



TECNIGRASAS

SUPLEMENTOS Y NUTRIENTES

NOTA TÉCNICA – 19
EI PAPEL DE LOS ÁCIDOS GRASOS
ESENCIALES (OMEGA 3 Y 6) EN LA
PROGRAMACIÓN FETAL DE LOS
EQUINOS

ROLANDO HERNÁNDEZ

OCTUBRE, 2022

El papel de los ácidos grasos esenciales (Omega 3 y 6) en la programación fetal de los equinos

Rolando Hernández
Nota Técnica 19 (NT-19)
Tecnigrasas SAS
Octubre, 2022

Las grasas de la dieta son comúnmente entendidas como una fuente de alta energía para el metabolismo animal. Sin embargo, a pesar de ser cierta esta afirmación, minimiza las propiedades funcionales que tiene sus componentes básicos, los ácidos grasos esenciales. Estos se describen como ácidos grasos que el cuerpo necesita, pero no los produce, por lo que deben ser incorporados en la dieta de todos los mamíferos, incluyendo los equinos.

Un alimento funcional es aquel que ha demostrado, de manera satisfactoria, que posee un efecto beneficioso sobre una o varias funciones específicas en el organismo, más allá de los efectos nutricionales habituales, siendo esto relevante para la mejoría de la salud y el bienestar y/o la reducción del riesgo de enfermar (Functional Food Science in Europe, FUSOSE, 1.999), y sin duda alguna los ácidos grasos esenciales (omega 3 y 6) cumplen con esta premisa.

En humanos se recomienda el uso de ácidos grasos omega 3, para ayudar en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, para la prevención de enfermedades cardiovasculares, la protección del sistema nervioso, entre otras condiciones.

Estas recomendaciones aprovechan propiedades funcionales (más allá de la energía) que tienen este tipo de nutrientes, debido a cambios en la producción de señales químicas, hormonas o cambios en las membranas celulares de los tejidos, que pueden explicar las razones terapéuticas de su recomendación.

En épocas más recientes, se ha desarrollado un notable interés por el efecto que pueden tener los ácidos grasos esenciales (AGE), particularmente EPA y DHA (ácidos grasos de la familia omega 3), en la programación fetal, buscando generar condiciones favorables, a nivel uterino, para la activación de genes en la etapa fetal, que puedan tener un impacto beneficioso en la vida adulta y en el bienestar animal.

Los nutrientes y la programación fetal

En la década de los 90, fueron reportados estudios epidemiológicos que evidenciaban la relación existente entre el bajo peso al nacer y la aparición de enfermedades no transmisibles en la vida adulta de las personas (diabetes, osteoporosis, problemas cardiovasculares, etc.), es decir, que mientras menor sea el peso al nacer, mayor es el riesgo de sufrir estas enfermedades en la adultez. En dichos estudios se postuló que las adaptaciones fetales a un entorno adverso en el útero indujeron cambios permanentes en el feto, denominados

“programación” que se revelaban a medida que el individuo envejecía o en presencia de un entorno postnatal adverso (Barker *et al.*, 1991; Fall *et al.*, 1995; Hales, 1997).

Como lo comenta Chavatte y Robles (2019), estos estudios fueron duramente criticados al inicio, pero luego fueron confirmados en décadas posteriores, a través de varios estudios en humanos y modelos animales, incluyendo al equino, denominándose Orígenes Evolutivos de la Salud y la Enfermedad (DOHaD, por sus iniciales en inglés), lo que reforzó la necesidad de entendimiento de la epigenética.

La epigenética es la parte de la biología que estudia los factores no genéticos que afectan el desarrollo embrionario y durante la etapa fetal. Los factores epigenéticos pueden producir cambios en la expresión de los genes, sin que estos impliquen cambios (temporales o permanentes) en la secuencia del ADN (Mazzio y Soliman, 2014). Estos cambios pueden ocurrir durante la gametogénesis (producción de óvulos y espermatozoides), el desarrollo embrionario temprano y la subsecuente diferenciación celular (Chavatte y Robles, 2019). Algunos de estos cambios son deseables y permiten la expresión, en la vida adulta, de características genéticas favorables que pueden ayudar a prevenir enfermedades o mejorar el desempeño animal (mayor desarrollo muscular, mayor producción de leche, sistema inmune más desarrollado, etc.). El manejo de estos factores epigenéticos, para mejorar o reducir la expresión de determinados genes, se conoce como programación fetal, siendo la nutrición uno de los factores epigenéticos de mayor interés en dicha programación.

La programación fetal se define como la respuesta a un reto específico, para el organismo mamífero, durante un período crítico del desarrollo fetal, que altera la trayectoria del desarrollo cualitativamente, cuantitativamente, o ambas cosas, con los consiguientes efectos persistentes (Nathanielsz *et al.*, 2007). Este reto puede ser la depleción o incremento de un nutriente en el ambiente uterino.

En los equinos, este efecto epigenético ha sido demostrado ampliamente, destacándose la aparición de lesiones de osteocondrosis¹ en potros en desarrollo, que sus madres han sido alimentadas con altos niveles de almidón durante la gestación (Vander Heyden *et al.* 2013, Peugnet *et al.* 2015). Robles *et al.* (2018) observaron un aumento del grosor de la pared vascular de las arteriolas alantoideas y una disminución del volumen de los vasos microcotiledóneos en las placentas a término de yeguas alimentadas con cereales (cebada aplastada, 3,5 kg/día los últimos 4,5 meses de gestación) en comparación con yeguas alimentadas únicamente con forrajes (Figura 1).

¹ La osteocondrosis se ha definido como una condición idiopática, caracterizada por una disrupción en la osificación endocondral, que provoca: engrosamiento y retención del cartílago, necrosis de las capas basales del cartílago articular retenido, defectos en huesos subcondral y fractura subcondral y producción de fragmentos óseos, que conducen a defectos biomecánicos (Vidal *et al.* 2011)

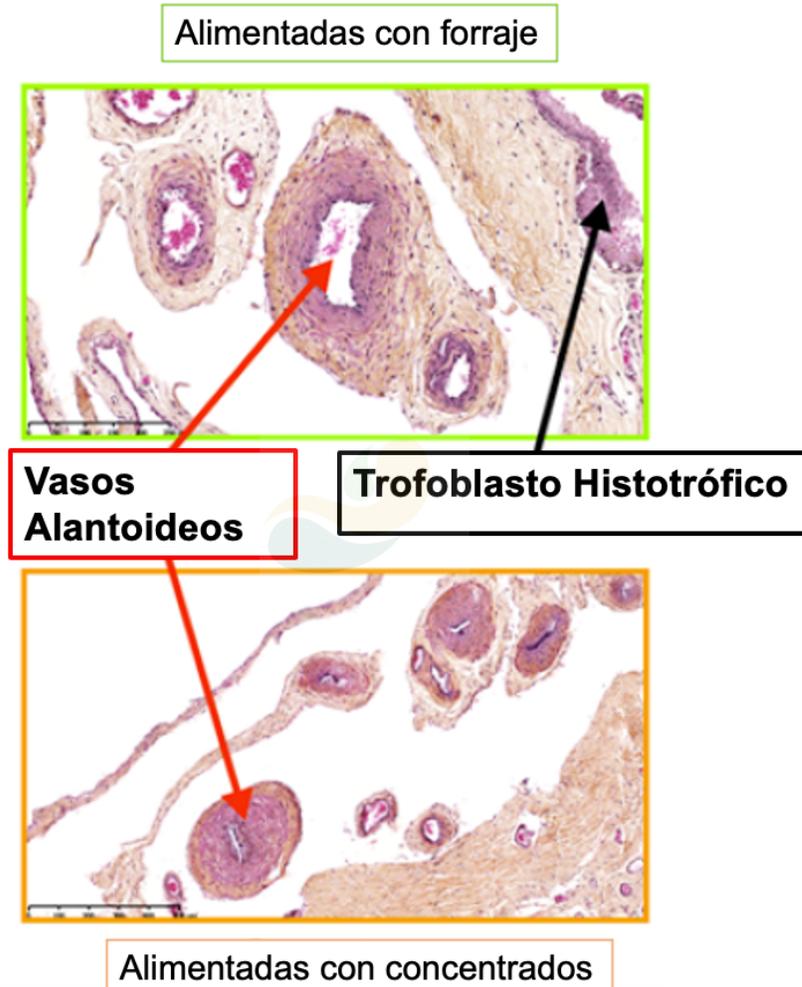


Figura 1. Diferencias en el espesor de los vasos sanguíneos placentarios en yeguas gestantes alimentadas con concentrado (altos en almidón) o solo forrajes. Fuente: Robles *et al.* (2018).

Estas alteraciones vasculares también se relacionaron con modificaciones en la expresión de los conjuntos de genes implicados en la vascularización de la placenta, la inflamación, la coagulación y la producción de colágeno en yeguas alimentadas con concentrados. Por lo tanto, la inflamación de la placenta también puede estar implicada en la mediación de los efectos de la alimentación con cereales, en yeguas de cría, sobre el desarrollo de enfermedades osteoarticulares en los potros (Robles *et al.* 2022).

En otro estudio (Chavatte y Robles, 2019), donde yeguas gestantes fueron divididas en dos grupos (5 yeguas por grupo) y alimentadas con distintos niveles de almidón (Grupo alto almidón AA, 110 g de almidón/100 kg PV² como mínimo [rango 110-160 g almidón/100 kg PV] y Grupo bajo almidón BA, 75 g de almidón/100 kg PV como máximo [rango 40 – 75 g

² Peso Vivo

almidón/100 kg PV]) durante los 2 últimos meses de gestación, se evaluó la presencia de lesiones relacionadas con osteocondrosis en los potros provenientes de dichas yeguas a los 12 meses de edad (Figura 2). Los potros nacidos de yeguas del grupo BA presentaban menos lesiones de osteocondrosis (20 %), a diferencia de los potros provenientes de las yeguas alimentadas con dietas AA (80 %). Los autores de este estudio recomiendan no utilizar niveles superiores a los 100 g de almidón / 100 kg PV por comida por día, en yeguas gestantes, para evitar lesiones de osteocondrosis en los potros.

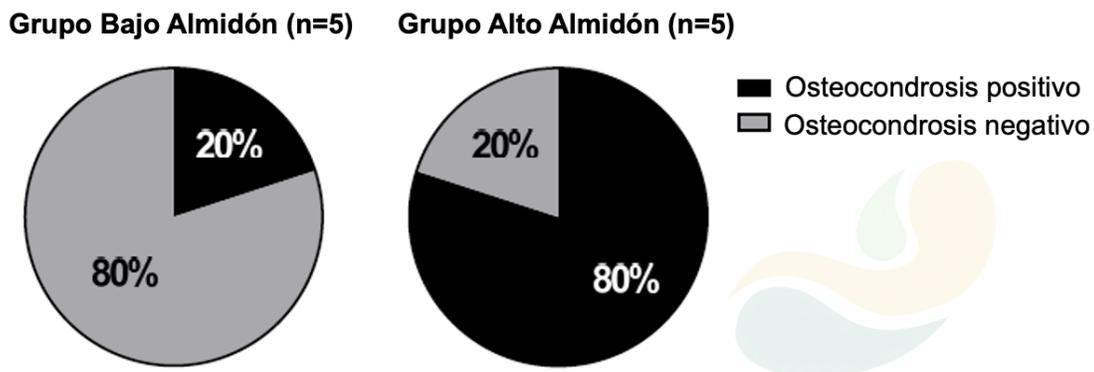


Figura 2. Porcentaje de potros nacidos de yeguas alimentadas con dietas altas en almidón (>110g/100kg de peso vivo) presentaron lesiones de osteocondrosis a los 12 meses de edad en comparación con los potros nacidos de yeguas alimentadas con dietas bajas en almidón (<75g/100kg de peso corporal). Fuente: Adaptado de Chavatte y Robles, 2019.

¿Y qué sucede con la grasa (ácidos grasos)?

Otros nutrientes pueden tener efectos epigenéticos positivos sobre la programación fetal, siendo los ácidos grasos esenciales de los más estudiados. En particular, los ácidos grasos de la familia omega 3: EPA y DHA. Ambos son ácidos grasos de más de 20 átomos de carbono, y polinsaturados, teniendo 5 insaturaciones (dobles enlaces) EPA y 6 insaturaciones DHA. Estos omega 3 son abundantes en los aceites de pescado, en particular los de peces marinos de aguas profundas.

Los ácidos grasos omega 3 son ampliamente reconocidos por sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores en los equinos (Warren y Vineyard, 2013). Sin embargo, en las dietas modernas de los caballos, donde predominan los forrajes y los cereales, pueden ser bajas en el contenido de EPA Y DHA, y aunque los forrajes pueden contener otro omega 3, el ácido alfa linoléico, sus concentraciones pueden ser bajas y debe ser convertido en EPA y DHA, para poder tener los efectos previamente descritos, con tasas muy bajas de transformación debido principalmente al alto nivel de omega 6 que aportan los cereales.

Aportar EPA y DHA pueden impactar positivamente la programación fetal, como lo demuestran recientes trabajos (Jacobs *et al.* 2018), en donde yeguas suplementadas con estos omega 3, desde 45 días antes de la ovulación, incrementaron la incorporación de DHA en el endometrio, al compararlas con las yeguas no suplementadas, a los 12 días post-ovulación (DPO). Los autores de estos estudios señalan que la expresión de genes en el útero, responsables del transporte de nutrientes al embrión en desarrollo, mostró una tendencia a aumentar en las yeguas suplementadas con DHA (Figura 3). Esto puede indicar un útero con un ambiente post-ovulatorio más “hospitalario”, que podría mejorar el desempeño reproductivo, inclusive en aquellas yeguas con sobrepeso u obesidad.

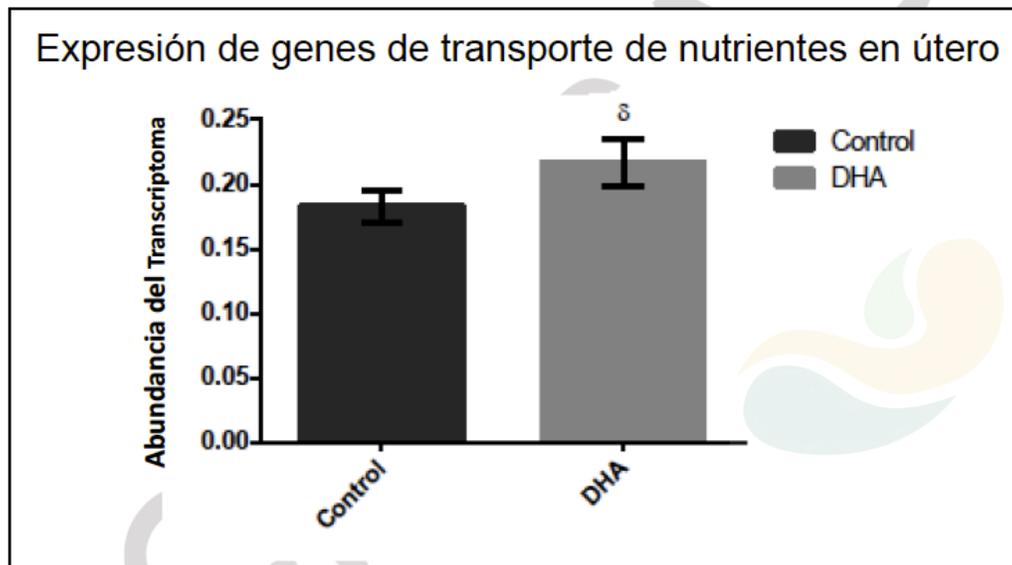


Figura 3. Expresión de genes relacionados con el transporte de nutrientes a nivel uterino en yeguas a los 12 DPO. Adaptado de Jacobs *et al.* 2018

Los autores también reportan efectos positivos en la expresión de genes relacionados con el desarrollo temprano de los embriones provenientes de las yeguas suplementadas con omega 3. Los embriones recolectados a los 12 DPO, de yeguas que eran suplementadas con DHA, mostraron una expresión mayor de los genes relacionados con la diferenciación del trofoectodermo³ (Figura 4). Una interacción dinámica entre el endometrio de la yegua y el trofoectodermo del embrión, es fundamental para el establecimiento y mantenimiento de la gestación, lo que lleva a los autores a hipotetizar que los cambios mostrados anteriormente, en la expresión de genes del útero y del embrión como resultado de la suplementación con omega 3, se traducen en la producción de embriones de mejor calidad, incrementando la probabilidad de implantarse exitosamente y lograr el establecimiento de la preñez.

³ Es una capa de células epiteliales que son responsables de generar tejidos extra-embriónicos, tales como la placenta y los vasos endometriales exclusivos de la gestación equina.

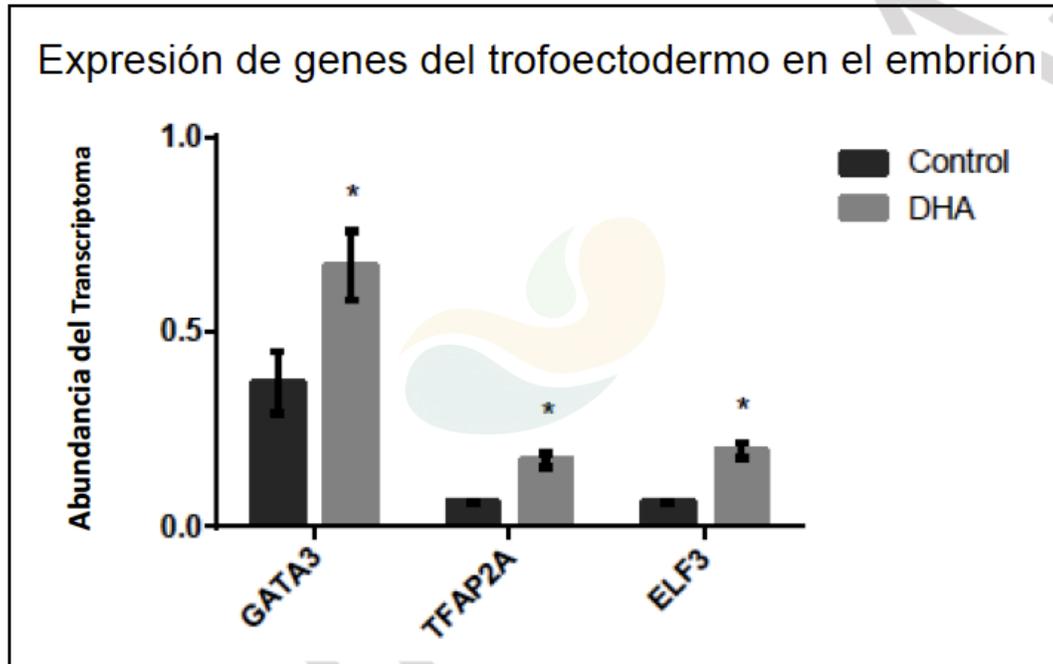


Figura 4. Expresión de genes del trofoectodermo en embriones obtenidos en yeguas de 12 DPO. Adaptado de Jacobs *et al.* (2018).

En estudios *in vitro*, utilizando células endoteliales obtenidas de tejidos placentarios humanos, en medios de cultivo enriquecidos con ácidos grasos como el oleico (C 18: 1, OA, Omega 9), el EPA y DHA (ambos omega 3), se evidenció que los vasos sanguíneos obtenidos en medios enriquecidos con EPA y DHA eran más largos y con mayor número de ramificaciones (con efectos estadísticos altamente significativos. Figura 5 y 6), lo cual es fundamental para lograr una comunicación materno-fetal efectiva, permitiendo la óptima transferencia de nutrientes críticos para el desarrollo embrionario y fetal, además, de facilitar el manejo de la programación fetal a través de la dieta (Duttaroy y Basak, 2013). Estos efectos también han sido reportados en otras especies (bovinos, roedores, etc.) y pudieran obtenerse en yeguas gestantes suplementadas con este tipo de nutrientes.

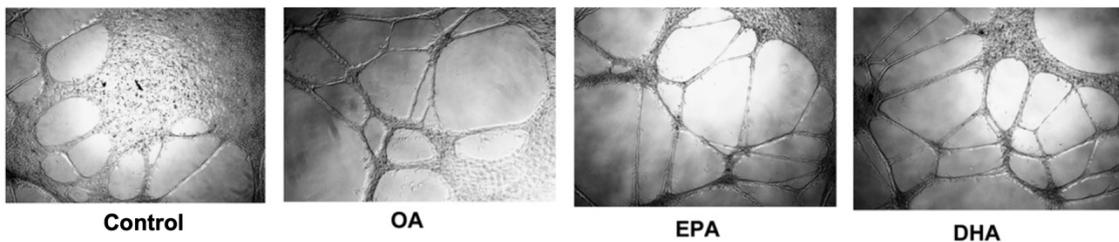


Figura 5. Angiogénesis *in vitro* de células endoteliales obtenidas de placentas humanas e incubadas con distintos ácidos grasos. Fuente: Duttaroy y Basak (2013).

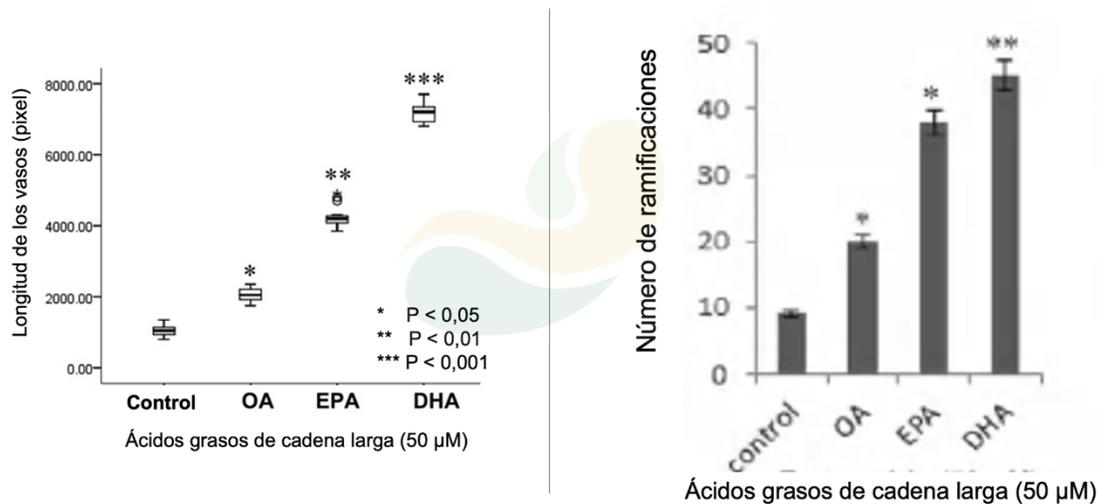


Figura 6. Longitud y ramificación de vasos sanguíneos producidos *in vitro* a partir de placentas humanas e incubadas con distintos ácidos grasos. Fuente: Adaptado de Duttaroy y Basak (2013).

El mecanismo exacto de cómo los ácidos grasos esenciales pueden estimular el desarrollo angiogénico en el embrión, no es del todo entendido. Sin embargo, Duttaroy y Basak (2013) mencionan que es posible que los ácidos grasos insaturados, en particular los esenciales (Omega 6 y 3), puedan ingresar al núcleo de las células embrionarias y activar genes relacionados con la producción de factores angiogénicos, como el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular y la Angiopoyetina 4 (VEGF y ANG, respectivamente), estimulando el desarrollo de los vasos capilares que establecerán el sistema de intercambio gaseoso y de nutrientes materno-fetal, fundamental para el óptimo desarrollo del embrión y futuro feto. En la figura 7, se resumen los mecanismos propuestos por Duttaroy y Basak (2013).

TECNIGRASAS
SUPLEMENTOS Y NUTRIENTES

Ácidos grasos insaturados y sus efectos sobre placentación y angiogénesis

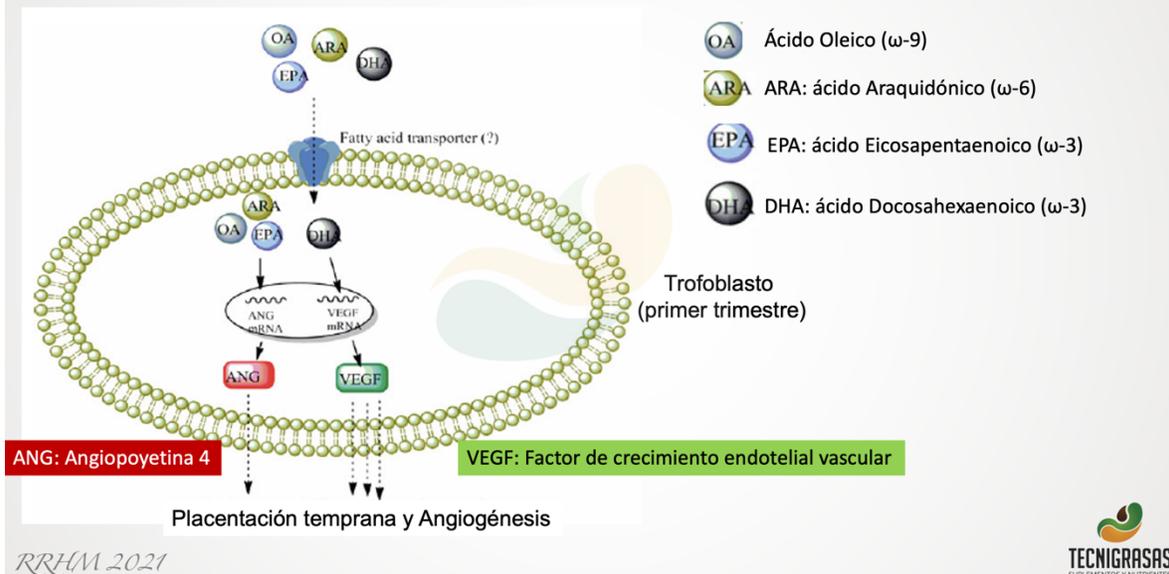


Figura 7. Mecanismos propuestos de cómo los ácidos grasos insaturados promueven la placentación temprana y el desarrollo de vasos sanguíneos en las etapas tempranas del desarrollo embrionario. Fuente: Adaptado de Duttaroy y Basak (2013).

En equinos, que poseen una placentación difusa, el alantocorion del embrión no profundiza en el endometrio de la yegua. En este tejido embrionario se desarrollan capas altamente vascularizadas, que favorecen un intercambio de nutrientes efectivo sin la necesidad de establecer una comunicación profunda, permitiendo absorber los nutrientes provenientes de las glándulas uterinas a través de los microcotiledones (altamente vascularizados), que se insertan dentro de las microcarúnculas endometriales de la yegua (Figura 8).

Por lo anterior, es necesario un desarrollo placentario y angiogénico muy eficiente, y los ácidos grasos esenciales, como EPA Y DHA, pueden estimular este proceso de manera adecuada y oportuna, permitiendo no solo el intercambio de nutrientes tempranos para un desarrollo apropiado del embrión, sino que pueden favorecer a que efectores epigenéticos positivos (como aminoácidos y ácidos grasos esenciales) estén disponibles para una programación fetal oportuna, activando genes que influyan de manera positiva en la salud y el desempeño adulto de los equinos.

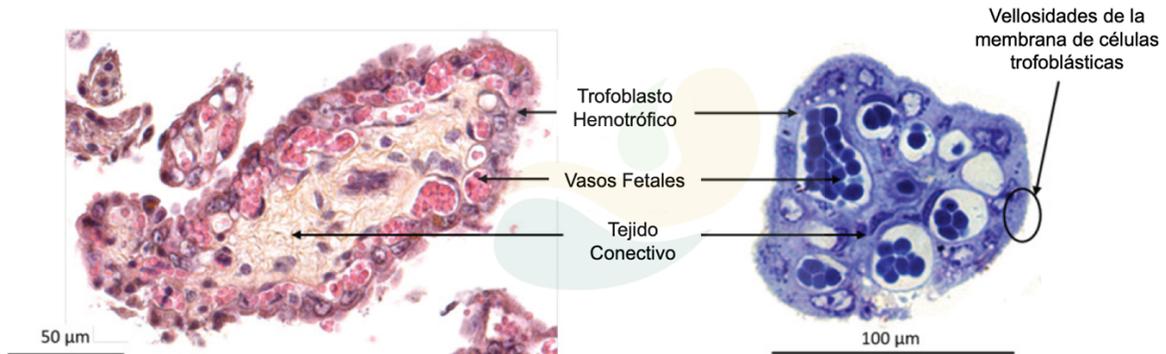


Figura 8. Microfotografías de la estructura del microcotiledon en la placenta de la yegua a término. Nótese el alto desarrollo de vasos sanguíneos para el intercambio materno-fetal.

Fuente: Adaptado de Robles *et al.* (2022).

Beneficios probados de los AGE (omega 3 y 6) en la programación fetal equina

Como se mencionó previamente, suplementar con grasa y en particular con ácidos grasos esenciales, como EPA y DHA (omega 3) o el ácido linoleico (omega 6), puede ser crucial para la programación fetal en equinos. Las principales razones de esta afirmación se basan en sus propiedades inmunomoduladoras, en su participación en el desarrollo del sistema nervioso del feto, afectando de manera crítica la fertilidad y también la inflamación. Además, estos nutrientes funcionales pueden afectar el ambiente materno y activar genes en el embrión que promuevan el desarrollo del embrión y del feto. Otros beneficios de suplementar con grasa con altos niveles de ácidos grasos omega 3 en yeguas adultas, mencionados por Chavatte y Robles (2019), se detallan a continuación:

- Aumentar la transferencia de omega 3 totales y DHA, de la madre al feto al nacer (Adkin *et al.*, 2013a), conduce a un mejor comportamiento social antes del destete (Adkin *et al.*, 2013b) e incrementa la memoria y la capacidad de aprendizaje de los potros a los 2 años de edad (Adkin *et al.*, 2015). Los autores suplementaron a las yeguas con una fuente de omega 3 de algas, desde 90 días antes del parto, hasta 74 días después, aportando 18,6 g de grasa, 2 g de omega 3 total y 1,5 g de DHA al día.
- La suplementación de yeguas con aceite de pescado (0,11 ml/kg de peso corporal) desde 28 días antes hasta 84 días después del parto (Hodge *et al.*, 2017) aumentó la concentración de ácidos grasos omega 3, y especialmente de EPA en la leche, en comparación con el uso de un aceite rico en omega 6 (mezcla de pescado y aceite de soya, 0,33ml/kg de peso corporal), que aumentó la concentración de ácidos grasos omega 6 en la leche.
- En los sementales reproductores, la suplementación con una fuente de grasa con omega 3, rica en DHA y EPA, ha demostrado aumentar la calidad del semen refrigerado y congelado, a través de la incorporación de ácidos grasos omega 3 en las membranas de los espermatozoides y modificando la fluidez de la membrana

(Brinsko *et al.*, 2005; Freitas *et al.*, 2016). Sin embargo, los efectos sobre el desarrollo del potro y la salud a largo plazo no fueron estudiados.

Finalmente, en etapas críticas como el final de la gestación (últimos 4 meses) la yegua puede aumentar sus necesidades energéticas de manera importante. Por ejemplo, una yegua gestante de 500 kg de peso vivo puede requerir 17,9 Megacalorías (Mcal) de Energía Digestible (ED) por día al 7^{mo} mes de gestación. Este requerimiento puede incrementarse hasta un 20 %, llegando a requerir 3,5 Mcal de ED adicionales por día, hacia el final de la gestación (11^{vo} mes). Usar concentrados, con altos niveles de almidón, puede ser una alternativa para aumentar el aporte energético de la dieta para la yegua. Sin embargo, esto puede conducir a efectos indeseables sobre la programación fetal, predisponiendo a enfermedades del desarrollo como la osteocondrosis en los potros. Reducir el nivel de almidones y aumentar el aporte de grasa, enriquecida con ácidos grasos esenciales (Omega 3), puede ser una estrategia para aumentar el aporte energético, sin incrementar el riesgo a sufrir problemas esqueléticos en el potro durante los primeros años de vida.

Lo anterior, es fundamental en yeguas que han mostrado problemas con el metabolismo de carbohidratos, como la resistencia a la insulina. Además, las yeguas hacia el final de la gestación son más resistentes a la insulina que las yeguas estériles o las yeguas preñadas al inicio de la gestación (Beythien *et al.*, 2017). La resistencia a la insulina ha sido asociada con inflamación sistémica en yeguas (Robles *et al.*, 2018), pudiendo producir inflamación placentaria al final de la gestación, aumentando el riesgo de que los potros de esas yeguas desarrollen lesiones de osteocondrosis durante su primer año.

Con base en la información aquí presentada, podemos considerar que los factores epigenéticos, como los ácidos grasos esenciales (omega 3 y 6), en el entorno temprano del desarrollo embrionario y fetal, pueden mejorar la salud y el rendimiento de la descendencia (Figura 9), aportando en la dieta de las yeguas gestantes niveles de EPA y DHA (entre 1,5 a 5 g/día) en relaciones óptimas entre los ácidos grasos esenciales (5-3 : 1, Omega 6 : 3) durante el final de la gestación, beneficiando a la madre y al potro indirectamente por una mejora en la expresión fenotípica de sus genes deseables.

Orígenes Evolutivos de la Salud y la Enfermedad (DOHaD)

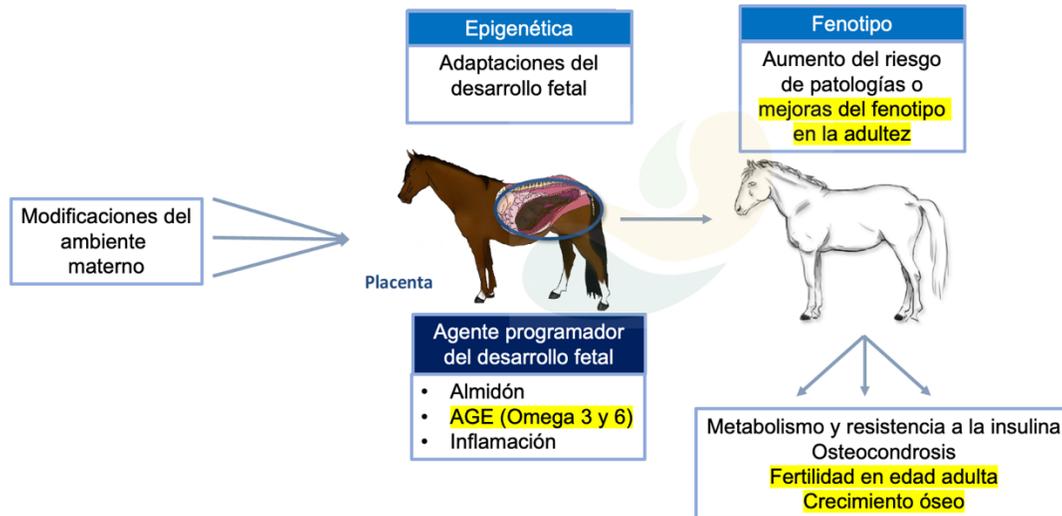


Figura 9. Representación esquemática de los orígenes evolutivos de la salud y la enfermedad en equinos, explicados a través de los factores epigenéticos. Adaptado de Chavatte y Robles (2019).

**Elaborado por:
Rolando Hernández
Tecnigrasas, Suplementos y Nutrientes SAS
Octubre, 2022**

Para información adicional relacionada con la aquí presentada (bibliografía citada y otras notas técnicas relacionadas) les invito a visitar la página web de Tecnigrasas SAS en el siguiente enlace:

<https://www.tecnigrasas.com>

TECNIGRASAS
SUPLEMENTOS Y NUTRIENTES