un neurotransmisor residuo del metabolismo del ATP que regula, a través de sus receptores, la producción de adenosín monofosfato cíclico (AMPc). Además, la adenosina es el neurotransmisor responsable de los efectos indeseables en los neonatos al nacimiento, jugando un papel importante en la depresión ventilatoria posnatal, además del aumento en la permeabilidad vascular y riesgos de edema, pudiendo causar daño tisular (Zappettini & Bernard, 2017).

En Chile, el Servicio Agrícola Ganadero (SAG) no posee registros de fármacos analépticos respiratorios o estimuladores neonatales en porcinos, existiendo solo un registro del principio activo Doxapram o por su nombre comercial Viviram-V ®, utilizado en caninos, felinos y equinos. En base a esto, no existiría un tratamiento para la hipoxia neonatal en porcinos (SAG, 2024). Por otro lado, el Instituto de Salud Pública (ISP) posee

diversos registros para la utilización de fármacos derivados de la cafeína para distintos usos, incluyendo el tratamiento de la apnea del niño prematuro (ISPCH, 2023).

Algunos estudios de eficacia y seguridad de la cafeína en humanos aseguran que la cafeína disminuye la incidencia de taquicardia, la intolerancia al alimento y efectos adversos, en comparación con otros fármacos (Miao et al., 2022).

El propósito de esta memoria de título es explorar, a través de una revisión bibliográfica, los avances en el uso de fármacos derivados de la cafeína como una opción en el manejo de la hipoxia neonatal en lechones. Se busca resaltar su impacto potencial en la mejora de la vitalidad neonatal y su relevancia en la reducción de la mortalidad neonatal en la producción porcina.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Describir los efectos fisiológicos, metabólicos y terapéuticos de fármacos derivados de la cafeína para su potencial uso en el manejo en cuadros de asfixia e hipoxia neonatal en lechones.

2.2 Objetivos específicos

- Describir y analizar los efectos fisiológicos de fármacos derivados de la cafeína en la respiración, variables fisiometabólicas y termorregulación en lechones con cuadros de asfixia e hipoxia neonatal.
- Describir la relación dosis-efecto de fármacos derivados de la cafeína en las condiciones fisiológicas de lechones con cuadros de asfixia e hipoxia neonatal.
- Interpretar los efectos de los fármacos derivados de la cafeína sobre la vitalidad neonatal en lechones.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La siguiente investigación descriptiva se basó en material bibliográfico obtenido a partir de artículos científicos consultadas en diversas bases de dato y metabuscadores. La selección del material se basó en la revisión de títulos, resúmenes y palabras claves que estuvieran relacionadas con el uso de fármacos derivados de la cafeína como parte del tratamiento de la asfixia e hipoxia neonatal en lechones.

3.1 OBTENCIÓN Y SELECCIÓN DE MATERIAL BIBLIOGRÁFICO

La búsqueda de material bibliográfico se realizó a través de los recursos electrónicos disponibles en la biblioteca de la Universidad San Sebastián, específicamente en las bases de datos tales como WOS, Medline, Science Direct, EBSCO, Elsevier, Dialnet, Metabuscador PUBMED y motores de búsqueda como Google Académico.

3.1.1 Criterios de búsqueda

Para la búsqueda de material bibliográfico se establecieron criterios específicos en base a los objetivos de la memoria de título, considerando tres categorías: sujeto de estudio, cuadro clínico y parámetros a evaluar, y farmacología. Los términos de búsqueda fueron ingresados tanto en inglés como en español en cada una de las plataformas consultadas.

Sujeto de estudio: se seleccionaron investigaciones relacionadas con la etapa de vida del lechón, incluyéndose términos como:

- Piglet
- Pig
- Lechones
- Neonatos
- Humanos

Cuadro clínico y parámetros a evaluar: se seleccionaron investigaciones en contexto intra-parto y postparto, evaluando intervenciones farmacológicas y su impacto, se incluirán términos como:

- Apnea
- Asfixia
- Hipoxia
- Intraparto
- Postparto
- Vitalidad
- Mortalidad
- Termorregulación
- Glucosa
- Lactato
- Tasa de crecimiento
- Peso corporal
- Vitalidad
- pO_2 y pCO_2
- pH
- Termorregulación
- Colesterol y triglicéridos

Farmacología: se seleccionaron investigaciones que hayan utilizado compuestos derivados de la cafeína y su interacción con la adenosina, incluyéndose términos como:

- Cafeína
- Metilxantinas
- Adenosina
- Farmacocinética
- Farmacodinamia
- Metabolismo

Los términos fueron utilizados por sí solos y en combinaciones empleando operadores booleanos, incluyendo combinaciones entre las distintas categorías, como por ejemplo “piglet cafeína”, “hipoxia lechones”, “termorregulaciónlechones”, entre otros. Se realizó una revisión de los artículos en base a los títulos, autores y resúmenes relevantes para

la temática. Además, se seleccionaron artículos en distintos idiomas, sin tomar en cuenta el año en que fueron publicados

3.1.2 Criterios de inclusión

Se incluyeron artículos científicos cuya temática estuviera relacionada con la utilización de fármacos derivados de la cafeína como parte del tratamiento al cuadro de asfixia e hipoxia neonatal en lechones. Además, incluyeron revisiones y estudios con respecto a la eficacia y seguridad de la cafeína. Todos los artículos científicos fueron extraídos de fuentes verificadas y de alta confianza.

3.1.3 Criterios de exclusión

Se excluyó información de publicaciones que utilizaran fármacos derivados de la cafeína como tratamiento para otros cuadros u enfermedades, investigaciones que utilizaran otros modelos de estudios diferentes al de esta memoria de título, o que la mortalidad neonatal estuviera relacionada a causas infecciosas. Además, se excluyeron los artículos científicos que provengan de fuentes no confiables o no indexadas.

3.2 PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Para la elaboración de la memoria de título se empleó un método descriptivo para la confección de una revisión bibliográfica tradicional. Los resultados se presentaron en función de las variables analizadas, detallando las diferencias y relaciones entre ellas. Las variables consideradas son:

3.2.1 Termorregulación

Se describió la capacidad de los lechones para mantener la temperatura corporal, generando tablas para analizar las diferencias entre los grupos en el periodo neonatal. Su evaluación es crucial debido a la baja capacidad de conservación de la temperatura y a la baja cantidad de tejido adiposo, volviéndose vulnerables a la hipotermia (Jarratt et al., 2023).

3.2.2 Tasa de crecimiento y peso corporal

Los valores de tasa de crecimiento y peso corporal fueron presentados en tablas para el análisis de los datos, incluyendo una descripción de la ganancia o pérdida de peso y destacando diferencias entre grupos con sobre peso o bajo peso al nacimiento. Estos parámetros son indicadores de viabilidad, desarrollo y salud neonatal, especialmente en período pre-destete de los lechones; permitiendo identificar lechones bajo peso al nacimiento o con dificultades la termorregulación (Jarrat et al., 2023).

3.2.3 Parámetros respiratorios

Se describieron concentraciones de presión parcial de oxígeno (pO_2) y de dióxido de carbono (pCO_2), en donde se presentó los resultados en tablas para su análisis y comparación. Los cuadros hipóxicos pueden causar alteraciones metabólicas severas que afectan la capacidad respiratoria, lo que resulta en una menor oxigenación tisular y, en consecuencia, un impacto negativo en la vitalidad neonatal (Orozco et al., 2012).

3.2.4 Lactato

Se describieron concentraciones de lactato en sangre, identificando valores característicos asociados al cuadro de asfixia e hipoxia neonatal. Además, se destacaron tendencias de valores asociados al estrés metabólico o hipoxia. El lactato es un marcador del metabolismo anaeróbico y del cuadro hipóxico, permitiendo evaluar la viabilidad del lechón y su capacidad de recuperación tras el parto. Los niveles elevados de lactato están asociados con mayor estrés fisiológico y riesgo de mortalidad (Orozco et al., 2010).

3.2.5 Valores de pH

Los valores de pH fueron presentados en tablas, observando patrones o indicadores en el desequilibrio ácido base. En casos de hipoxia, un pH sanguíneo reducido puede indicar acidosis fetal, lo cual se asocia con una disminución en la vitalidad de los lechones, afectando su supervivencia en las primeras horas de vida (Randall, 1971).

3.2.6 Glucosa

Se describieron concentraciones de glucosa en sangre entre distintos grupos de acuerdo con el tratamiento (salina, 30mg cafeína, 300mg glucosa, 30mg cafeína y 300mg glucosa), los valores fueron presentados en tablas, permitiendo observar las variaciones en el periodo neonatal. Se ha descrito que los lechones nacidos con baja vitalidad presentan menor concentraciones de glicógeno, resultando en una disminución de la concentración de glucosa en sangre (Vanden Hole et al., 2019).

3.2.7 Colesterol y triglicéridos

Se describieron los valores de colesterol y triglicéridos en tablas por grupos de acuerdo con su score de vitalidad y el tratamiento recibido (placebo o cafeína), incluyendo patrones asociados al metabolismo lipídico en la etapa neonatal. Debido a las alteraciones metabólicas causadas por el cuadro de hipoxia, se alteran las concentraciones de colesterol y triglicéridos afectando la producción de energía necesaria para la termorregulación y alimentación (Orozco et al., 2010).

3.2.8 Vitalidad

La vitalidad se describe como la vivacidad o vigor que presentan los neonatos durante las primeras horas del postparto (Farmer, 2020). Esta se describió a través de indicadores subjetivos, como actividad motora, reflejo de succión e interacción con el medio, los cuales en distintos estudios son traducidos en un score de vitalidad. Se evaluó el impacto de los fármacos derivados de la cafeína en la vitalidad neonatal de los lechones con cuadros de asfixia e hipoxia (Fraser, 1990; Tuchscherer et al., 2000).

4. RESULTADOS

A partir de los criterios de búsqueda establecidos, se identificaron en total 41 publicaciones que hablaban acerca de los efectos de la administración de la cafeína. De estas publicaciones, se seleccionaron 9 que cumplieron con los criterios de inclusión incluyéndose investigaciones científicas experimentales cuya temática estuviera relacionada con la utilización de fármacos derivados de la cafeína como parte del tratamiento al cuadro de asfixia e hipoxia neonatal en lechones.

En la Tabla 1 se presentaron las 9 publicaciones seleccionadas, con su autor principal, el título, año de publicación, el objetivo de la investigación y la metodología utilizada.

Dentro de los principales beneficios asociados al uso de la cafeína y sus derivados en estas investigaciones se encuentran: una mayor capacidad de termorregulación, aumento del peso y crecimiento, normalización de parámetros respiratorios, los niveles de lactato y pH. Por otro lado, se encontraron efectos negativos asociados a la administración de la cafeína en lechones de bajo peso al nacimiento, además de que se ha planteado que podría inhibir la síntesis de colesterol en las células gliales, pudiendo generar secuelas y deterioro del desarrollo neuronal.

Tabla 1. Resumen de artículos seleccionados para la memoria de título según los criterios de inclusión y exclusión. Se indica su autor, título, año, objetivo y metodología utilizada.

Autor	Titulo	Año	Objetivo	Metodología
H.M. Cunningham	Effect of caffeine on nitrogen retention, carcass composition, fat mobilization and the oxidation of c-labeled body fat in pigs	1986	Determinar si la cafeína reduciría la deposición de grasa y aumentaría la retención de nitrógeno en cerdos en crecimiento	Se seleccionaron 8 cerdas Yorkshire, en donde como primer experimento se les entregó una dieta por grupo, en el grupo control se recibió dieta con cafeína y en el grupo tratado se mezcló la dieta con 1.5mg/kg de cafeína. En el segundo experimento se utilizaron 10 lechones destetados (5 hembras y 5 machos castrados) para medir el efecto de la cafeína en la tasa de crecimiento y la composición de la canal; dando 1.5g de cafeína por cada kilo de alimento con 16% de

			proteína. En el tercer experimento se realizó con el fin de determinar la dosis que pudiera tener un efecto mayor en la tasa de crecimiento y en la composición de la canal, se seleccionaron 4 cerdas y 8 machos castrados, separándolos en triadas y cada cerdo de la triada recibió 0 mg/kg, 1.5 mg/kg o 3.0 mg/kg. En el cuarto experimento se seleccionaron 3 cerdos de 60 kg a los cuales se les administro C-Palmidato
Dearlove, B., Kind, K., Gatford, K., Van Wettere, V.	Oral caffeine administered during late gestation increases length and temperature in naturally farrowing sows	2018	Evaluar los efectos de la suplementación PO con cafeína iniciada 3 días preparto hasta el parto
			Se incluyeron 64 cerdas Ladrance White separadas en grupos con cafeína iniciada 3 días preparto hasta el parto
Jarratt, J., James, S., Kirkwood, R., Nowland, T.	Effects of Caffeine and Glucose Supplementation at Birth on Piglet Pre-Weaning Growth, Thermoregulation, and Survival	2023	Determinar si la suplementación con cafeína y/o glucosa en lechones al nacimiento es beneficiosa en la vitalidad, crecimiento, capacidad termorreguladora y supervivencia.
			Se incluyeron 398 lechones identificados y separados en 4 grupos dependiendo del tratamiento a recibir, SAL (6mL solución salina a 101 individuos), CAFF (6mL solución salina con 30 mg cafeína a 98 individuos), GLUC (6mL solución salina con 300 mg glucosa a 101 individuos), GLUC/CAFF (6mL solución salina con 30 mg cafeína y 300 mg glucosa a 98 individuos).
Nowland, T., Kind, K., Hebart, M., Van Wettere, W.	Caffeine supplementation at birth, but not 8 to 12 h post-birth, increased 24 h pre-weaning mortality in piglets	2019	Determinar el efecto del tratamiento con cafeína en lechones durante las primeras horas de vida sobre su supervivencia, viabilidad y aumento de peso
			Se incluyeron 45 Large White x Ladrance cerdas, naciendo 465 lechones y separándolos en 4 grupos dependiendo del tratamiento a recibir, CAFF (cafeína al nacimiento), CON (solución salina al nacimiento), CAFF 8 (Cafeína 8-12h de peso)

				postparto), CON 8 (solución salina 8-12h postparto)
Orozco- Gregorio, H., Bonilla-Jaime, H., Mota- Rojas, D., Trujillo- Ortega, M., Roldan- Santiago, P., Martínez- Rodríguez, R., Borderas- Tordesillas, F., Flores- Peinado, D., Mora-Medina, P., Ramírez- Necoechea, R.	Effects of subcutaneous administration of caffeine on the physiometabolic profile of low-birthweight neonate piglets	2012	Evaluar si la administración de cafeína, en lechones LW con cuadros de asfixia intraparto, mejora el perfil metabólico	Se incluyeron 240 lechones Yorkshire-Ladrance con signos de asfixia intraparto (score vitalidad ≤ 5). Se asignaron 120 al grupo LW ($\leq 1000g$) y 120 al grupo HW ($\geq 1100g$), en donde cada grupo fue subdividido en 2, el primero recibió 35mg de cafeína (0.35mL) y el segundo recibió el placebo (solución fisiológica).
Orozco- Gregorio, H., Mota-Rojas, D., Bonilla- Jaime, H., Trujillo- Ortega, M., Becerril- Herrera, M., Hernández- González, R., Villanueva- García, D. ¹	Effects of administration of caffeine on metabolic variables in neonatal pigs with peripartum asphyxia	2010	Determinar los efectos de 2 dosis de cafeína sobre las variables metabólicas en lechones con asfixia periparto	Se seleccionaron 180 lechones Yorkshire-Ladrance, los cuales fueron clasificados en dos principales grupos: P ($\geq 8, 90$ individuos) y F ($\leq 5, 90$ individuos), en base a los score de vitalidad. En casa grupo se generaron 3 subgrupos a los cuales se les administró uno de los siguientes tratamientos: una capsula de gelatina vacía, una capsula de gelatina con 20mg de cafeína y una capsula de gelatina con 35mg de cafeína.
Sánchez- Salcedo, J., Orozco- Gregorio, H., González- Lozano, M.,	Caffeine administered to pregnant sows improves piglet vitality, gas exchange and body weight gain	2019	Evaluar un nuevo protocolo terapéutico basado en la administración subcutánea	Se seleccionaron 180 lechones nacidos de 20 cerdas Yorkshire-Ladrance. Las cerdas fueron divididas de manera aleatoria en dos grupos, Control (NaCl 0.9%) y Cafeína 210 mg/kg SID.

¹ No se informa p valué

Roldán- Santiago, P., González- Hernández, M., Ballesteros- Rodea, G., Bonilla-Jaime, H.	cafeína a cerdas gestantes
Superchi, P., Effects of oral caffeine administration to sows with induced parturition on hypoxia in piglets E., Beretti, V., Sabbioni, A.	Verificar si la cafeína administrada PO a cerdas 1 día preparto puede afectar las respuestas de los lechones, contraarrestando los efectos de la hipoxia neonatal
Villanueva- Caffeine Administration in Piglets with Low Birthweight and Low Vitality Scores, and Its Effect on Physiological Variables in Blood Ávalos, I., Profile, Acid-Base Balance, Gas Exchange, and Infrared Thermal Response Casas- Alvarado, A., Lezama- García, K., Domínguez- Oliva, A., Rodríguez- González, D., Marcat-Rius, M.	Se seleccionaron 18 hembras Large White – Ladrance, se asignaron de manera aleatoria en dos grupos, C (control) y T (tratamiento 27mg/kg de cafeína mezclada con 200g de pienso una vez al día)
	Evaluando el efecto de tres dosis diferentes de cafeína administradas vía oral a 480 lechones recién nados con bajo peso al nacimiento y baja vitalidad.

Los 9 estudios seleccionados utilizaron distintas metodologías para la investigación de los efectos de la cafeína en lechones, siendo en su totalidad investigaciones

experimentales. En cuanto a la vía de administración de los fármacos, la suplementación oral (PO) fue la más frecuente, empleada en 5 de los estudios (55%), mientras que la administración subcutánea se utilizó en 2 estudios (22%). Las investigaciones se centraron tanto en la administración de cafeína en cerdas durante la gestación tardía (44.4%) como, predominantemente, en lechones (55.5%), pudiendo variar entre 180 y 4456 sujetos de estudio. Los parámetros evaluados abarcaron un amplio espectro de variables fisiológicas y metabólicas, incluyendo la termorregulación, el crecimiento, la vitalidad y los parámetros sanguíneos.

Una vez revisados los principales antecedentes disponibles en estos artículos, se clasificaron los resultados según los parámetros fisiológicos y metabólicos relevantes para la adaptación neonatal, tales como glucosa, lactato, tasa de crecimiento, peso corporal, vitalidad, parámetros respiratorios, pH sanguíneo, termorregulación, colesterol y triglicéridos.

Cada uno de estos parámetros fueron analizados de manera individual para determinar el efecto de la suplementación o administración con cafeína en lechones neonatales sometidos a condiciones de asfixia e hipoxia.

A continuación, se presentan los resultados organizados en tablas específicas para cada variable, con el objetivo de describir de forma detallada los cambios observados y su posible relevancia fisiológica en lechones.

4.1 Termorregulación

Como parte de la revisión bibliográfica, se recopiló información de estudios científicos que evaluaron el efecto de la administración o suplementación con cafeína en lechones, centrándose específicamente en los cambios en la temperatura corporal.

En la tabla 2 se resumen algunos de los principales estudios encontrados, especificando los autores, año de publicación y los resultados más relevantes relacionados con las variaciones en la temperatura corporal tras la administración de cafeína.

Tabla 2. Resumen de los Efectos de la Cafeína en la Termorregulación de cerdos con cuadros de asfixia o hipoxia neonatal.

Fármaco	Dosis	Estudio	Autor	Resultado
Cafeína	18-28 mg/kg SID	Oral caffeine administered during late gestation increases gestation length and piglet temperature in naturally farrowing sows	Dearlove et al., 2018 ²	Los lechones de las cerdas tratadas con cafeína tuvieron temperaturas rectales más altas 3 horas después del nacimiento que los lechones del grupo CON (CON: 37.6 ± 0.2 °C, CAF: 38.0 ± 0.2 °C, $p<0.05$).
Cafeína, glucosa	Solución salina, 300 mg glucosa, 30 mg cafeína o glucosa (300 mg) mezclada con cafeína (30mg) PO	Effects of Caffeine and Glucose Supplementation at Birth on Piglet Preweaning Growth, Thermoregulation, and Survival	Jarratt et al., 2023 ³	No se observaron cambios significativos a la medición de temperatura vía rectal a las 4h ni a las 24h en el grupo SAL, el grupo CAF, el grupo GLUC y el grupo CAFF-GLUC A las 4 horas (SAL 36.33 °C ± 0.25 , CAF 36.61 °C ± 0.26 , GLUC 36.49 °C ± 0.27 , CAFF-GLUC 36.61 °C ± 0.25 . $P=0.705$) y 24 horas (SAL 6.16 °C ± 0.10 , CAF 6.15 °C ± 0.01 , GLUC 6.15 °C ± 0.01 , CAFF-GLUC 6.14 °C ± 0.01 . $p=0.566$)
Cafeína	0-30 mg PO	Caffeine supplementation at birth, but not 8 to 12 h post-birth, increased 24 h pre-weaning mortality in piglets	Nowland et al., 2019	No se observaron efectos significativos en la regulación de la temperatura durante la suplementación con cafeína a las 24 horas (CON 38.0 °C ± 0.12 , CON8 38.1 °C ± 0.12 , CAFF 38.1 °C ± 0.12 , CAFF8 38.1 °C ± 0.12 . $p=0.187$) o a los 3 días (CON 38.3 °C ± 0.10 , CON8 38.3 °C ± 0.10 , CAFF 38.4 °C ± 0.10 , CAFF8 38.4 °C ± 0.10 . $p=0.553$).

² CAF: cerdas tratadas con cafeína. CON: control.

³ SAL: tratado con solución salina. CAF: tratado con cafeína. GLUC: tratado con glucosa. CAFF-GLUC: tratado con cafeína y glucosa. LW: low weight o bajo peso. HW: high weight o sobre peso

Cafeína, 27 mg/kg de Alfaprostol, cafeína vía Alfaprostol, oxitocina oral mezclado oral administration con la dieta, sows with induced 1mg parturition Alfaprostol y hypoxia in piglets 14 UI oxitocina

Effects of oral Superchi et al., 2013⁴

Los lechones de las cerdas tratadas con cafeína mostraron una mayor capacidad termorreguladora. Al nacimiento el grupo C presentó $37.10^{\circ}\text{C} \pm 0.08$ y el grupo T presentó $37.07^{\circ}\text{C} \pm 0.09^{\circ}\text{C}$, a las 24 horas de nacidos se presentó una temperatura de $38.83^{\circ}\text{C} \pm 0.08$ en el grupo C y $39.31 \pm 0.10^{\circ}\text{C}$, es decir, a las 24h de nacidos los lechones del grupo T mostraron una temperatura corporal más alta en comparación con el grupo C. ($p<0.001$).

Cafeína	Solución salina PO (G1), cafeína 10 mg/ kg PO (G2), cafeína 20 mg/kg PO (G3), cafeína 30 mg/kg PO (G4)	Caffeine Administration in Piglets with Low Birthweight and Low Vitality Scores, and Its Effect on Physiological Profile, Acid-Base Balance, Gas Exchange, and Infrared Thermal Response	Villanueva-García et al., 2023	<p>En cuanto a OCU, en todos los grupos tratados con cafeína la temperatura superficial fue de 15°C superior a las de G1 a las 6h ($p = 0.04$) y 0.98°C a las 24h ($p = 0.0001$). G1 y G2 presentaron un aumento general de 1.20°C a las 6h y 1.45°C a las 24h ($p = 0.001$). En G4 el aumento fue de 1.25°C a las 6h y 2.22°C a las 24h ($p = 0.001$).</p> <p>En cuanto a EAR, la temperatura de G4, en comparación con G3 y G1, fue mayor en 0.76°C y 1°C respectivamente ($p = 0.0005$). Todos los tratamientos presentaron disminuciones estadísticamente significativas de hasta 2°C a 1h, y un aumento estadísticamente significativo de 2.7°C a las 6h. A las 24h, G4 tuvo el mayor aumento estadísticamente significativo de 2.41°C ($p = 0.001$).</p>
---------	--	--	--------------------------------	---

⁴ C: control. T: tratado con cafeína.

En cuanto a NOSE, G4 presentó un aumento estadísticamente significativo de 2.62 °C en comparación con G2, y 5.47 °C mayor que G1 a las 24h ($p=0.0001$). Todos los grupos presentaron una disminución estadísticamente significativa de 2.7 °C a 1h, a las 6h se observó un aumento estadísticamente significativo de 2.8 °C, a las 24h se observó un aumento significativo de 6.3 °C en G2 y 7.12 °C en G3; sin embargo, G4 presentó las temperaturas más altas ($32.29\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 0.05$) y un aumento estadísticamente significativo de 9.74 °C ($p=0.001$).

En cuanto a LIMB, G4 presentó temperaturas más altas a las 24h ($33.49\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 0.11$), con diferencia de 2.11 °C con G2 y 1.79 °C con G3 ($p=0.001$). Todos los tratamientos mostraron una disminución en la temperatura hasta 1h de hasta 2.62 °C, hasta las 24h se registró un aumento progresivo de 3.48 - 8.7°C en todos los grupos ($p=0.001$), en donde G4 presentó el mayor aumento $24.79\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 0.11$ a $33.49\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 0.11$ ($p=0.001$).

En cuanto a RT, a las 24h G4 fue 0.58 °C mayor que G3, 0.66 °C mayor que G2 y 0.7 °C mayor que G1 ($p=0.004$). G4 presentó el mayor incremento de temperatura a 1h, 6h y 24h, registrando incrementos estadísticamente significativos de

0.13 °C, 0.14 °C y 0.8 °C
respectivamente ($p=0.001$)⁵

En relación con la temperatura corporal de los lechones con asfixia e hipoxia neonatal, se identificaron 5 estudios que evaluaron este parámetro tras la administración de cafeína. De estos, 3 estudios (60%) reportaron aumentos en la termorregulación en los lechones tratados con cafeína en comparación con los grupos control. Sin embargo, 2 estudios (40%) no observaron diferencias significativas en la temperatura corporal entre los lechones tratados con cafeína y los grupos control.

Tres de los 5 estudios que evaluaron la relación dosis efecto en la administración de cafeína en lechones con asfixia e hipoxia neonatal, de ellos 2 estudios (67%) indican que no se encontraron efectos significativos posterior a la administración de cafeína, independiente de la dosis administrada. Por otro lado, en 1 de los estudios (33%) se presentaron aumentos significativos en cuanto a la termorregulación posterior a la administración de cafeína, sobre todo a dosis de 30mg/kg vía oral.

4.2 Tasa de crecimiento y peso corporal

La presente revisión bibliográfica también consideró estudios que evaluaron el efecto de la suplementación o administración con cafeína sobre el crecimiento y la ganancia de peso en lechones con hipoxia y asfixia neonatal.

En la tabla 3 se resumen los principales hallazgos de la literatura, especificando los autores, año de publicación y los resultados obtenidos respecto a la evolución del peso corporal tras la administración de cafeína, sola o en combinación con otros suplementos.

Tabla 3. Resumen de los Efectos de la Cafeína en el crecimiento y peso corporal de cerdos con cuadros de asfixia o hipoxia neonatal.

Fármaco	Dosis	Estudio	Autor	Resultado
Cafeína, glucosa	Solución salina, 300 mg glucosa, 30 mg cafeína o glucosa (300 mg) cafeína (30mg) PO	Effects of Caffeine and Glucose Supplementation at Birth on Piglet Preweaning Growth, Thermoregulation, mezclado con and Survival	Jarratt et al., 2023 ⁶	<p>La cafeína en lechones LW redujo el crecimiento. La cafeína junto con glucosa aumentó el crecimiento en lechones LW.</p> <p>No se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos al nacimiento (SAL 1.42 kg ± 0.02, CAFF 1.40 kg ± 0.02, GLUC 1,38 kg ± 0.02, CAFF-GLUC 1.42 kg ± 0.02. p=0.221) al día 1 de vida (SAL 1.56 kg ± 0.02, CAFF 1.56 kg ± 0.02, GLUC 1.50 kg ± 0.02, CAFF-GLUC 1.53 kg ± 0.02. p=0.195) o al día 18 (SAL 5.8 kg 8 ± 0.15, CAFF 5.60 kg ± 0.15, GLUC 5.83 kg ± 0.15, CAFF-GLUC 5.67 kg ± 0.15. p=0.131). (p > 0.05).</p> <p>A los 3 días de vida (SAL 1.93 kg ± 0.03, CAFF 1.81 kg ± 0.03, GLUC 1.81 kg ± 0.03, CAFF-GLUC 1.86 kg ± 0.03. p=0.003), los lechones que recibieron solución salina como tratamiento presentaron un mayor peso en comparación con los otros tratamientos (p< 0.05)</p> <p>Los tratamientos no tuvieron efectos en los lechones de peso medio, mientras que los lechones HW crecieron significativamente más si se les suplementó con glucosa o solución salina</p> <p>Los lechones LW tratados con cafeína crecieron significativamente menos en comparación con los otros tratamientos, mientras que los lechones de peso medio y HW no se</p>

⁶ SAL: tratado con solución salina. CAF: tratado con cafeína. GLUC: tratado con glucosa. CAFF-GLUC: tratado con cafeína y glucosa. LW: low weight o bajo peso. HW: high weight o sobre peso

				vieron afectados de manera significativa por ninguno de los tratamientos
Cafeína	35 mg SC	Effects of subcutaneous administration of caffeine on the physiometabolic profile of low-birthweight neonate piglets	Orozco et al., 2012 ⁷	<p>La ganancia diaria de peso en lechones LW tratados con cafeína (al nacimiento 936.66 g ± 7.28, a los 8 días 1453.78 g ± 46.58, DWG 66.16 g ± 5.89) fue significativamente menor en comparación con los lechones LW que fueron tratados con placebo (al nacimiento 934.33 g ± 0.06, a los 8 días 1909.31 g ± 24.48, DWG 121.42 g ± 3.54) (45.52%) (P<0.05).</p> <p>El peso de los lechones LW tratados con cafeína fue un 24% menor en comparación con los lechones LW que recibieron el placebo.</p> <p>La ganancia diaria de peso en los lechones HW que fueron tratados con cafeína (al nacimiento 1411.67 g ± 18.40, a los 8 días 2882.24 g ± 53.96, DWG 183.23 g ± 6.82) fue significativamente mayor en comparación con los lechones HW tratados con el placebo (al nacimiento 1407.33 g ± 16.28, a los 8 días 2322.59 g ± 32.24, DWG 114.48 g ± 3.59) (37.53%) (P<0.05).</p> <p>El peso de los lechones HW tratados con cafeína fue un 19% mayor en comparación con los lechones HW tratados con el placebo.</p>
Cafeína	20-35 mg PO	Effects of administration of caffeine	Orozco et al., 2010 ⁸	Al Nacimiento, el grupo F presentó un peso significativamente mayor en comparación al grupo P (1618 ± 186.3 g vs 1450 ± 131.2 g)

⁷ W: lechones low weight o de bajo peso al nacimiento. HW: lechones high weight o de sobre peso al nacimiento.

⁸ No se informa p valué. F: falló en el score de vitalidad. P: pasó el score de vitalidad

	on metabolic variables in neonatal pigs with peripartum asphyxia	A los 8 días de vida, el peso corporal de los lechones del grupo F que recibieron el placebo fue significativamente menor ($p<0.001$) en comparación con los lechones del grupo P tratados con el placebo. No se detectaron diferencias en el peso corporal a los 8 días de vida entre los lechones del grupo P y F tratados con 20 mg de cafeína. Los lechones del grupo F tratados con 35 mg de cafeína tuvieron un 8% menor en comparación con los lechones del grupo P.
Cafeína	Cloruro de Caffeine sodio al 0.9%, administered to al., 2019 ⁹ Cafeína 210 pregnant sows mg SID improves piglet estimado en vitality, gas 35 mg/kg por exchange and body lechón weight gain	A los 8 días de vida, los lechones tratados con 35 mg de cafeína tuvieron una ganancia de peso menor que los grupos tratados con el placebo en ambos grupos. Lechones tratados con cafeína tuvieron una ganancia de peso superior, independientemente de la clasificación de vitalidad de los lechones. Los lechones de ambos grupos mostraron aumentos graduales del peso corporal, al destete (día 21) los lechones cuyas madres fueron tratadas con cafeína habían ganado más peso corporal ($p<0.05$). Se encontraron valores de $1.39 \text{ kg} \pm 0.07$ en lechones con baja vitalidad (LV) y $1.46 \text{ kg} \pm 0.07$ en lechones de buena vitalidad (GV), a la primera semana de $2.45 \text{ kg} \pm 0.13$ (LV) y $2.61 \text{ kg} \pm 0.14$ (GV), a la segunda semana $4.09 \text{ kg} \pm 0.17$ (LV) y $4.69 \text{ kg} \pm 0.18$ (GV) y a la tercera semana $5.93 \text{ kg} \pm$

⁹ (Sánchez-Salcedo et al., 2019) LW: low vitality o baja vitalidad. GV: great vitality.

0.25 (LV) y $6.52 \text{ kg} \pm 0.25 \text{ (GV)}$. Los pesos al nacimiento de los lechones tratados con cafeína fueron de $1.58 \text{ kg} \pm 0.09 \text{ (LV)}$ y $1.63 \text{ kg} \pm 0.05 \text{ (GV)}$ al nacimiento ($p=0.9342$), $2.61 \text{ kg} \pm 0.17 \text{ (LV)}$ y $2.81 \text{ kg} \pm 0.10 \text{ (GV)}$ a la primera semana ($p=0.8974$), $4.56 \text{ kg} \pm 0.22 \text{ (LV)}$ y $4.73 \text{ kg} \pm 0.12 \text{ (GV)}$ a la segunda semana ($p=0.2543$), $6.34 \text{ kg} \pm 0.31 \text{ (LV)}$ y $6.87 \text{ kg} \pm 0.18 \text{ (GV)}$ a la tercera semana ($p=0.9109$).

Cafeína, alfaprostol y oxitocina	27 mg/kg de cafeína PO mezclada con la dieta, 1mg Alfaprostol y oxitocina	Effects of oral caffeine administration to sows with induced hypoxia in piglets	Superchi et al., 2013 ¹⁰	Los lechones del grupo T aumentaron en promedio 170 g, mientras que los lechones del grupo C aumentaron 80g de peso corporal. A los 5 días de vida, el peso corporal tendió a ser menor en los lechones del grupo T ($p=0.06$) ¹¹
----------------------------------	---	---	-------------------------------------	--

En relación con el crecimiento y peso corporal de los lechones con asfixia e hipoxia neonatal, se identificaron 5 estudios que evaluaron este parámetro tras la administración de cafeína. De estos, 2 estudios (40%) reportaron resultados positivos, evidenciando un aumento de peso y/o tamaño en los lechones tratados con cafeína en comparación con los grupos control, en aproximadamente 170g. Por otro lado, en un estudio (20%) no observaron diferencias significativas en la ganancia de peso o tasa de crecimiento entre los lechones tratados con cafeína y los grupos control. Por el contrario, en 2 estudios (40%) se evidenciaron efectos negativos asociados al tratamiento con cafeína en lechones, dentro de los cuales encontramos disminuciones en la tasa de crecimiento en lechones nacidos bajo peso y disminución en la tasa de crecimiento.

Con respecto a la relación dosis efecto, 2 de los 5 estudios evaluaron el efecto de la cafeína a distintas dosis, indicando que la cafeína disminuyó la tasa de crecimiento, a

¹⁰ C: control. T: tratado con cafeína.

dosis de 20 mg/kg o 35 mg/kg por sí solo o en conjunto con otras sustancias como glucosa.

4.3 Parámetros respiratorios

La presente revisión bibliográfica analizó estudios que evaluaron el efecto de la administración con cafeína sobre los parámetros respiratorios en lechones con cuadros de asfixia e hipoxia neonatal.

En la tabla 4 se resumen los principales hallazgos de la literatura, especificando los autores, año de publicación y los resultados obtenidos respecto a la respuesta fisiológica respiratoria tras la administración de cafeína, sola o en combinación con otras intervenciones, en lechones con asfixia e hipoxia neonatal.

Tabla 4. Resumen de los Efectos de la Cafeína en los parámetros respiratorios de cerdos con cuadros de asfixia o hipoxia neonatal.

Fármaco	Dosis	Estudio	Autor	Resultado
Cafeína	35 mg SC	Effects of subcutaneous administration of caffeine on the physiometabolic profile of low-birthweight neonate piglets	Orozco et al., 2012 ¹²	A las 0 horas postparto, el grupo LW mostró los niveles más altos de pCO ₂ (p<0.005) Los niveles de pCO ₂ (mmHg) al nacimiento fueron un 47% mayores en el grupo LW en comparación con el grupo HW, y un 35% mayor en lechones sin asfixia. (p<0.05) Los niveles de pO ₂ (mmHg) al nacimiento se asociaron a los niveles de PCO ₂ , encontrándose significativamente más bajos en el

¹² LW: lechones low weight o de bajo peso al nacimiento. HW: lechones high weight o de sobre peso al nacimiento.

			grupo HW en comparación con el grupo LW ($p < 0.05$).
Cafeína	Cloruro de sodio al 0.9%, administrated to pregnant sows mg SID improves estimated en vitality, gas 35 mg/kg por exchange and body lechón weight gain	Sánchez-Salcedo et al., 2019 ¹³	<p>El grupo HW presentó los niveles más altos de pO_2</p> <p>los lechones que obtuvieron mayores puntuaciones en el score de vitalidad y que fueron tratados con cafeína presentaron mayores valores de pO_2 (19.10 ± 0.82 mmHg, $p=0.0148$).</p>
Cafeína	Solución salina PO, Administration of cafeína 10 mg/ kg PO Birthweight and Vitality Scores, and 20 mg/kg PO Its Effect on (G3), cafeína Physiological Blood 30 mg/kg PO Profile, Acid–Base (G4) Balance, Gas Exchange, and Infrared Thermal Response	Villanueva-García et al., 2023	<p>En lechones con LV de cerdas tratadas con cafeína presentaron menores valores de pCO_2 (LV: 46.53 mmHg; GV: 44.35 mmHg, $p < 0.05$) y mejores valores de pO_2 (LV: 20.62 mmHg; GV: 19.10 mmHg, $p < 0.01$) en comparación con lechones cuyas cerdas pertenecían al grupo control [pCO_2 (LV: 58.89 mmHg; GV: 50.24 mmHg); pO_2 (LV: 17.67 mmHg; GV: 14.49 mmHg)].</p> <p>La dosis G4 redujo significativamente la pCO_2, 4 mmHg a 1h, ($p=0.0001$), 3 mmHg a las 6h ($p=0.001$) y 22.57 mmHg a las 24 h ($p=0.001$), en comparación con las dosis de G2 y G3.</p> <p>La dosis de G4 aumentó significativamente la pO_2, 16.44 ± 0.17 mmHg 1 h después de la administración de cafeína a 21.06 ± 0.23 mmHg a las 24 h ($p=0.0005$). Si bien los lechones de G2 aumentaron la pO_2 en 2.85 mmHg hasta 1h de la administración, posterior a esto presentaron una disminución significativa de 2 mmHg hasta las 6h ($p=0.0001$). Se observó</p>

¹³ LW: low vitality o baja vitalidad. GV: great vitality.

un aumento progresivo en G3 de 4mmHg y G4 de 4.62 mmHg (p=0.0001).

14

En relación con los parámetros respiratorios de los lechones con asfixia e hipoxia neonatal, se identificaron 3 estudios que evaluaron este parámetro tras la administración de cafeína, todos ellos (100%) reportaron resultados positivos, evidenciando una disminución en la pCO₂ y un aumento de la pO₂ en los lechones tratados con cafeína en comparación con los grupos control.

Con respecto a la relación dosis efecto, solo 1 de los 3 estudios evaluaron el efecto de la cafeína a distintas dosis indicando que a dosis de 10mg/kg, 20mg/kg y 30mg/kg hay una disminución significativa del pCO₂ y un aumento significativo del O₂, a dosis de 20mg/kg y 30mg/kg, posterior a la administración de cafeína.

4.4 Lactato

La presente revisión bibliográfica analizó estudios que evaluaron el efecto de la administración de cafeína sobre los niveles de lactato en lechones con asfixia e hipoxia neonatal.

En la tabla 5 se presentan los principales hallazgos reportados en la literatura, incluyendo los autores, año de publicación y los efectos observados de la administración de cafeína —sola o combinada con otras estrategias terapéuticas— sobre los niveles de lactato en modelos neonatales con hipoxia o asfixia.

Tabla 5. Resumen de los Efectos de la Cafeína en el lactato de cerdos con cuadros de asfixia o hipoxia neonatal.

Fármaco	Dosis	Estudio	Autor	Resultado
Cafeína	30 mg/kg SID	Oral caffeine administered during late gestation increases gestation length and piglet temperature in naturally farrowing sows	Dearlove et al., 2018 ¹⁵	Los niveles de lactato obtenidos a partir de sangre proveniente del cordón umbilical no se vieron afectados por el tratamiento (CON: 6.1 ± 0.6 mmol/L, CAF: 4.6 ± 0.6 mmol/L, $p=0.09$)
Cafeína	35 mg SC	Effects of subcutaneous administration of caffeine on the physiometabolic profile of low-birthweight neonate piglets	Orozco et al., 2012 ¹⁶	A las 2 horas de nacidos los lechones HW y LW presentaron reducción de las concentraciones ($p<0.05$), siendo aún más evidente en subgrupos que fueron tratados con cafeína, en comparación con los que recibieron el placebo (LW: 47 v. 25% and HW: 54 v. 17%).
				Al comparar ambos grupos tratados con cafeína se demuestra que las concentraciones de lactato en lechones HW son significativamente menores en comparación con los lechones LW (53.06 ± 1.60 mg/dL v. 61.76 ± 1.60 mg/dL) ($p<0.05$).
Cafeína	20-35 mg PO	Effects of administration of caffeine on metabolic variables in neonatal pigs with peripartum asphyxia	Orozco et al., 2010 ¹⁷	A la hora 0, el grupo F demostró concentraciones de lactato un 65% más altas, en comparación con el grupo P.
				A las 24h de nacido, grupo P (pasó el score de vitalidad) y F (falló en el score de vitalidad) tuvieron una disminución significativa de la

¹⁵ CAF: cerdas tratadas con cafeína. CON: control.

¹⁶ LW: lechones low weight o de bajo peso al nacimiento. HW: lechones high weight o de sobre peso al nacimiento.

¹⁷ No se informa p valúe. F: falló en el score de vitalidad. P: pasó el score de vitalidad

			concentración de lactato, el grupo F tuvo una mayor disminución asociada a la dosis (20 mg se asoció con una reducción del 50% y 35mg se asoció con una reducción del 40%) en comparación con los que fueron tratados con placebo, los cuales presentaron una disminución del 34%.
			Las concentraciones de lactato, en los distintos grupos y tratamientos, tuvo un aumento significativo en lechones del grupo P.
Cafeína	Cloruro de Caffeine sodio al 0.9%, administered to pregnant sows mg SID improves vitality, 35 mg/kg por exchange and lechón weight gain	Sánchez-Salcedo et al., 2019 ¹⁸	No se encontraron diferencias en el nivel del lactato entre los lechones LV y GV (p=0.10). Además, no se registraron interacciones con el factor de tratamiento.
Cafeína	Solución salina PO, Administration in cafeína 10 mg/ kg PO Birthweight and Low (G2), cafeína 20 mg/kg PO Its Effect on (G3), cafeína 30 mg/kg PO Profile, Acid-Base (G4) Balance, Gas Exchange, and Infrared Thermal Response	Villanueva-García et al., 2023	<p>Se demostró que en por lo menos 3 grupos disminuyó el lactato</p> <p>Se demostró una disminución significativa en G2 con 15mg/dL a las 6h y 42.75 mg/dL a las 24h, en G3 con 8 mg/dL a las 6h y 33.59 mg/dL a las 24h.</p> <p>En G2 y G3 disminuyeron los niveles en un 7% a 1h, 11% a las 6h y 17% a las 24h. En G4 disminuyó un 13% a 1h, 20% a las 6h y 55% a las 24h (p=0.001).¹⁹</p>

¹⁸ LW: low vitality o baja vitalidad. GV: great vitality.

En relación con la concentración de lactato en los lechones con asfixia e hipoxia neonatal, se identificaron 5 estudios que evaluaron este parámetro tras la administración de cafeína. De estos, 3 estudios (60%) reportaron resultados positivos, evidenciando una disminución en la concentración de lactato en los lechones tratados con cafeína en comparación con los grupos control. Por otro lado, 2 estudios (40%) no observaron diferencias significativas en las concentraciones de lactato entre los lechones tratados con cafeína y los grupos control.

De los 5 estudios, solo 2 de ellos evaluaron la relación dosis efecto, indicando que a dosis de 10 mg/kg, 20 mg/kg o 30mg/kg vía oral hay una disminución significativa del lactato. En un estudio que no realizó una comparación dosis efecto no obtuvo diferencias significativas a 35mg/kg sobre los niveles de lactato (Salcedo et al, 2019).

4.5 pH sanguíneo

La alteración del pH sanguíneo, tendiendo a la acidosis, es una complicación frecuente en lechones que sufren asfixia e hipoxia neonatal y puede comprometer su supervivencia.

La tabla 6 resume los hallazgos de estudios que han examinado el efecto de la administración de cafeína sobre el pH sanguíneo en lechones con asfixia e hipoxia neonatal. Se presentan los autores y el año de publicación de cada estudio, junto con los resultados específicos relacionados con los cambios observados en los valores de pH sanguíneo tras la administración de cafeína.

Tabla 6. Resumen de los Efectos de la Cafeína en el pH de cerdos con cuadros de asfixia o hipoxia neonatal

Fármaco	Dosis	Estudio	Autor	Resultado
Cafeína	30 mg/kg SID	Oral caffeine administered during late gestation increases gestation	Dearlove et al., 2018 ²⁰	Los niveles de pH obtenidos a partir de sangre proveniente del cordón umbilical no se vieron afectados por

²⁰ CAF: cerdos tratadas con cafeína. CON: control.

			length and piglet temperature in naturally farrowing sows	el tratamiento (CON: 7.5 ± 0.1 , CAF: 7.4 ± 0.1 , p=0.1)
Cafeína	20-35 mg/kg PO	Effects of administration of caffeine on metabolic variables in neonatal pigs with peripartum asphyxia	Orozco et al., 2010 ²¹	Los lechones del grupo P presentaron un aumento significativo del pH a las 24h de nacido, en comparación con el grupo F que recibieron el placebo y el pH no aumento de manera significativa entre el momento del nacimiento y 24 horas posteriores.
Cafeína	35 mg SC	Effects of subcutaneous administration of caffeine on the physiometabolic profile of low-birthweight neonate piglets	Orozco et al., 2012 ²²	En el grupo de peso alto (HW) tratado con cafeína, los niveles de pH incrementaron 2h después de nacidos los lechones Los lechones del grupo de bajo peso (LW) tratados con cafeína incrementaron sus niveles de pH hasta las 24h, llegando a valores similares a los presentados por lechones no asfixiados Los lechones de grupos LW y HW que recibieron el placebo no lograron reducir sus niveles de pH a las 24h, manteniéndose similares a los obtenidos al momento del nacimiento. En los lechones HW presentaron aumentos en los niveles de pH a las 2 horas de vida, vida (7.5 en HW vs 7.3 en LW, p<0.05), mientras que en los lechones de bajo peso (LW) solo incrementó en lechones tratados con cafeína a las 24 horas (7.5, p<0.05).

²¹ No se informa p valué. F: falló en el score de vitalidad. P: pasó el score de vitalidad

²² LW: lechones low weight o de bajo peso al nacimiento. HW: lechones high weight o de sobre peso al nacimiento.

Cafeína	Cloruro de Caffeine sodio al 0.9%, administered to Cafeína 210 mg SID improves estimado en vitality, gas 35 mg/kg por lechón	Caffeine to al., 2019 ²³ pregnant sows piglet vitality, gas exchange and body weight gain	Sánchez-Salcedo et al., 2019 ²³	Los lechones LV proveniente de hembras del grupo de control (7.23 ± 0.02) y hembras tratadas con cafeína (7.28 ± 0.04) tuvieron similares valores de pH (p=0.37)
Cafeína	Solución salina PO, Administration of cafeína 10 mg/ kg PO 20 mg/kg PO 30 mg/kg PO	Caffeine in Piglets with Low Birthweight Scores, and Its Effect on Physiological Blood Profile, Acid-Base Balance, Gas Exchange, Infrared Thermal Response	Villanueva-García et al., 2023	Al comparar G2 y G3 con G4, se puede observar que la concentración del pH es significativamente más alta en G4 (p=0.001) a 1h con 0.03, 6h con 0.01 y 24h con 0.09. Además de esto, en G4 se registraron aumentos progresivos en la concentración del pH, correspondiendo a 0.01 a 1h, 0.11 a las 6h y 0.14 a las 24 h. (Basal 7.17 ± 0.006, 1 hora 7.29 ± 0.005, 6 horas 7.30 ± 0.005, 24 horas 7.33 ± 0.006. p=0.001). ²⁴

En relación con el pH sanguíneo en lechones con asfixia e hipoxia neonatal, se identificaron 5 estudios que evaluaron este parámetro tras la administración de cafeína. De estos, 4 estudios (80%) reportaron resultados positivos, evidenciando un aumento del pH en los lechones tratados con cafeína en comparación con los grupos control. Por otro lado, un estudio (20%) no observó diferencias significativas en el pH entre los lechones tratados con cafeína y los grupos control.

²³ LW: low vitality o baja vitalidad. GV: great vitality.

Dos de los 5 estudios evaluaron la relación dosis efecto, indicando que a dosis de 30mg/kg o 35mg/kg vía oral hay un aumento significativo del pH en comparación con otras dosis utilizadas como 10mg/kg o 20mg/kg.

4.6 Glucosa

Dentro de la revisión de la literatura de los efectos de la cafeína en neonatos, resulta de interés analizar las investigaciones que han explorado su impacto en el metabolismo de la glucosa.

La tabla 7 compila los estudios clave hallados en la investigación, los cuales se han centrado en las alteraciones de los niveles de glucosa sanguínea tras la administración de cafeína. En ella se detalla el autor y el año de publicación de cada trabajo, junto con los resultados más relevantes de dichos estudios.

Tabla 7. Resumen de los Efectos de la Cafeína en la glucosa de cerdos con cuadros de asfixia o hipoxia neonatal.

Fármaco	Dosis	Estudio	Autor	Resultado
Cafeína	30 mg/kg SID	Oral caffeine administered during late gestation increases gestation length and piglet temperature in naturally farrowing sows	Dearlove et al., 2018 ²⁵	Los niveles de glucosa obtenidos a partir de sangre proveniente del cordón umbilical no se vieron afectados por el tratamiento (CON: 2.3 ± 0.4 mmol/L, CAF: 2.8 ± 0.4 mmol/L, $p=0.1$)
Cafeína	0-30 mg PO	Caffeine supplementation at birth, but not 8 to 12 h post-birth,	Nowland et al., 2019	No se encontraron diferencias significativas en los niveles de glucosa entre los grupos de tratamiento a las 24 ni a las 72 horas ($p > 0.05$)

²⁵ CAF: cerdas tratadas con cafeína. CON: control.

			increased 24 h pre-weaning mortality in piglets	
Cafeína	20-35 mg PO	Effects of administration of caffeine on metabolic variables in neonatal pigs with peripartum asphyxia	Orozco et al., 2010 ²⁶	<p>Las concentraciones de glucosa fueron significativamente menores en lechones del grupo F, en comparación con el grupo P al momento del nacimiento (49.63 mg/dL vs 68.32 mg/dL) La disminución se mantuvo hasta las 24h de nacidos.</p> <p>Las concentraciones de glucosa aumentaron significativamente a las 24 horas de nacidos en el grupo F tratados con 20 mg (30%) o 35 mg (50%) de cafeína, mientras que las concentraciones de glucosa se mantuvieron sin cambios a las 24 horas de nacidos en el grupo P.</p>
Cafeína	35 mg SC	Effects of subcutaneous administration of caffeine on the physiometabolic profile of low-birthweight neonate piglets	Orozco et al., 2012 ²⁷	<p>Al momento del nacimiento, la concentración de glucosa era similar entre lechones HW y LW, siendo menor en lechones que no presentaron asfixia.</p> <p>A las 2 horas postparto, la glucosa en sangre disminuyó en los lechones tratados con cafeína (60.82%) en comparación con el grupo placebo (43.49%), tanto en los de bajo peso (LW) como en los de alto peso (HW) ($p<0.005$).</p> <p>En los lechones HW se produjo una reducción significativa en los grupos tratados con cafeína (38.55%) y en el grupo que recibió el placebo (21.36%)</p>

²⁶ No se informa p valué. F: falló en el score de vitalidad. P: pasó el score de vitalidad

²⁷ LW: lechones low weight o de bajo peso al nacimiento. HW: lechones high weight o de sobre peso al nacimiento.

			A las 24 horas postparto, los lechones del grupo HW tratados con cafeína mostraron un aumento en las concentraciones de glucosa en comparación con los del grupo placebo ($114,17 \pm 1,90$ mg/dL frente a $73,78 \pm 1,90$ mg/dL)
Cafeína	Cloruro de sodio al 0.9%, administered to pregnant sows mg SID improves estimated en vitality, 35 mg/kg por lechón	Caffeine administered to pregnant sows mg SID improves estimated en vitality, 35 mg/kg por lechón	Sánchez-Salcedo et al., 2019 ²⁸
			Las concentraciones de glucosa fueron similares y no mostraron diferencias significativas en los lechones cuyas madres fueran tratadas con cafeína, independiente de su score de vitalidad ($p=0.47$). Los lechones cuyas madres pertenecieron al grupo control presentaron valores de glucosa inferiores a 2.22 mmol/L, indicando hipoglicemia.
Cafeína	Solución salina PO, Administration of cafeína 10 mg/ kg PO	Caffeine in Piglets with Low Birthweight and Low Vitality Scores, and Its Effect on Physiological Profile, Acid-Base Balance, Gas Exchange, and Infrared Thermal Response	Villanueva-García et al., 2023
			G4 mostró un aumento significativo en los niveles de glucosa de 1-2mg/dL a 1h (Basal 57.08 ± 1.18 mg/dL, 1h 69.36 ± 0.75 mg/dL, $p=0.0001$) y un aumento similar a las 6h (72.36 ± 0.70 mg/dL, $p=0.0001$). A las 24h todos los grupos registraron aumentos en el nivel de glucosa, siendo G4 el que marcó el registro más alto con 97.33 ± 0.70 mg/dL ($p=0.007$).
			G4 fue el único grupo que mantuvo un aumento progresivo y significativo de los niveles de glucosa, correspondiendo a 12.28mg/dL a 1h, 15.28mg/dL a las 6h y 40.25 mg/dL a las 24h ($p=0.02$) ²⁹

²⁸ LW: low vitality o baja vitalidad. GV: great vitality.

En relación con la concentración de glucosa en los lechones con asfixia e hipoxia neonatal, se identificaron 6 estudios que evaluaron este parámetro tras la administración de cafeína. De estos, 2 estudios (34%) reportaron resultados positivos, evidenciando un aumento en la concentración de glucosa en los lechones tratados con cafeína en comparación con los grupos control. Por otro lado, 3 estudios (50%) no observaron diferencias significativas en las concentraciones de glucosa entre los lechones tratados con cafeína y los grupos control. Además, 1 estudio (16%) evidenció efectos negativos asociados al tratamiento con cafeína en lechones.

Solo 1 de los 3 estudios evaluaron la relación dosis efecto, indicando que a dosis de 30mg/kg vía oral hay un aumento significativo y progresivo en el tiempo de los niveles de glucosa, en comparación con otras dosis utilizadas dentro del mismo estudio, como lo son 10mg/kg y 20mg/kg.

4.7 Colesterol y triglicéridos

La presente revisión bibliográfica analizó estudios que evaluaron el efecto de la administración de cafeína sobre los niveles de colesterol y/o triglicéridos en lechones con asfixia e hipoxia neonatal.

En la tabla 8 se presentan los principales hallazgos reportados en la literatura, incluyendo los autores, año de publicación y los efectos observados de la administración de cafeína —sola o combinada con otras estrategias terapéuticas— sobre los niveles de lactato en lechones con hipoxia o asfixia neonatal.

Tabla 8. Resumen de los Efectos de la Cafeína en el colesterol y triglicéridos de cerdos con cuadros de asfixia o hipoxia neonatal.

Fármaco	Dosis	Estudio	Autor	Resultado
---------	-------	---------	-------	-----------

Cafeína, Palmidato, norepinefrina	C- 2 mg/kg 50mg/kg 0.1 mg/kg	Effect of caffeine on nitrogen retention, carcass composition, fat mobilization and the oxidation of C- colchicina Labeled body fat in pigs	Cunningham, 1968	En el cuarto experimento los cerdos fueron alimentados con C-Palmidato, posterior se comparó el efecto de la cafeína con el de la norepinefrina + colchicina. La norepinefrina produjo un aumento en los niveles plasmáticos de ácidos grados libres, la cafeína un aumento moderado y la colchicina una ligera disminución.
Cafeína	20-35 mg PO	Effects of administration of caffeine on metabolic variables in neonatal pigs with peripartum asphyxia	Orozco et al., 2010 ³⁰	<p>Las concentraciones de triglicéridos al nacimiento fueron similares en ambos grupos. No se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos al momento del nacimiento</p> <p>A las 24 horas disminuyeron las concentraciones de manera significativa en el grupo F que recibió el placebo.</p> <p>A las 24 horas aumentaron de manera significativa las concentraciones de triglicéridos en lechones que recibieron 20 o 35 mg de cafeína en ambos grupos, siendo mayor el aumento en los que recibieron 35 mg.</p>

En relación con la concentración de colesterol y/o triglicéridos en los lechones con asfixia e hipoxia neonatal, se identificaron 2 estudios que evaluaron este parámetro tras la administración de cafeína, todos ellos (100%), reportaron resultados positivos, evidenciando un aumento en la concentración de triglicéridos en los lechones tratados con cafeína en comparación con los grupos control.

³⁰ No se informa p valué. F: falló en el score de vitalidad. P: pasó el score de vitalidad

En 1 de los 2 estudios evaluaron la relación dosis efecto, indicando que a dosis de 20mg/kg o 35mg/kg vía oral hay un aumento significativo de las concentraciones de triglicéridos, en comparación con el otro estudio que no comparó dosis, pero si utilizó dosis más altas como lo son 50mg/kg de cafeína.

4.8 Vitalidad neonatal

Continuando con la revisión de estudios que exploran los efectos de la cafeína en neonatos, un aspecto a considerar es su impacto en la vitalidad general.

La tabla 9 resume los hallazgos principales que se han encontrado en la literatura científica sobre cómo la administración de cafeína afecta a diferentes aspectos relacionados con la vitalidad en lechones. Se especifican los autores, el año en que se publicó el estudio y los resultados más relevantes que se observaron en cuanto a la puntuación de vitalidad, la movilidad y la reactividad después de administrar la cafeína.

Tabla 9. Resumen de los Efectos de la Cafeína en la vitalidad de cerdos con cuadros de asfixia o hipoxia neonatal.

Fármaco	Dosis	Estudio	Autor	Resultado
Cafeína	30 mg/kg SID	Oral caffeine administered during late gestation increases gestation length and piglet temperature in naturally farrowing sows	Dearlove et al., 2018 ³¹	El score de vitalidad en los lechones no fue afectado por el tratamiento (CON: 4.6 ± 0.3; CAF: 4.8 ± 0.3, p=0.2).
Cafeína	Cloruro de sodio al 0.9%, 210 mg SID	Caffeine administered to pregnant sows improves vitality, gas	Sánchez-Salcedo et al., 2019 ³²	Las hembras tratadas con cafeína mostraron puntuaciones de vitalidad significativamente mayores en comparación con el grupo control (8.72 ± 0.12 vs 7.28 ± 0.16, p<0.001).

³¹ CAF: cerdas tratadas con cafeína. CON: control.

³² LW: low vitality o baja vitalidad. GV: great vitality.

	35 mg/kg por exchange and body lechón weight gain		La administración de cafeína en hembras durante el último periodo de gestación tuvo un efecto positivo en el score de vitalidad de los lechones, observándose un menor número de lechones nacidos LV cuando las hembras fueron tratadas con cafeína.
			La administración de cafeína resultó en un aumento en el porcentaje de lechones con GV en comparación con los lechones del grupo control (89.58% vs 45.88%, p< 0.001).
Cafeína, alfaprostol y oxitocina	27 mg/kg PO mezclado con la dieta, 1mg Alfaprostol y 14 UI oxitocina	Effects of oral caffeine administration to sows with induced parturition on hypoxia in piglets	Superchi et al., 2013 ³³

En relación con la vitalidad en los lechones con asfixia e hipoxia neonatal, se identificaron 3 estudios que evaluaron este parámetro tras la administración de cafeína. De estos, 2 estudios (66%) reportaron resultados positivos, evidenciando un aumento en el score de vitalidad en los lechones tratados con cafeína en comparación con los grupos control. Por

³³ C: control. T: tratado con cafeína.

otro lado, un estudio (34%) no observó diferencias significativas en el score de vitalidad entre los lechones tratados con cafeína y los grupos control.

5. DISCUSIÓN

Las investigaciones revisadas en la presente revisión bibliográfica exploran el impacto de la cafeína como parte de un posible tratamiento para la asfixia e hipoxia neonatal. Los principales hallazgos corresponden al efecto positivo en la termorregulación, aumento en la tasa de crecimiento y en el peso de los animales analizados, una mejora en los parámetros respiratorios y una corrección de alteraciones metabólicas derivadas de la asfixia, con una disminución del lactato sanguíneo y normalización del pH.

De acuerdo con la información recabada en los resultados respecto a la termorregulación, existe evidencia que sugiere un impacto positivo de la cafeína. Su medición es crucial, ya que una disminución en la regulación de la temperatura, sumada a la baja cantidad de tejido adiposo en los lechones, puede volverlos especialmente vulnerables a la hipotermia (Jarratt et al., 2023). De acuerdo con Dearlove et al., (2018) la cafeína administrada de manera oral a cerdas durante gestación tardía produce un incremento de $0.4 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ en temperatura de los lechones al nacimiento ($p<0.05$). De manera similar Superchi et al., (2013) indica que los lechones provenientes las cerdas tratadas con cafeína mostraron una mayor capacidad de termorregulación, a las 24h de nacidos los lechones del grupo tratado con cafeína (T) mostraron una temperatura corporal más alta en comparación con el grupo control (C) ($p<0.001$). Además, Villanueva-García et al., (2023) también aportaron datos con respecto a la termorregulación, midiendo la temperatura a través de ventanas termales denominadas como: OCU (área periocular), EAR (región auricular), NOSE (región nasal) y LIMB (miembro posterior izquierdo). En OCU se observó un aumento de la temperatura en todos los grupos tratados con cafeína, teniendo mayores aumentos de la temperatura en el grupo 2 (G2) y grupo 4 (G4) a las 24 horas ($p=0.001$). En EAR se observó el mayor aumento significativo en G4 a las 24 horas ($p=0.001$). En NOSE se observó las temperaturas más altas en G4 ($p=0.001$). En LIMB se observó las temperaturas más altas en G4 a las 24 horas ($p=0.001$) en comparación con G2 y G3 ($p=0.001$). RT presenta un incremento estadísticamente significativo en G1 a 1h, 6h y 24h ($p=0.001$). En contraste, otros estudios no encontraron diferencias significativas en la termorregulación posterior a la administración o suplementación con cafeína. De

acuerdo con Jarrat et al. (2023) investigó los efectos de la suplementación con cafeína y glucosa al nacimiento, indicando que no se observaron diferencias significativas en la temperatura rectal a las 4 horas en ninguno de los grupos ($p=0.566$). De manera similar, en Nowland et al., (2019) no se observaron diferencias significativas en la regulación de la temperatura tras la administración de cafeína a las 24 horas ($p=0.187$) o a los 3 días ($p=0.553$).

Con respecto al crecimiento y la ganancia de peso corporal, la literatura señala que la tasa de crecimiento y el peso corporal son indicadores de viabilidad, desarrollo y salud durante el período pre-destete (Jarratt et al., 2023). De acuerdo con Sanchez-Salcedo et al., (2019) se reportaron aumentos graduales a la semana 1, semana 2 y semana 3 en lechones del grupo control clasificados como baja vitalidad (LV) y buena vitalidad (GV), además se registraron aumentos graduales en los pesos al nacimiento, a la semana 1, semana 2 y semana 3 en los lechones del grupo tratados, en ambos subgrupos LV y GV. Sin embargo, fueron mayores en lechones al destete cuyas madres fueron tratadas con cafeína ($p<0.05$). De manera similar, Superchi et al., (2013) observó efectos positivos en la tasa de ganancia de peso en los lechones tratados con cafeína, obteniendo un aumento progresivo desde el momento del nacimiento ($p=0.088$), a las 24 horas ($p=0.790$) y a los 5 días de vida ($p=0.063$). Por otro lado, Jarrat et al., (2023) indica que no se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos al momento del nacimiento ($p=0.221$), al primer día de vida ($p=0.195$) o al día 18 ($p=0.131$). Sin embargo, a los 3 días de vida ($p=0.003$) los lechones tratados con solución salina presentaron un mayor peso en comparación a otros tratamientos. En contraste, Orozco et al., (2012) la ganancia diaria de peso (DWG) en lechones de bajo peso (LW) tratados con cafeína fue significativamente menor en comparación con los lechones LW tratados con el placebo (45.52%, $p<0.05$). Sin embargo, en el caso de los lechones de alto peso (HW) tratados con cafeína la ganancia diaria de peso fue significativamente mayor en comparación con los lechones HW tratados con el placebo (37.53%, $p<0.05$). De manera similar, Orozco et al., (2010) indica que el grupo que falló en la escala de vitalidad (F) (1618 ± 186.3 g) presentó un peso significativamente mayor en comparación al grupo que pasó la escala de vitalidad (P) (1450.4 ± 131.2 g), sin detectarse diferencias en el peso a los 8 días entre

el grupo P (2630 ± 206.4 g) y F (2648 ± 299.8 g) tratados con 20 mg cafeína, además se detectaron diferencias a los 8 días en el grupo F (2785 ± 312.8 g) tratado con 35 mg de cafeína, en donde se tuvo un 8% menos de peso en comparación al grupo P (3029 ± 268.9 g).

Los cuadros de asfixia e hipoxia neonatal pueden generar alteraciones metabólicas que afectan la capacidad respiratoria, pudiendo resultar en una menor oxigenación y en un menor score de vitalidad (Orozco et al., 2012). En cuanto a los parámetros respiratorios, estos también pueden verse comprometidos bajo estas condiciones, reflejando la disminución en la eficiencia ventilatoria del neonato. Con base en los hallazgos de Sánchez-Salcedo et al., (2019) se reporta que los lechones provenientes que cerdas tratadas con cafeína obtuvieron mayores puntuaciones en el score de vitalidad (GV) tuvieron mayores valores de pO_2 ($p=0.0148$). En los lechones provenientes de cerdas tratadas con cafeína y que nacieron con un score de vitalidad bajo (LV), presentaron menores valores de pCO_2 ($p<0.05$) y mejores valores de pO_2 ($p<0.01$) en comparación con lechones provenientes de cerdas que pertenecían al grupo control. De manera similar, Villanueva-García et al., (2023) El estudio mostró que, en lechones provenientes de madres tratadas con cafeína, la respuesta observada fue dependiente de la dosis, obteniendo mejores resultados en el grupo 4 (G4, 30 mg/kg), reduciendo de manera significativa los valores de pCO_2 a 1 hora ($p=0.0001$), 6 horas ($p=0.001$) y 24 horas ($p = 0.001$) en comparación con los tratamientos recibidos por los otros grupos. Además, en G4 aumento de manera significativa la pO_2 desde la medición basal ($p=0.0001$), a 1 hora ($p=0.0001$) y a las 24 horas ($p=0.0005$). Por otro lado, Orozco et al., (2012) observó niveles más altos de pCO_2 al nacimiento en lechones de bajo peso (LW) ($p<0.005$), sumado a esto, se demuestra un aumento de peso del 47% en lechones de bajo peso (LW) en comparación al grupo de alto peso (HW) ($p<0.05$), además de ser un 35% mayor en comparación a lechones no asfixiados. Los niveles de pO_2 fueron más altos en lechones del grupo HW, sumado a esto se asociaron los niveles de pCO_2 encontrándose significativamente más bajos en el grupo HW en comparación con el grupo LW ($p<0.05$).

El lactato es un marcador metabólico del cuadro hipóxico, el cual permite evaluar la viabilidad y la posible recuperación postparto, pudiendo asociarse a estrés fisiológico y mortalidad (Orozco et al., 2010). En relación con las concentraciones de lactato, su aumento refleja directamente la magnitud del compromiso hipóxico. Los datos obtenidos por Villanueva-García et al., (2023), se observó que en al menos 3 grupos disminuyeron las concentraciones de lactato. Al comparar los grupos 2 y 3 (G2 y G3), se muestra una disminución a las 6 horas y 24 horas, mostrando una disminución del 7% a 1 hora, 11% a las 6 horas y 17% a las 24 horas ($p=0.001$). Asimismo, el grupo 4 (G4) también presentó disminuciones de 13% a 1 hora, 20% a las 6 horas y 55% a las 24 horas ($p=0.001$). De manera similar, Orozco et al., 2010 observó un disminución significativa de las concentraciones de lactato en los grupos que pasaron el score de vitalidad (P) y que fallaron en el score de vitalidad (F), siendo este último el grupo que tuvo la mayor disminución asociada a la dosis, 20 mg de cafeína se asoció con una disminución del 50% y 35 mg de cafeína se asoció con una disminución del 40% en comparación con el grupo control tratado con el placebo, los cuales presentaron una disminución del 34% del lactato. Las concentraciones de lactato en los distintos grupos y tratamientos, tuvo un aumento significativo en lechones del grupo P. Del mismo modo, Orozco et al., (2012) observó a las 2 horas de nacidos que los lechones de bajo peso (LW) y los lechones con alto peso (HW) presentaron una reducción en las concentraciones ($p<0.05$), siendo aún más evidente en subgrupos que fueron tratados con cafeína, en comparación con los que recibieron el placebo (LW: 25% and HW 17%). Todos los lechones HW tratados con cafeína presentaron reducciones estadísticamente significativas del lactato en comparación con los lechones LW ($p<0.05$). En contraste, Dearlove et al., (2018) observó que los niveles de lactato no se vieron afectados por el tratamiento con cafeína ($p=0.09$). De similar manera, Sanchez-Salcedo et al., (2019) tampoco encontró diferencias significativas en los niveles de lactato entre los lechones con baja vitalidad o buena vitalidad ($p=0.10$).

La disminución del pH sanguíneo se asocia con una disminución de la vitalidad en los lechones durante sus primeras horas de vida (Randall, 1971). En cuanto a los niveles de pH sanguíneo, su reducción constituye un indicador temprano de compromiso fisiológico neonatal. Según los resultados de Orozco et al., (2010) los lechones del grupo que

pasaron el score de vitalidad (P) (placebo 7.46 ± 0.26 , a 20 mg de cafeína 7.48 ± 0.21 , a 35 mg de cafeína 7.46 ± 0.26) presentaron un aumento significativo del pH a las 24 horas en comparación con el grupo que falló en el score de vitalidad (F) que recibió el placebo (placebo 7.22 ± 0.40 , 20 mg 7.44 ± 0.34 , 35 mg 7.31 ± 0.36). Además, los lechones del grupo F tratados con 20 o 35 mg (20 mg 7.44 ± 0.34 , 35 mg 7.31 ± 0.36) de cafeína tuvieron un aumento significativo del pH a las 24 horas de nacidos. Del mismo modo, en Orozco et al., (2012) se presentaron incrementos en los niveles de pH en lechones de alto peso (HW) a las 2 horas de vida ($p<0.05$), mientras que en los lechones de bajo peso (LW) solo incrementó en lechones tratados con cafeína a las 24 horas ($p<0.05$). Sin embargo, en ambos subgrupos HW y LW que recibieron el placebo no lograron reducir sus niveles de pH a las 24h, manteniéndose similares a los obtenidos al momento del nacimiento. De manera similar, Sanchez-Salcedo et al., (2019) observó que los lechones LV proveniente de hembras del grupo de control y hembras tratadas con cafeína tuvieron similares valores de pH ($p=0.37$). Además, los lechones de hembras tratadas con cafeína tuvieron valores de pH mayores en comparación con el grupo control. Así también, Villanueva-García et al., (2023) encontró que al comparar G2 y G3 con G4, el pH aumentó de manera significativa en G4 ($p=0.001$) a 1 hora, a las 6 horas y a las 24 horas. Además, G4 registró aumentos progresivos del pH ($p=0.001$). Por otra parte, Dearlove et al., (2018) observó que los niveles de pH obtenidos a partir de sangre proveniente del cordón umbilical no se vieron afectados por el tratamiento ($p=0.1$).

Los lechones nacidos con una disminución del score de vitalidad presentan menores concentraciones de glicógeno, pudiendo resultar en una hipoglicemia (Vanden Hole et al., 2019). Respecto a las concentraciones de glucosa, estas tienden a disminuir en neonatos con baja vitalidad debido a sus limitadas reservas energéticas. La investigación de Villanueva-García et al., (2023) demostró un aumento significativo en los niveles de glucosa en G4 a 1 hora ($p=0.0001$) y a las 6 horas ($p=0.0001$) después de la administración de la cafeína. A las 24 horas, todos los grupos tuvieron aumentos de los niveles de glucosa, siendo el más alto en G4 ($p=0.007$), este grupo fue el único que mantuvo aumentos significativos y progresivos de los niveles de glucosa a 1 hora, 6 horas y 24 horas ($p=0.02$). Similarmente Orozco et al., (2010) encontró que las concentraciones de glucosa fueron significativamente menores en el grupo que falló en el score de

vitalidad (F) (49.63 mg/dL) en comparación con el grupo que pasó el score de vitalidad (P) (68.32 mg/dL) al nacimiento, manteniéndose las disminuciones hasta las 24 horas. Sin embargo, las concentraciones de glucosa aumentaron significativamente a las 24 horas de nacidos en los lechones del grupo F tratados con 20 mg (30%) o 35 mg (50%) de cafeína, mientras que las concentraciones de glucosa se mantuvieron sin cambios a las 24 horas de nacidos en el grupo P. Por otro lado, Dearlove et al., (2018) observaron que las concentraciones de glucosa no se vieron afectadas por el tratamiento administrado ($p=0.1$). Similarmente Nowland et al., (2019) no encontró diferencias significativas en los niveles de glucosa entre los grupos en tratamiento ($p>0.05$). Sanchez-Salcedo et al., (2019) también encontró que no se observaron diferencias significativas en los lechones cuyas madres fueron tratadas con cafeína, independientemente del score de vitalidad ($p=0.47$), además los lechones cuyas madres pertenecieron al grupo control presentaron valores que podrían indicar hipoglicemia (2.22 mmol/L). En contraste, Orozco et al., (2012) observó que al momento del nacimiento la concentración de glucosa era similar entre lechones de bajo (LW) y alto peso (HW), a las 2 horas de nacidos, la glicemia disminuyó en los lechones tratados con cafeína en comparación con los lechones que recibieron el placebo (60.82% vs 43.49%) tanto en lechones LW como HW ($p<0.005$). En los lechones HW se produjo una disminución significativa en los lechones tratados con cafeína y en el grupo que recibió el placebo (38.55% vs 21.36%), a las 24 horas postparto los lechones HW tratados con cafeína mostraron un aumento en la glicemia en comparación con el grupo placebo.

Debido a la progresión del cuadro clínico se alteran las concentraciones de colesterol y triglicéridos, afectando la producción de energía necesaria para regular la temperatura y la alimentación (Orozco et al., 2010). En relación con las concentraciones de colesterol y triglicéridos, estas suelen disminuir como consecuencia del desequilibrio metabólico. Los datos obtenidos por Cunningham (1986) indica que la cafeína administrada a 50mg/kg de peso vivo produciría hasta 6 veces más C14O₂, teniendo un efecto moderado en la liberación de ácidos grasos libres. De manera similar, Orozco et al., (2010) encontró que las concentraciones de triglicéridos disminuyeron de manera significativa a las 24 horas de vida en el grupo F que recibió el placebo, sin embargo, aumentaron de manera significativa las concentraciones de triglicéridos en lechones que recibieron 20mg o 35mg

de cafeína en ambos grupos, siendo mayor el aumento de 35 mg. Sin embargo, se ha planteado en algunas investigaciones que la administración de cafeína podría tener efectos negativos en lo que respecta a la síntesis de colesterol en las células gliales, pudiendo generar secuelas y deterioro del desarrollo neuronal (Aranda et al, 1986). A pesar de esto, las investigaciones que fueron seleccionadas para esta tesis no midieron efectos neuronales.

Con respecto a la vitalidad, de acuerdo con Sanchez-Salcedo et al., (2019) las hembras tratadas con cafeína tuvieron lechones con mayores puntuaciones en el score de vitalidad en comparación con el grupo control ($p<0.001$), además se observó una disminución en la cantidad de casos de lechones nacidos con la vitalidad disminuida (LV) cuando las madres fueron tratadas con cafeína en el último periodo de gestación, es más, la administración de la cafeína generó un aumento en los lechones nacidos con score de vitalidad más altos (GV) en comparación con el grupo control ($p<0.001$). Asimismo, Superchi et al., (2013) indica que los lechones provenientes de cerdas tratadas con cafeína mostraron un aumento en el score de vitalidad ≥ 7 ($p=0.08$) en comparación con el grupo control ($p=0.030$). Por otro lado, Dearlove et al., (2018) observó que el score de vitalidad en lechones no fue afectado por el tratamiento con cafeína ($p=0.2$).

Al analizar los efectos de los fármacos derivados de la cafeína sobre la vitalidad neonatal en lechones, se observa que los resultados varían dependiendo del protocolo y combinación de fármacos que se utilizó en la investigación. En Dearlove et al., (2018), la administración oral de cafeína durante la gestación tardía no mostró efectos significativos sobre el score de vitalidad al nacimiento, indicando que, en ese contexto, la cafeína no mejoró el estado inicial de los neonatos. Por otro lado, Superchi et al., (2013) administró cafeína en conjunto con alfaxaprostol y oxitocina en cerdas con parto inducido, observando un aumento significativo en la cantidad de lechones en la puntuación de vitalidad ($p=0.030$). Esto podría ser sugerencia de que la cafeína, cuando es parte de una estrategia combinada en partos inducidos, podría tener un efecto positivo en la vitalidad neonatal.

En esta Memoria de Título, en base a los criterios de inclusión, se consideraron 9 estudios, dentro de los cuales se evaluaron distintas variables en cada una de las publicaciones. A nivel general, 6 estudios (67%) encontraron efectos positivos en lechones, dentro de los cuales podemos encontrar un incremento de la temperatura en lechones al nacimiento, a las 6 horas y/o a las 24 horas de vida dependiendo del estudio (Dearlove et al, 2018., Superchi et al, 2013., Villanueva-García et al, 2023), aumento gradual de la tasa de crecimiento o la ganancia de peso en lechones tratados o cuyas madres fueron tratadas con cafeína (Sanchez-Salcedo et al, 2019., Superchi et al, 2013.), aumento del pO₂ y una disminución del pCO₂ en lechones tratados con cafeína que obtuvieron un score de vitalidad alto o aquellos cuyas madres fueron tratadas con cafeína (Sanchez-Salcedo et al, 2019., Villanueva-García et al, 2023), una disminución en las concentraciones de lactato en lechones tratados a distintas dosis de cafeína y en distintos subgrupos (Villanueva-García et al, 2023., Orozco et al, 2010., Orozco et al, 2012.), aumento del pH en lechones nacidos con mejores score de vitalidad o con alto peso al nacimiento a las 2, 6 o 24 horas de vida (Orozco et al, 2010., Orozco et al, 2012., Sanchez-Salcedo, 2019., Villanueva-García et al, 2023.), aumento en la concentración de glucosa a una hora, a las 6 y a las 24 horas del nacimiento (Villanueva-García et al, 2023., Orozco et al, 2010.), liberación de triglicéridos (Orozco et al, 2010.), mejores puntajes de vitalidad en hembras o lechones tratados con cafeína (Sanchez-Salcedo et al, 2019., Superchi et al, 2013).

Por el contrario, existieron 2 estudios (22%) que obtuvieron efectos negativos tras la administración de cafeína en lechones, dentro de los cuales se encuentra una disminución en la tasa de ganancia diaria de peso en lechones nacidos bajo peso o con la vitalidad disminuida (Orozco et al, 2010., Orozco et al, 2012), una disminución en la concentración de glucosa en lechones tratados con cafeína sin importar el peso al nacimiento (Orozco et al, 2012). No obstante, gran parte de los estudios indican una predominancia hacia los efectos positivos asociados al uso de cafeína tanto en lechones como en sus madres.

6. CONCLUSIONES

Considerando los resultados obtenidos, se observa una tendencia hacia los efectos positivos asociados al uso de fármacos derivados de la cafeína en lechones o en sus madres en la gestación tardía. De las 8 variables que se tuvieron en cuenta en esta memoria de título, la mayoría de los estudios mostró mejoras significativas en cuanto a Termorregulación y crecimiento, función respiratoria y estado metabólico, aporte energético y vitalidad; encontrándose efectos negativos únicamente en la ganancia diaria de peso en lechones nacidos con bajo peso o con vitalidad disminuida.

Con respecto a la evaluación de la relación dosis efecto, 4 de los 9 estudios contemplados realizaron esta evaluación a distintas dosis de fármacos derivados de la cafeína, algunos acompañados de otras sustancias como glucosa, encontrándose que existe, en su gran mayoría, efectos positivos asociados a la termorregulación a dosis de 30mg/kg, disminución de la presión parcial de dióxido de carbono a dosis de 10 mg/kg, 20mg/kg o 30 mg/kg y aumento de la presión parcial de oxígeno a dosis de 20 mg/kg y 30mg/kg, reducción del lactato a dosis de 10 mg/kg, 20mg/kg y 30mg/kg, aumento del pH a dosis de 30-35mg/kg, aumento de la glicemia a dosis de 30mg/kg y aumento de la concentración de triglicéridos a dosis de 20mg/kg o 35 mg/kg. El único efecto negativo asociado a la relación dosis efecto fue la reducción de la tasa de crecimiento a dosis de 20-35mg/kg, estando relacionado con el factor de peso al nacimiento.

Se demostraron aumentos en el score de vitalidad en hembras tratadas con cafeína en conjunto con otros medicamentos en el último periodo de gestación, generando una mejor performance en los lechones. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para esclarecer los mecanismos y las dosis optimas de la cafeína.

Con base en los objetivos y propósitos, esta memoria de título ha logrado describir los efectos fisiológicos, metabólicos y terapéuticos de los fármacos derivados de la cafeína, especialmente su impacto en los parámetros respiratorios, variables fisiometabólicas y termorregulación en lechones con cuadros de asfixia e hipoxia neonatal. Asimismo, se

ha interpretado su influencia en la vitalidad neonatal, cumpliendo así con el propósito de explorar su potencial como opción para el manejo de la hipoxia y la reducción de la mortalidad. No obstante, si bien la revisión bibliográfica ha sentado una base sólida, el uso, indicaciones y la relación precisa dosis-efecto requieren aún de investigación experimental y estudios de campo que permitan establecer protocolos de aplicación.

A pesar de que gran mayoría de las investigaciones presentan potenciales beneficios en el tratamiento de la asfixia e hipoxia neonatal en lechones, aun no se ha implementado de manera rutinaria en lo que corresponde a la práctica veterinaria. Esto se debe a que aún faltan estudios e investigaciones que permitan esclarecer los mecanismos de acción, establecer protocolos de dosificación, y los efectos a corto y largo plazo.

Al analizar los resultados obtenidos en esta memoria de título, mi percepción es que la cafeína demuestra un efectivo potencial terapéutico en el manejo de los cuadros de asfixia e hipoxia neonatal. Los hallazgos más relevantes en los resultados están directamente relacionados con la estabilización fisiológica del cuadro, mientras que otras variables más dependientes del estado neonatal inicial del lechón pueden ser más variables sus resultados. En lo personal, los hallazgos presentes en los resultados de esta memoria no solo marcan el potencial uso del medicamento, sino que también evidencian la necesidad de estandarizar protocolos y profundizar la investigación en el área.

En este sentido, la presente memoria de título cobra especial relevancia al sintetizar la información disponible, generando una base teórica y contribuyendo al entendimiento de los efectos terapéuticos de la administración de cafeína en lechones con cuadro de asfixia e hipoxia neonatal, sentando una base para futuras investigaciones experimentales cuyo fin sea la validación clínica y evaluación del potencial uso como herramienta en la disminución de la mortalidad neonatal y un aumento en la vitalidad de los lechones.

7. REFERENCIAS

Al-Alaiyan, S., Al-Rawithi, S., Raines, D., Yusuf, A., Legayada, E., Shoukri, M. M., & el-Yazigi, A. (2001). *Caffeine metabolism in premature infants*. Journal of clinical pharmacology, 41(6), 620–627. <https://doi.org/10.1177/00912700122010500>

Aranda, J. V., Chemtob, S., Laudignon, N., & Sasyniuk, B. I. (1986). *Pharmacologic effects of theophylline in the newborn*. The Journal of allergy and clinical immunology, 78(4 Pt 2), 773–780. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(86\)90060-6](https://doi.org/10.1016/0091-6749(86)90060-6)

Asociación española de pediatría (AEP). (2021). *Cafeína*. Disponible en: <https://www.aeped.es/pediamecum/generatepdf/api?n=83699> (accedido 21 de noviembre del 2024)

Baxter, E. M., Jarvis, S., Sherwood, L., Farish, M., Roehe, R., Lawrence, A. B., & Edwards, S. A. (2011). *Genetic and environmental effects on piglet survival and maternal behaviour of the farrowing sow*. Applied Animal Behaviour Science, 130(1–2), 28–41. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2010.11.020>

Caldara, F. R., Dos Santos, L. S., Machado, S. T., Moi, M., de Alencar Nääs, I., Foppa, L., Garcia, R. G., & de Kássia Silva Dos Santos, R. (2014). *Piglets' surface temperature change at different weights at birth*. Asian-Australasian Journal of Animal Sciences, 27(3), 431–438. <https://doi.org/10.5713/ajas.2013.13505>

Cuartas-Agudelo, Y., Vergara-Yanez, D., Castañeda-Palacio, S., Duque-Echeverri, L., Saavedra-Valencia, M., Martínez- Sánchez, L. (2024). *Efectos de la cafeína en la salud*. Medicina Interna de México 2024; 40 (3): 211-220. <https://doi.org/10.24245/mim.v40i3.9688>

Cunningham H. M. (1968). *Effect of caffeine on nitrogen retention, carcass composition, fat mobilization and the oxidation of C14-labeled body fat in pigs*. Journal of animal science, 27(2), 424–430. <https://doi.org/10.2527/jas1968.272424x>

Dearlove, B. A., Kind, K. L., Gatford, K. L., & van Wettere, W. H. E. J. (2018). *Oral caffeine administered during late gestation increases gestation length and piglet temperature in naturally farrowing sows*. Animal reproduction science, 198, 160–166. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2018.09.015>

English, P.R. & Wilkinson, V. (1982). *Management of the sow and litter in late pregnancy and lactation in relation to piglet survival and growth*. In: Cole, D.J.A.,

Farmer, C. (Ed.). (2023). *El lechón lactante y destetado* . BRILL.

Foxcroft, G.R. (Eds.), *Control of Pig Reproduction*. Butterworths, London, pp. 479–506. <https://doi.org/10.1530/biosciprocs.11.0023>

Fraser D. (1990). *Behavioural perspectives on piglet survival*. Journal of reproduction and fertility. Supplement, 40, 355–370. Disponible en: <https://www.biosciproceedings.org/BP/0013/bp0013cpr25.pdf> (accedido 19 de diciembre del 2024)

Fredholm B. (1985). *On the mechanism of action of theophylline and caffeine*. Acta Médica Scandinavica, 217(2), 149–153. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1985.tb01650.x>

Instituto de Salud Pública (ISPCH). (2023). *Cafeína*. Sistema de consulta de productos registrados. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl> (accedido 21 noviembre 2024)

Jarratt, L., James, S. E., Kirkwood, R. N., & Nowland, T. L. (2023). *Effects of Caffeine and Glucose Supplementation at Birth on Piglet Pre-Weaning Growth, Thermoregulation, and Survival*. *Animals: an open access journal from MDPI*, 13(3), 435. <https://doi.org/10.3390/ani13030435>

Jović, S., Ćupić, V., Ristić, G., Vakanjac, S., Dimitrijević, B., Miladinović, D., & Živković, L. (2016). *The influence of the induction of farrowing on live birth, body mass, appearance of dystocia, mortality and surviving of neonatal pigs in litter during the first ten days*. Veterinarski Glasnik, 70(1–2) pp13–29. <https://doi.org/10.2298/VETGL1602013J>

Koketsu, Y., Takenobu, S., & Nakamura, R. (2006). Preweaning mortality risks and recorded causes of death associated with production factors in swine breeding herds in Japan. *The Journal of veterinary medical science*, 68(8), 821–826. <https://doi.org/10.1292/jvms.68.821>

Kot, M., & Daniel, W. A. (2008). *The relative contribution of human cytochrome P450 isoforms to the four caffeine oxidation pathways: an in vitro comparative study with cDNA-expressed P450s including CYP2C isoforms*. *Biochemical pharmacology*, 76(4), 543–551. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.05.025>

Miao, Y., Zhou, Y., Zhao, S., Liu, W., Wang, A., Zhang, Y., Li, Y., & Jiang, H. (2022). *Comparative efficacy and safety of caffeine citrate and aminophylline in treating apnea of prematurity: A systematic review and meta-analysis*. PloS One, 17(9), e0274882. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274882>

Muns, R., Nuntapaitoon, M., & Tummaruk, P. (2016). *Non-infectious causes of pre-weaning mortality in piglets*. Livestock Science, 184, 46-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.livsci.2015.11.025>

Nowland, T. L., Kind, K., Hebart, M. L., & van Wettere, W. H. E. J. (2020). Caffeine supplementation at birth, but not 8 to 12 h post-birth, increased 24 h pre-weaning mortality in piglets. *Animal: an international journal of animal bioscience*, 14(7), 1529–1535. <https://doi.org/10.1017/S175173111900301X>

Orozco-Gregorio H, Mota-Rojas D, Alonso-Spilsbury M, Alonso-Spilsbury M, Olmos-Hernández A, Ramírez-Necoechea R, Velazquez-Armenta EY, Nava-Ocampo AA, Hernández-González R, Trujillo-Ortega ME, Villanueva-García D (2008). *Short-term neurophysiologic consequences of intrapartum asphyxia in piglets born by spontaneous parturition*. The International Journal of Neuroscience 118, 1299–1315. <https://doi.org/10.1080/00207450701872846>

Orozco-Gregorio, H., Mota-Rojas, D., Bonilla-Jaime, H., Trujillo-Ortega, M. E., Becerril-Herrera, M., & Hernández-González, R. (2010). *Effects of administration of caffeine on metabolic variables in neonatal pigs with peripartum asphyxia*. American Journal of Veterinary Research, 71(10), 1214–1219. <https://doi.org/10.2460/ajvr.71.10.1214>

Orozco-Gregorio H., Bonilla-Jaime H., Mota-Rojas D., Trujillo-Ortega M. E., Roldan-Santiago P., Martínez-Rodríguez R., Borderas-Tordesillas F., Flores-Peinado S., Mora-

Medina P., Ramírez-Necochea R. (2012). *Effects of subcutaneous administration of caffeine on the physiometabolic profile of low-birthweight neonate piglets*. Animal Production Science 52, 981-990. <https://doi.org/10.1071/AN11199>

Randall G. C. (1971). *The relationship of arterial blood pH and pCO₂ to the viability of the newborn piglet*. Canadian journal of comparative medicine: Revue canadienne de medecine comparee, 35(2), 141–146. Disponible en: <https://PMC1319564/> (accedido 19 de diciembre del 2024)

Randall G. C. (1972a). *Observations on parturition in the sow. I. Factors associated with the delivery of the piglets and their subsequent behaviour*. The Veterinary record, 90(7), 178–182. <https://doi.org/10.1136/vr.90.7.178>

Randall G. C. (1972b). *Observations on parturition in the sow. II. Factors influencing stillbirth and perinatal mortality*. The Veterinary Record, 90(7), 183–186. <https://doi.org/10.1136/vr.90.7.183>

Sánchez-Salcedo, J. A., Orozco-Gregorio, H., González-Lozano, M., Roldán-Santiago, P., González-Hernández, M., Ballesteros-Rodea, G., & Bonilla-Jaime, H. (2019). *Caffeine administered to pregnant sows improves piglet vitality, gas exchange and body weight gain*. Animal reproduction science, 208, 106120. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2019.106120>

Servicio agrícola ganadero (SAG). (2024). *Cafeína. Sistema de medicamentos veterinarios*. Disponible en:

https://medicamentos.sag.gob.cl/ConsultaUsrPublico/BusquedaMedicamentos_1.asp
(Accedido el 21 noviembre 2024)

Solari, F. (2013). *Apneic syndrome in premature newborn*. Laboratorio de neurofisiología. Centro de procedimientos ambulatorios neurología infantil. Departamento de pediatría, Clínica Las Condes. Disponible en: https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2013/3%20mayo/5-Dra.Solari.pdf (accedido 21 de noviembre del 2024)

Superchi, P., Mazzoni, C., Zanardelli, P., Piancastelli, C., Zambini, E. M., Beretti, V., & Sabbioni, A. (2013). *Effects of oral caffeine administration to sows with induced parturition on hypoxia in piglets*. Livestock Science, 157(1), 372-377.

Tuchscherer, M., Puppe, B., Tuchscherer, A., & Tiemann, U. (2000). *Early identification of neonates at risk: traits of newborn piglets with respect to survival*. Theriogenology, 54(3):371-88. [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(00\)00355-1](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(00)00355-1)

Vanden Hole, C., Ayuso, M., Aerts, P., Prims, S., Van Cruchten, S., & Van Ginneken, C. (2019). *Glucose and glycogen levels in piglets that differ in birth weight and vitality*. *Helijon*, 5(9), e02510. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02510>

Van Dijk, A. J., van Loon, J. P., Taverne, M. A., & Jonker, F. H. (2008). *Umbilical cord clamping in term piglets: a useful model to study perinatal asphyxia*. Theriogenology, 70(4), 662–674. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.04.044>

Vaillancourt, P., Stein, T., Marsh, W., Leman, A., & Dial, G. (1990). *Validation of producer-recorded causes of preweaning mortality in swine*. Preventive Veterinary Medicine, 10(1–2), 119–130. [https://doi.org/10.1016/0167-5877\(90\)90057-O](https://doi.org/10.1016/0167-5877(90)90057-O)

Villanueva-García, D., Ghezzi, M., Mora-Medina, P., Hernández-Ávalos, I., Olmos-Hernández, A., Casas-Alvarado, A., Lezama-García, K., Domínguez-Oliva, A., Rodríguez-González, D., & Marcet-Rius, M. (2023). *Caffeine Administration in Piglets with Low Birthweight and Low Vitality Scores, and Its Effect on Physiological Blood Profile, Acid-Base Balance, Gas Exchange, and Infrared Thermal Response*. Animals: 13(22), 3491. <https://doi.org/10.3390/ani13223491>

Weary, D.; Pajor, E.; Thompson, B.; Fraser, D. (1996). *Risky behaviour by piglets: a trade off between feeding and risk of mortality by maternal crushing?* Animal Behavior. <https://doi.org/10.1006/anbe.1996.0066>

Zappettini, S., & Bernard, C. (2017). Chapter 2: *Adenosine signaling throughout development*. In Adenosine receptors in neurodegenerative diseases. Institute of Neurosciences of Systems. Elsevier, Academic Press, Pages 23-43. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803724-9.00002-8>