

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**

**DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN ANIMAL**



**Suplementación de ácidos grasos en vacas productoras de leche**

Por:

**ISMAEL CARRILLO VÁSQUEZ**

MONOGRAFÍA

Presentada como requisito parcial para obtener el título de:

**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

Torreón, Coahuila, México

Noviembre de 2021

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO  
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL  
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN ANIMAL

Suplementación de ácidos grasos en vacas productoras de leche

Por:

**ISMAEL CARRILLO VÁSQUEZ**

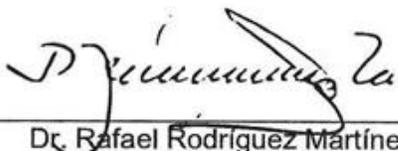
MONOGRAFÍA

Que se somete a la consideración del H. Jurado Examinador como requisito parcial para obtener el título de:

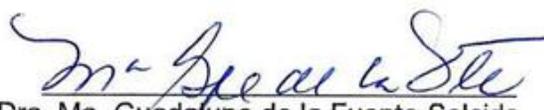
**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

Aprobada por:

  
Dr. Pedro Antonio Robles Trillo  
Presidente

  
Dr. Rafael Rodríguez Martínez  
Vocal

  
Dra. Daniela Esparza Flores  
Vocal

  
Dra. Ma. Guadalupe de la Fuente Salcido  
Suplente

  
MC. José Guadalupe Rodríguez Martínez  
Coordinador de la División Regional de Ciencia Animal



Torreón, Coahuila, México  
Noviembre 2021

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO  
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL  
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN ANIMAL

Suplementación de ácidos grasos en vacas productoras de leche

Por:

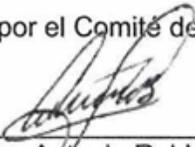
**ISMAEL CARRILLO VÁSQUEZ**

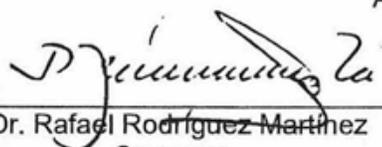
MONOGRAFÍA

Presentada como requisito parcial para obtener el título de:

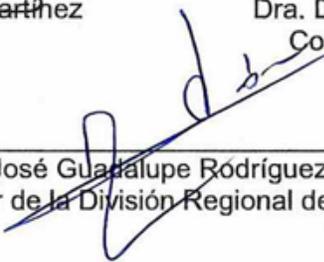
**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

Aprobada por el Comité de Asesoría:

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Pedro Antonio Robles Trillo  
Asesor principal

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Rafael Rodríguez Martínez  
Coasesor

  
\_\_\_\_\_  
Dra. Daniela Esparza Flores  
Coasesor externo

  
\_\_\_\_\_  
MC. José Guadalupe Rodríguez Martínez  
Coordinador de la División Regional de Ciencia Animal



Torreón, Coahuila, México  
Noviembre 2021

## **AGRADECIMIENTOS**

Le agradezco a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera y por brindarme una vida llena de aprendizaje y experiencia.

En especial quiero agradecer a mis padres Ángela y Abel porque siempre estuvieron ahí para darme palabras de apoyo y motivarme a seguir adelante.

También quiero agradecer a mis profesores por su dedicación y apoyo brindado a lo largo de mi carrera por su tiempo y conocimiento que me brindaron.

Para finalizar quiero agradecer a todos los que fueron mis compañeros por haber hecho mi etapa de universidad un trayecto de vivencias que nunca olvidaré.

## **Resumen**

La vaca lechera pasa por cambios metabólicos alrededor del parto para poder soportar el incremento en la demanda de energía que conlleva la producción de leche, ya que la vaca requiere de más nutrientes que los que consume lo que provoca que el animal entre en un balance de energía negativo y movilizan sus reservas corporales de grasa. Una estrategia para mejorar el estado metabólico de las vacas es suplementarlas con ácidos grasos ya que se consideran fuente de energía. Estos suplementos pueden ser de origen vegetal o animal y se pueden suministrar como sales protegidas para que no puedan ser degradadas en el rumen. Los ácidos grasos esenciales deben ser suplementados porque estos no son producidos por el animal y estos son los ácidos oleico, linoleico y linolénico. El ácido linoleico conjugado se ha utilizado para suplementar a los animales antes, durante o después del parto presentando efectos diversos sobre el consumo, la producción de leche y sus componentes y sobre el sistema inmune y reproductivo de las vacas, pero su efecto principal es que disminuye la producción de grasa en la leche. En conclusión, la suplementación con ácidos grasos puede mejorar el rendimiento reproductivo y aumenta el porcentaje de gestación en vacas, además estos animales pueden tener una involución uterina más rápida acortando el tiempo a la primera inseminación.

**Palabras clave:** Ácidos grasos, Ácido linoleico conjugado, Reproducción, Grasa en leche, Bovinos.

## Índice

Agradecimientos.....	i
Resumen .....	ii
Índice.....	iii
Índice de figuras .....	iv
Índice de cuadros .....	v
Introducción .....	1
Revisión de literatura .....	4
Cambios durante el parto en vacas.....	4
Suplementación con lípidos .....	5
Ácidos grasos esenciales.....	7
Ácido linoleico conjugado.....	10
Biohidrogenación ruminal.....	13
Efecto de la suplementación de ácidos grasos sobre el consumo de materia seca ...	17
Efecto de la suplementación de ácidos grasos sobre el balance de energía .....	19
Efecto de la suplementación de ácido linoleico conjugado sobre la movilización de grasa .....	23
Efecto de la suplementación de ácido linoleico conjugado sobre la condición corporal .....	25
Efecto de la suplementación de ácidos grasos sobre metabolitos sanguíneos .....	26
Efecto de la suplementación de ácidos grasos sobre el tejido adiposo.....	33
Efecto de la suplementación de ácidos grasos sobre el sistema inmunológico .....	37
Efecto de la suplementación de ácidos grasos sobre la producción de leche.....	50
Efecto de la suplementación de ácidos grasos sobre la grasa en leche .....	53
Efecto de la suplementación de ácidos grasos sobre el contenido de ácidos grasos de la leche.....	67
Genes involucrados en la glándula mamaria .....	80
Efecto de la suplementación de ácidos grasos sobre otros componentes de la leche .....	83
Efecto de la suplementación de ácidos grasos sobre la reproducción .....	86
Referencias .....	95

## Índice de figuras

Figura 1. Estructura química del ácido linoleico y sus dos isómeros derivados principales, ácido linoleico conjugado cis-9, trans-11 y trans-10, cis-12. Tomada de Shokryzadan et al., 2017. ....	13
Figura 2. Vía general para la biohidrogenación ruminal de los ácidos grasos polinsaturados de 18 carbonos. Adaptado de Bauman y Griinari (2003).....	14
Figura 3. Vía bioquímica para la biohidrogenación del ácido linoleico por los microorganismos del rumen. Adaptado de Shokryzadan et al. (2017). ....	15
Figura 4. Vías para la síntesis ruminal y endógena de ácido ruménico (ALC cis-9, trans-11) en la vaca lactante. Las vías para la biohidrogenación de los ácidos linoleico y linolénico que producen ácido vaccénico se encuentran en el cuadro que corresponde al rumen y la síntesis endógena de $\Delta^9$ -desaturasa se muestran en el cuadro de glándula mamaria. Las estrategias potenciales para incrementar el contenido de ALC en la grasa láctea se indican en los cuadrados blancos. Tomada de Lock (2009).....	73

## Índice de cuadros

Cuadro 1. Resumen de intermediarios y productos finales de la biohidrogenación de los ácidos grasos de 18 carbonos por especies bacterianas específicas ..... 57

## **Introducción**

Una meta de la producción de alimentos de origen animal es incrementar la eficiencia de la producción animal, ya que se ha reconocido que estos alimentos pueden contribuir a la prevención o desarrollo de algunas enfermedades en los humanos (Bauman et al., 2000). La industria de la vaca lechera ha cambiado dramáticamente en las últimas décadas. La producción de leche por vaca se ha incrementado dramáticamente como un resultado combinado de las mejoras en el manejo animal, nutrición y genética (Leroy et al., 2013).

Alrededor del parto y al inicio de la lactancia, el consumo de materia seca es inadecuado para cumplir con los requerimientos nutricionales y las vacas pueden entrar en un balance energético negativo cuando movilizan sus reservas corporales. Este período es crítico para la incidencia de los desórdenes metabólicos (Galamb et al., 2017). Durante el balance energético negativo, se incrementan las concentraciones sanguíneas de ácidos grasos no esterificados mientras que disminuye la glucosa, el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I) y la insulina, lo que podría comprometer la función ovárica y la fertilidad. Además, el balance energético y el consumo de materia seca podrían afectar las concentraciones plasmáticas de progesterona, lo que podría interferir con el desarrollo folicular y el mantenimiento de la gestación (Dirandeh et al., 2013).

Una estrategia para mejorar el estado metabólico de la vaca en transición es la suplementación con ácidos grasos que pueden aumentar la densidad energética

de la dieta y modular la función inmune de las células y la respuesta inflamatoria (Greco et al., 2015).

El ácido linoleico conjugado (ALC) es un término genérico para un grupo de ácidos grasos de 18 carbonos con un enlace doble conjugado que influyen en varios procesos biológicos (de Veth et al., 2009). La suplementación de la dieta con ALC *trans*-10, *cis*-12 para reducir la producción de grasa en leche tiene un uso potencial como herramienta de manejo en la producción de leche. La grasa en la leche es el gasto principal de la síntesis de leche, representando más de la mitad de la energía necesaria para su producción en la leche; en consecuencia, una reducción en la producción de grasa en la leche resultaría en un ahorro de nutrientes que pueden ser usados para otros propósitos lo que puede tener aplicaciones comerciales; por ejemplo, en mercados donde la producción de leche está limitada por un sistema de cuota en base a la grasa de la leche y en situaciones donde las vacas no pueden consumir nutrientes suficientes para cumplir con sus requerimientos. La habilidad para reducir selectivamente la producción de grasa en leche podría reducir la demanda de energía cuando el consumo de nutrientes sea inadecuado, como al inicio de la lactancia y bajo condiciones ambientales adversas como estrés calórico o escases de forraje ocasionada por el clima (Bauman et al., 2011).

Los ácidos grasos de la leche se pueden originar de la síntesis *de novo* en la glándula mamaria, del alimento, del metabolismo ruminal microbiano (biohidrogenación y lípidos microbianos) y de la movilización de las reservas corporales (Khiaosa-ard et al., 2015) y es el resultado de interacciones complejas entre la composición de la dieta, el consumo de materia seca, la fermentación

ruminal, el metabolismo del hígado, la movilización de grasa corporal y la absorción mamaria y la síntesis de ácidos grasos (Garnsworthy et al., 2006).

El objetivo de esta monografía es recapitular los efectos que tiene la suplementación de diversos ácidos grasos sobre el consumo de materia seca, el balance de energía, la movilización de la grasa, la condición corporal, la producción y la composición de la leche, el sistema inmunológico y el rendimiento reproductivo en bovinos productores de leche.

## Revisión de literatura

### **Cambios durante el parto en vacas**

Metabólicamente, el inicio de la lactancia es el período más demandante para una vaca lechera cuando aumenta abruptamente la producción de leche y se impone un gran gasto metabólico sobre el organismo (Akter et al., 2011). La progresión de la gestación a la lactancia se caracteriza por cambios metabólicos y endocrinos (Singh et al., 2014). La transición del final de la gestación a la lactancia comprende una adaptación metabólica y fisiológica para cumplir con la demanda de nutrientes para la producción de leche (Singh et al., 2014) ya que el inicio y el mantenimiento de la lactancia son un fenómeno complejo que involucra cambios celulares y enzimáticos en la glándula mamaria (Mellenberger et al., 2009).

Los principales cambios adaptativos ocurren alrededor del parto para sobrellevar las demandas energéticas que se agudizan con la lactancia. Típicamente, los requerimientos nutricionales exceden el consumo potencial de la dieta ocurriendo un balance energético negativo lo que resulta en la movilización de las reservas de tejido corporal para proporcionar el sustrato adicional para la producción de leche en las vacas. La división de los nutrientes para la lactogénesis es mediada y mantenida por alteraciones en el eje hormona del crecimiento – factor de crecimiento semejante a la insulina (GH-IGF). Cuando existe una demanda alta de nutrientes, como en el balance energético negativo, el eje GH-IGF se desacopla en el hígado, lo que se asocia con una reducción en el IGF-I y un aumento de la hormona de crecimiento (Fenwick et al., 2008).

Una gran disminución en el consumo de materia seca con una condición corporal alta resulta en un balance energético negativo severo y en una acumulación excesiva de ácidos grasos no esterificados (AGNE) en plasma debido a una movilización intensa de lípidos desde las reservas de los tejidos y esto puede afectar la susceptibilidad a la enfermedad comprometiendo la capacidad funcional del sistema inmune (Sordillo, 2016). Por lo tanto, el objetivo de la alimentación en el periparto es lograr una condición corporal óptima de las vacas al momento del parto para prevenir las consecuencias negativas del balance energético negativo sobre la reproducción y la salud (Pappritz et al., 2011).

### **Suplementación con lípidos**

Las dietas tradicionales para vacas lecheras tienen una concentración baja de extracto etéreo (2.5 – 3.5% de la materia seca de la ración). Los lípidos de la dieta pueden estar en forma de ácidos grasos libres o complejos, como triglicéridos. Las fuentes más comunes de oleaginosas son soya, maíz y semilla de algodón. Además, son comunes varios subproductos de plantas y animales que contienen grasa o aceite, como los granos de destilería o la harina de pescado, en las raciones de los rumiantes (Moallem et al., 2018).

La composición de lípidos en los forrajes consiste de glicolípidos y fosfolípidos, y la mayoría de los ácidos grasos son los ácidos grasos insaturados linoleico (C18:2) y linolénico (C18:3). En contraste, la composición de lípidos de los aceites de las semillas que se usan en los concentrados son triglicéridos que contienen ácidos linoleico y oleico (C18:1 *cis*-9) (Bauman et al., 2000; Moallem et al., 2018;

Dewanckele et al., 2020). Las oleaginosas comunes en las raciones de los rumiantes contienen de 70 a 90% de ácidos grasos insaturados (Moallem et al., 2018).

Se han incluido suplementos de lípidos en las dietas de los rumiantes bajo condiciones experimentales y prácticas para incrementar las concentraciones de ácidos grasos bioactivos n-3 y ALC en la carne y leche y mejorar el rendimiento reproductivo de las vacas (Dewanckele et al., 2020). Los suplementos de grasa se consideran fuente de energía y su uso ha aumentado por el incremento de los requerimientos de energía de las vacas con una producción alta de leche; sin embargo, se pueden presentar efectos adversos (Moallem et al., 2018).

Varios factores están involucrados en los efectos dañinos de la grasa suplementada sobre el consumo de alimento en los rumiantes, como las características físicas y químicas de la grasa, longitud de cadena, grado de saturación, nivel de grasa suplementada y etapa de lactancia, por lo que se han usado varios métodos para proteger la grasa de la digestión en el rumen, como el uso de sales de Ca de ácidos grasos, encapsulación y extrusión (Moallem et al., 2018). Los efectos adversos de la suplementación de grasa se pueden reducir por el uso de grasas protegidas en el rumen, que pasan por el rumen parcialmente intactos y se libera la grasa para su digestión en el intestino delgado y pueden incrementar el consumo de energía en el postparto temprano y la fertilidad (Leroy et al., 2013; Moallem et al., 2018).

Es importante considerar los efectos de la suplementación de lípidos sobre la reproducción, por ejemplo, debido a la alteración del consumo de materia seca, la salud ruminal, la inmunidad, el estrés oxidativo y la señalización endocrina. La

suplementación de la dieta con lípidos incrementa el tamaño del folículo preovulatorio y su producción de estradiol, probablemente por la inducción de concentraciones altas de colesterol en el líquido folicular y en el plasma, lo que aumenta la secreción de progesterona (Leroy et al., 2013).

### **Ácidos grasos esenciales**

Los ácidos grasos son los componentes principales de la membrana celular y su composición influye en la función celular. Los mamíferos pueden sintetizar todos los ácidos grasos necesarios para una salud y funcionamiento adecuados con excepción de los ácidos grasos n-3 y n-6, los cuales deben ser suministrados en la dieta (Moallem, 2018).

Según su estructura química, los ácidos grasos se dividen en tres grupos:

1. Ácidos grasos saturados sin enlaces dobles
  2. Ácidos grasos monoinsaturados con un enlace doble
  3. Ácidos grasos polinsaturados (AGPI) con, al menos, dos enlaces dobles
- (Moallem et al., 2018).

Los ácidos grasos polinsaturados de cadena larga se dividen en tres familias principales dependiendo del sitio del primer enlace doble: n-3, n-6 y n-9. Todos los ácidos grasos n-3 y n-6 son ácidos grasos polinsaturados, mientras que la mayoría de los ácidos grasos n-9 son monoinsaturados, como el ácido oleico. Los AGPI son el tipo predominante de lípidos en las dietas del ganado lechero; sin embargo, los ingredientes comunes son ricos en ácidos grasos n-6, mientras que el suministro de los ácidos grasos n-3 se limitan principalmente a aceite de

pescado y linaza (Moallem et al., 2018). Entre los ácidos grasos n-6, el ácido linoleico es el ácido graso polinsaturado más común, mientras que el ácido  $\alpha$ -linoleico, que es un ácido graso polinsaturado *cis* n-3, es el ácido graso n-3 predominante (Basiricó et al., 2017).

Los ácidos linoleico y  $\alpha$ -linolénico son ácidos grasos esenciales que deben proporcionarse en la dieta debido a que la síntesis *de novo* requiere enzimas desaturasa que están ausentes en los mamíferos (Ryman et al., 2017; Moallem et al., 2018).

Los ácidos oleico, linoleico y linolénico pueden contribuir a la formación de la membrana celular y a la regulación del metabolismo de las grasas, así como otros procesos metabólicos en las vacas. Además, los ácidos grasos insaturados de 18 carbonos en la leche podrían ayudar a prevenir enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis y otras enfermedades crónicas en los consumidores, así que suplementar a las vacas con estos ácidos grasos para incrementar su contenido en la leche podría ser benéfico para la salud humana (Bai et al., 2018). Los aceites vegetales varían en el contenido de ácido oleico, linoleico y palmítico y los ácidos grasos insaturados encontrados en estos aceites no son inertes en el rumen y están sujetos a la biohidrogenación convirtiéndose en ácidos grasos saturados (Stoffel et al., 2015).

A menudo, el ácido linoleico es encontrado en la naturaleza y está presente en la mayoría de las semillas de las plantas, excepto en el coco, cacao y palma (Basiricó et al., 2017).

El ácido linoleico de la dieta contribuye al contenido de este ácido en los lípidos de membrana, pero también se puede usar para la síntesis *de novo* de ácido araquidónico y el ácido  $\alpha$ -linolénico (Ryman et al., 2017).

Los ácidos grasos n-3 tienen una longitud de cadena larga y la presencia de un enlace doble en el tercer átomo de carbono de la molécula que les confieren capacidades biológicas únicas, por lo que se involucran en muchos procesos y sistemas biológicos y, por lo tanto, su suplementación en la dieta es de interés especial en el ganado lechero (Moallem et al., 2018). Existen dos fuentes principales de ácidos grasos n-3 en las dietas de los rumiantes: la linaza como fuente botánica de ácido  $\alpha$ -linolénico y el aceite de pescado como fuente animal rica en ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA) (Moallem et al., 2012; 2018). El ácido  $\alpha$ -linolénico (C18: *cis*-9, *cis*-12, *cis*-15) es un ácido graso de cadena larga n-3 encontrado, comúnmente, en las plantas y se encuentra en pocas cantidades en la grasa de la leche de vaca por la biohidrogenación ruminal de los ácidos grasos insaturados de la dieta (Khas-Erdene et al., 2010).

Los ácidos grasos polinsaturados no ramificados con 20 y 22 carbonos y, especialmente, los ácidos grasos n-3 de cadena larga juegan un papel fisiológico importante durante la gestación, tanto en la hembra como en la cría, ya que son críticos para el desarrollo del sistema nervioso central y el reproductivo (Moallem et al., 2018). La suplementación con ácidos grasos polinsaturados es un desafío por la isomerización y la biohidrogenación de los AGPI por los microorganismos

ruminales resultando en su conversión a ácidos grasos saturados en las vacas (Ryman et al., 2017).

### **Ácido linoleico conjugado**

Los ALC son unos microelementos que contienen los productos de origen animal y que se consideran que tienen efectos positivos sobre la salud humana, siendo los productos derivados de los rumiantes su fuente principal en las dietas humanas (Bauman et al., 2000). Los ALC son una mezcla de isómeros posicionales y geométricos del ácido linoleico (ácido octadecadienoico) con dos enlaces dobles conjugados que están presentes en la carne y en los productos lácteos derivados de los rumiantes debido a su formación como intermediarios en la biohidrogenación ruminal de los ácidos grasos polinsaturados de ácido linoleico a esteárico (Bauman et al., 2000; Castañeda-Gutierrez et al., 2007; Lock et al., 2009; Akter et al., 2011; Hutchinson et al., 2012; Renner et al., 2013; Singh et al., 2014; Petzold et al., 2015). Pueden existir diferencias en la configuración del enlace doble siendo posibles configuraciones como *cis-trans*, *trans-cis*, *cis-cis* o *trans-trans* (Bauman et al., 2000). Los isómeros más estudiados son *cis-9*, *trans-11* y *trans-10*, *cis-12* y su actividad biológica difiere (Castañeda-Gutierrez et al., 2007). Los isómeros individuales de ALC tienen efectos biológicos específicos (Bauman et al., 2011) mientras que los isómeros que contienen un enlace doble en la configuración *trans* son activos biológicamente (Basiricó et al., 2017).

La suplementación con ALC podría ser un medio para disminuir la producción de energía en la leche y mejorar el balance energético negativo en el postparto con mejores subsecuentes en el rendimiento reproductivo (Hutchinson et al., 2012), ya que se ha confirmado que el tratamiento con ALC influye el balance de energía y afecta el metabolismo de la grasa y la proteína en las vacas (Haubold et al., 2020).

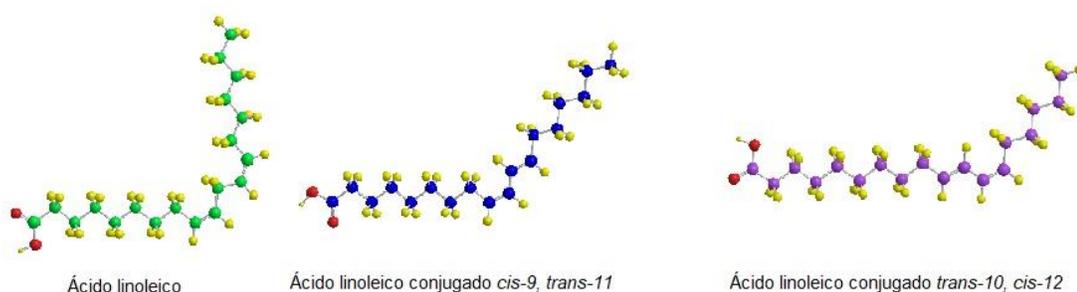
La suplementación de ALC en el periparto o de ácido linoleico puede mejorar las señales endocrinas que pueden beneficiar la producción (Caldari-Torres et al., 2011). Se reportó que los efectos benéficos de la suplementación con ALC en las vacas fueron más pronunciados si esta comenzó unas semanas antes del parto que después del parto; sin embargo, los autores no fueron capaces de definir el mecanismo exacto ya que no midieron el consumo de materia seca individualmente por lo que no fue posible evaluar el balance energético. Por lo tanto, los autores sugieren que es necesario realizar estudios para evaluar los cambios metabólicos individuales durante la suplementación con ALC (Galamb et al., 2017).

El isómero *trans*-10, *cis*-12 en los suplementos de ALC es el responsable de la reducción de la síntesis de grasa en animales lactantes y de la reducción en la acumulación de grasa en animales en crecimiento y es producido naturalmente por las bacterias ruminales bajo ciertas condiciones de la dieta (Bauman et al., 2000; Petzold et al., 2015). En el caso de las vacas, estas condiciones se asocian con la baja de la grasa de la leche y por consiguiente el papel del isómero *trans*-10, *cis*-12 en los suplementos de ALC es consistente en la implicación de la depresión de la síntesis de grasa en leche por la glándula mamaria inducida por

la ración (Bauman et al., 2000). Además, ALC podría tener el potencial para contrarrestar el balance energético negativo y podría reducir los desbalances metabólicos de las vacas al inicio de la lactancia (Petzold et al., 2015). Sin suplementación, el isómero de ALC *trans*-10, *cis*-12 es de origen ruminal y representa un intermediario de la biohidrogenación ruminal del ácido linoleico (Pappritz et al., 2011).

La aplicación comercial de ALC *trans*-10, *cis*-12 como herramienta de manejo requiere que la formulación de ALC tenga dos características: debe ofrecer protección a ALC *trans*-10, *cis*-12 de las alteraciones por las bacterias ruminales y debe estar disponible para la absorción en el intestino delgado. Se ha observado una reducción en el nivel de grasa en leche usando sales de calcio de ALC *trans*-10, *cis*-12 en períodos de 3 a 20 semanas con vacas primíparas y multíparas en varias etapas de la lactancia y bajo prácticas de manejo y alimenticias diferentes. Existen otras preparaciones de CLA *trans*-10, *cis*-12 usando otros métodos de protección ruminal como el tratamiento con formaldehído, la formación de enlaces amidas y la encapsulación de lípidos (Bauman et al., 2011).

La comparación entre estudios es difícil porque el efecto de ALC depende de la mezcla de isómeros, la dosis usada, la etapa de lactancia y la duración de la suplementación (de Veth et al., 2009). Las investigaciones iniciales que suplementaron ALC a vacas se realizaron por infusión en el abomaso para evitar el proceso de fermentación ruminal (Loor y Herbein, 1998; Chouinard et al., 1999). También, se pueden proteger los suplementos de ALC para que no sean alterados por las bacterias del rumen (Bauman et al., 2000).



*Figura 1. Estructura química del ácido linoleico y sus dos isómeros derivados principales, ácido linoleico conjugado *cis*-9, *trans*-11 y *trans*-10, *cis*-12. Tomada de Shokryzadan et al., 2017.*

### **Biohidrogenación ruminal**

El nivel de biohidrogenación ruminal es variable y depende de la forma y composición del ácido grasos suplementado, el pH ruminal y la composición de la dieta (Moallem et al., 2018). El grado de biohidrogenación de los ácidos grasos polinsaturados puede influenciarse por las tecnologías de los protegen de la actividad microbiana, por lo que se han desarrollado varios métodos para proteger los suplementos de grasa contra la biohidrogenación, incluyendo el uso de sales de Ca de ácidos grasos, la encapsulación de los lípidos y protección con formaldehído (Moallem et al., 2010). Los suplementos con ácidos grasos saturados podrían ser más favorables que los suplementos con ácidos grasos insaturados porque son, relativamente, inertes en el rumen y no proporcionan sustrato para productos bioactivos de la biohidrogenación (Lock et al., 2013).

En el rumen, la transformación inicial que sufren los lípidos es la hidrólisis de los enlaces éster (>85%) catalizada por las lipasas microbianas y se liberan ácidos grasos no esterificados en el rumen (Bauman et al., 2000; 2011; Dewanckele et

al., 2020). Este paso es un prerequisite para la segunda transformación: la biohidrogenación de los ácidos grasos insaturados (Bauman et al., 2000; 2011).

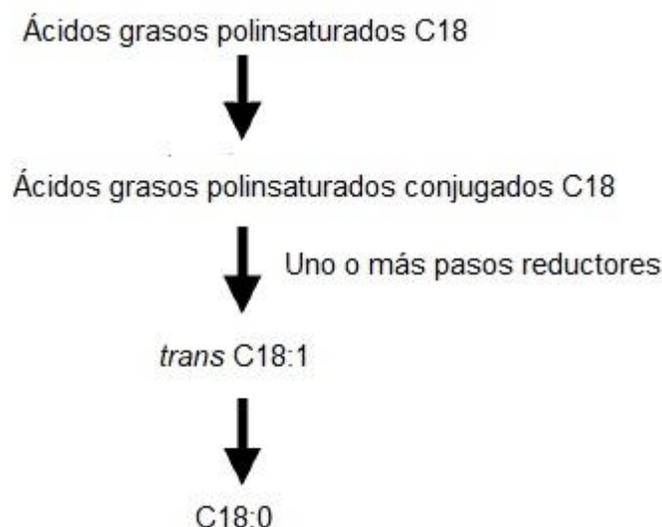


Figura 2. Vía general para la biohidrogenación ruminal de los ácidos grasos polinsaturados de 18 carbonos. Adaptado de Bauman y Griinari (2003).

La biohidrogenación de los ácidos grasos polinsaturados es la transformación principal que sufren los lípidos de la dieta en el rumen (Lock et al., 2009) y es la conversión de los ácidos grasos insaturados a saturados por unas pocas especies de bacterias ruminales que llevan a cabo estas reacciones como un mecanismo de protección contra los efectos tóxicos de los ácidos grasos polinsaturados y/o corresponder el perfil de ácidos grasos deseado para el crecimiento microbiano. Como consecuencia de esta hidrólisis y biohidrogenación, los ácidos grasos que escapan del rumen son ácidos grasos libres, principalmente. Sin embargo, algunos intermediarios de la biohidrogenación, específicamente el ALC y *trans*-18:1, también escapan del rumen y son absorbidos y utilizados para la síntesis de grasa en leche (Bauman

et al., 2011). La biohidrogenación ruminal limita el suministro de ácido grasos insaturados para la absorción en los rumiantes (Greco et al., 2015).

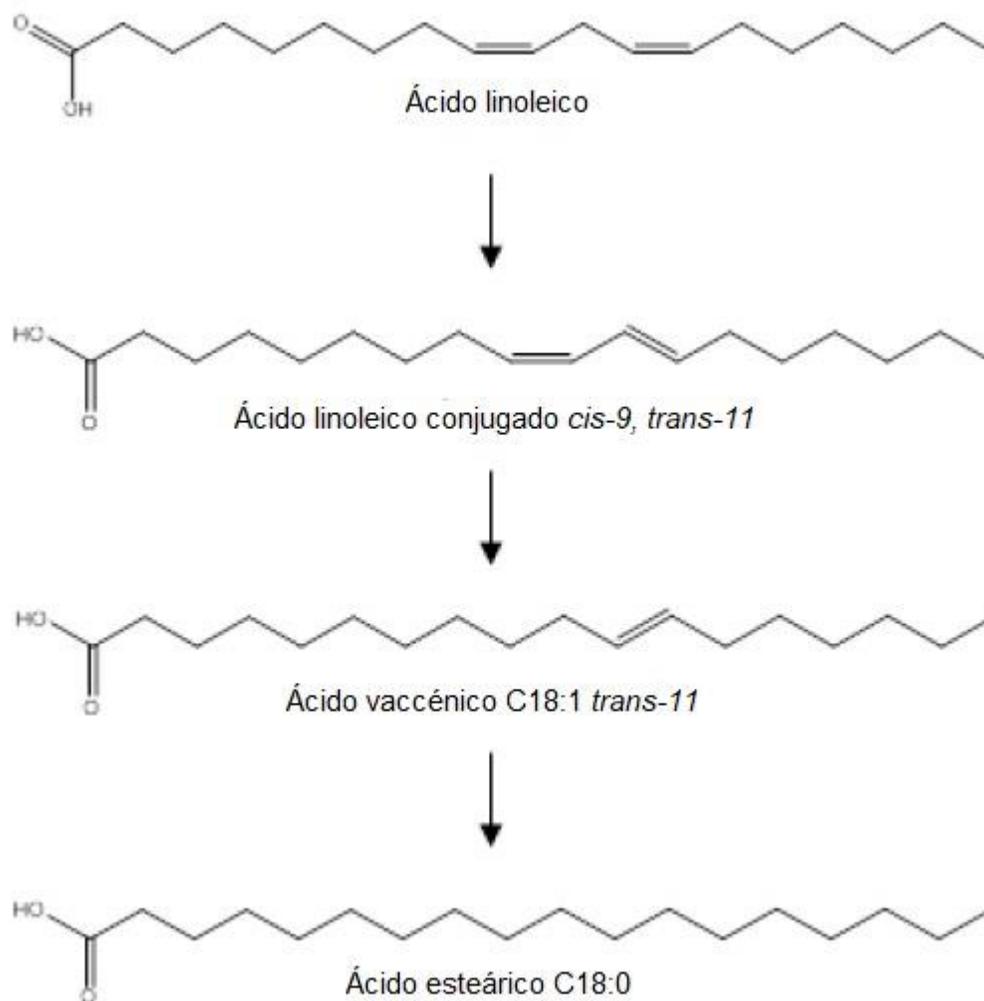


Figura 3. Vía bioquímica para la biohidrogenación del ácido linoleico por los microorganismos del rumen. Adaptado de Shokryzadan et al. (2017).

El paso inicial en la biohidrogenación ruminal del ácido linoleico y linoléico involucra la isomerización del enlace doble *cis*-12 a una configuración *trans*-11, resultando en un ácido graso conjugado dienoico o trienoico (Lock et al., 2009). La linoleate isomerasa (EC 5.2.1.5) es la enzima responsable de la formación de

los enlaces dobles conjugados de la estructura doble de *cis*-9, *cis*-12 del ácido linoleico, así como del  $\alpha$ - y  $\gamma$ -linoleico (Bauman et al., 2000). Lo siguiente, es la reducción del enlace doble *cis*-9 resultando en ácido octadecenoico *trans*-11. Por lo tanto, el ácido ruménico es un intermediario formado solo durante la biohidrogenación del ácido linoleico (Lock et al., 2009).

La reducción de ácido ruménico a ácido vaccénico es catalizada por una reductasa producida por algunas bacterias del rumen. El paso final es la reducción del ácido vaccénico produciendo ácido esteárico (Lock et al., 2009). La biohidrogenación ruminal del ácido linolénico produce octadecatrienoico conjugado *cis*-9, *trans*-11, *cis*-15 como el producto inicial predominante de la isomerización y esto es seguido por la reducción de los enlaces dobles *cis*. Como consecuencia, el ácido octadecenoico *trans*-11 es un intermediario común en la biohidrogenación de los ácidos  $\alpha$ -linolénico y linoleico (Bauman et al., 2000).

La vía principal de biohidrogenación de C18:3n-3 involucra al ALC *cis*-9, *trans*-11, *cis*-15, C18:2 *trans*-11, *cis*-15 y C18:1 *trans*-11 como intermediarios, mientras que la mayor parte de C18:1 *cis*-9 es hidrogenado directamente a C18:0 en el rumen. Sin embargo, la biohidrogenación ruminal de C18:2n-6, C18:3n-3 y C18:1 *cis*-9 podría resultar en la formación de varios intermediarios menores de ácidos grasos como ALC *trans*-9, *trans*-11, C18:1 *trans*-10 y C18:1 *cis*-12 (Dewanckele et al., 2020).

La disponibilidad duodenal de isómeros de ALC fue solo del 16% en vacas suplementadas con 50 g y 5% en las vacas suplementadas con 100 g de ALC sugiriendo que una gran proporción del ALC suplementado fue hidrogenado por

las bacterias del rumen y por lo tanto no estuvo disponible, a pesar de la protección ruminal con grasas vegetales hidrogenadas. Esta conjetura es apoyada por el aumento de los ácidos grasos C18:1, la forma hidrogenada de ALC 18:2, en las heces de los animales suplementados con ALC (Hanschke et al., 2016). Parece que el tipo de dieta, más que el nivel de consumo, es el factor principal que afecta la biohidrogenación y los cambios inducidos por la dieta en el ambiente ruminal pueden alterar las vías de la biohidrogenación resultando en cambios dramáticos en los intermediarios de los ácidos grasos que abandonan el rumen y posteriormente, su disponibilidad para su incorporación a la grasa corporal y de la leche (Lock et al., 2009).

### **Efecto de la suplementación de ácidos grasos sobre el consumo de materia seca**

Los resultados de la suplementación de ALC sobre el consumo de materia seca han sido inconsistentes, ya que disminuyó (Moallem et al., 2010; Pappritz et al., 2011; Stoffel et al., 2015), se incrementó (Greco et al., 2015) o no ha habido efectos (Von Soosten et al., 2011), ya que los mecanismos por los que un ácido graso específico alteran el consumo de materia seca son complejos (Caldari-Torres et al., 2011). Además, el efecto de los suplementos de grasa sobre el consumo de materia seca es variable y depende del tipo de grasa ofrecida (Lock et al., 2013).

La infusión abomasal de AAL no afectó el consumo de materia seca (Moallem et al., 2012), probablemente, el efecto hipofágico conocido de los ácidos grasos polinsaturados no ocurrió por las dosis bajas de aceite de linaza que se utilizaron

(Haubold et al., 2020). En el caso de la infusión intravenosa de ácidos grasos insaturados C18 podrían no haber afectado la motilidad del tracto y la rumia y afectaron el consumo de materia seca consistentemente (Bai et al., 2018). También, se ha reportado que el consumo de materia seca no tuvo diferencias significativas cuando se aplicaron infusiones duodenales de ácido  $\alpha$ -linolénico en varias cantidades, probablemente por las cantidades relativamente bajas de ácidos grasos de cadena corta (Khas-Erdene et al., 2010).

Las vacas alimentadas con una proporción de 3.9 partes de n-6 y una parte de n-3 consumieron más materia seca, lo que en combinación con el aumento en la concentración de ácidos grasos n-3 en el suplemento ofrecido, resultó en un consumo del doble de EPA y DHA en comparación con las vacas suplementadas con una proporción de 5.9 partes de n-6 y una parte de n-3 (Greco et al., 2015). La suplementación con aceite de linaza disminuyó el consumo de materia seca sin afectar la eficiencia del uso de la materia seca de la dieta o energía en comparación con vacas que no fueron suplementadas (Leduc et al., 2017).

La eficiencia alimenticia fue mayor significativamente en vacas suplementadas con C16:0 como resultado de un consumo de materia seca menor y un aumento en la grasa corregida en leche al 3.5%. La respuesta a la suplementación con C16:0 podría cambiar dependiendo de la fermentabilidad de almidón de la ración (Lock et al., 2013).

La suplementación con ácido linoleico conjugado encapsulado de los 21-100 d postparto disminuyó el consumo de materia seca un 2.5% (Moallem et al., 2010). En otro trabajo, el consumo de materia seca de vacas suplementadas con 50 g/d

y 100 g/d de ALC se redujo significativamente 12 y 16% en la lactancia temprana (Pappritz et al., 2011). También se ha reportado que el consumo de materia seca tendió a disminuir después de los 42 d de lactancia en vacas suplementadas con ALC (von Soosten et al., 2011).

El perfil de ácidos grasos de la grasa suplementada parece jugar un papel importante en el control del consumo de alimento (Caldari-Torres et al., 2011). El efecto hipofágico parece ser más pronunciado cuando se ofrecen suplementos de ácidos grasos insaturados que cuando se ofrecen ácidos grasos saturados (Lock et al., 2013).

### **Efecto de la suplementación de ácidos grasos sobre el balance de energía**

Se ha reportado que, si el consumo de materia seca no es alterado por la suplementación de grasa, el consumo de energía neta de lactancia podría ser mayor y, en consecuencia, podría mitigar el balance energético negativo al inicio de la lactancia (Gandra et al., 2016). Además, la energía ahorrada por la reducción de la síntesis de grasa en la leche mejoró el balance energético y la condición corporal, lo que podría proporcionar un mecanismo potencial para mejorar la fertilidad (Hutchinson et al., 2011).

Una estrategia de manejo usado en las vacas para mitigar la magnitud del balance energético negativo es ofrecer ALC protegido en el rumen (Basiricó et al., 2015). Sin embargo, los resultados que se han reportado han sido inconsistentes.

Se ha reportado que las vacas alimentadas con ALC *trans*-10, *cis*-12 incrementaron la eficiencia de uso de la energía metabolizable (Pappritz et al., 2011; von Soosten et al., 2012). La suplementación con ALC mejoró el balance de energía, atribuyéndose a la disminución de la grasa de la leche (Hutchinson et al., 2011; Haubold et al., 2020), al no haberse observado un efecto sobre el consumo de materia seca ni sobre la producción de leche y esto se reflejó en la mejora en la condición corporal (Hutchinson et al., 2011). El efecto en leche de ALC fue crucial sobre los cambios en el balance energético durante el tratamiento (Haubold et al., 2020).

Las vacas suplementadas con ALC fueron capaces de utilizar mejor la energía que los animales que no fueron suplementados al no haber diferencias en la producción de leche ni su contenido de grasa y al no haberse incrementado los indicadores de la movilización de tejido adiposo como los niveles plasmáticos de AGNE y BHB; sin embargo, los autores no pudieron brindar una explicación a estos resultados (Pappritz et al., 2011). En otro trabajo, la mejora del balance de energía estimado en el postparto de vacas suplementadas con ALC y con una ración con 60% de concentrado reveló que los suplementos de ALC podrían ser capaces de reducir los desórdenes metabólicos. Sin embargo, los valores sanguíneos de BHB y AGNE no fueron afectados, indicando que los suplementos de ALC no alteraron la movilización de lípidos y el metabolismo de las vacas en lactancia temprana (Petzold et al., 2015).

Las vacas multíparas suplementadas con la mezcla con ácido linoleico tuvieron un balance de energía más positivo después del parto que las vacas suplementadas con los ácidos grasos *trans*-octadecenoico probablemente

porque disminuyó la energía necesaria para la producción de grasa en leche. Las vacas que recibieron la suplementación con ácido linoleico ahorraron 3.5 Mcal/d de energía neta de lactancia en comparación con las vacas suplementadas con los ácidos grasos *trans*-octadecenoico, por lo tanto, esas vacas necesitan menos energía para movilizar el tejido adiposo (Caldari-Torres et al., 2011).

En un análisis que abarcó 5 estudios no se reportó ningún efecto de la suplementación de ALC sobre el balance de energía neta. Esto podría ser explicado por la repartición de los nutrientes hacia la síntesis de proteína láctea y lactosa y que el cálculo del balance de energía neta involucra estimados aproximados del consumo de nutrientes y cambios en el peso corporal. A pesar de la ausencia de un cambio en el balance de energía neta en los 5 estudios analizados, los cambios en la señalización metabólica y endocrina podrían ocurrir en la disminución de la grasa en la leche inducida por ALC en vacas al inicio de la lactancia. La repartición de nutrientes hacia la síntesis de lactosa y proteína láctea en la glándula mamaria y la ausencia de cambios en las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos no esterificados cuando se suplementa ALC sugiere, indirectamente, cambios en la señalización de los nutrientes (de Veth et al., 2009), siendo un candidato potencial IGF-I porque sus niveles de plasma se relacionan directamente al estado energético de la vaca (Fenwick et al., 2008). En estudios posteriores, tampoco se ha observado un efecto de la suplementación de ALC protegido en rumen sobre el balance de energía en el postparto (Moallem et al., 2010; Kowalski et al., 2019).

Por otro lado, también se ha reportado que la suplementación con ALC ha exacerbado el balance energético negativo en el postparto (Von Soosten et al.,

2011). Aunque no se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos no esterificados y betahidroxibutirato, el balance de energía calculado durante la suplementación con ALC fue más negativo debido a un consumo de materia seca menor (Hötger et al., 2013). Mientras que, en otro trabajo, el balance energético negativo fue más severo en el postparto en las vacas suplementadas con sales de Ca de ácidos grasos *trans*-octadecenoico probablemente porque se combinó la disminución en el consumo de materia seca con un aumento en la producción de la grasa corregida en leche al 3.5% (Caldari-Torres et al., 2011). El balance energético negativo severo en las vacas tiene un impacto mayor en el hígado. El hígado coordina y procesa la repartición de los nutrientes y durante el balance energético negativo severo esto se asocia con cambios significativos en la transcripción genética de IGF-I (Fenwick et al., 2008). Las inconsistencias reportadas sobre el consumo de materia seca y el balance energético cuando se suplementa ALC podrían depender del diseño del estudio (por ejemplo, las cantidades del isómero de ALC *trans*-10, *cis*-12 o la etapa de lactancia cuando se inicia a ofrecer ALC) pero sugieren que la suplementación con ALC podrían no resultar en la mejora del estado de energía en las vacas al inicio de la lactancia (Hötger et al., 2013). Además, dependiendo de la etapa de lactancia, el efecto de ALC sobre el balance energético ha sido inconsistente porque la disminución del consumo de materia seca y el aumento en la producción de leche dificultan que ALC pueda reducir la grasa de la leche o la energía corregida en leche (Moallem et al., 2010; Von Soosten et al., 2011; Hötger et al., 2013; Haubold et al., 2020). Por ejemplo, algunos estudios se han realizado en el período de transición suministrando ALC antes o poco después del parto o

al final del período de transición o hasta el final de la lactancia (Haubold et al., 2020).

### **Efecto de la suplementación de ácido linoleico conjugado sobre la movilización de grasa**

Durante el período de transición, el consumo de energía de las vacas lecheras es inadecuado algunas veces para cumplir con los requerimientos para el mantenimiento y la síntesis de leche y los animales compensan el balance de energía negativo a través de la movilización de las reservas corporales de energía, en particular la grasa de los tejidos adiposos (Pappritz et al., 2011; Hanschke et al., 2016). La vaca moviliza la grasa corporal del tejido adiposo como una fuente adicional de energía ya que se incrementan los requerimientos de energía en el período de transición debido a las demandas del feto al final de la gestación y por el comienzo de la lactancia, además que disminuye el consumo de materia seca (Renner et al., 2013). La movilización de las grasas en las vacas ocurre desde el final de la gestación hasta la mitad de la lactancia, y los diferentes depósitos responden de maneras diferentes a los cambios de los estados fisiológicos (Akter et al., 2011).

Los ácidos grasos saturados parecen inducir un estado de resistencia a la insulina, aumentando la cantidad de glucosa disponible para la síntesis de lactosa y la producción de leche y se estimula la movilización periférica de lípidos (Leroy et al., 2013).

La suplementación de ALC puede mitigar los efectos negativos de la movilización de lípidos en las vacas durante el período de transición, pero este efecto es más pronunciado si el tratamiento con ALC se empieza antes del parto (Galamb et al., 2017). Es probable que, en vacas con un balance energético negativo al inicio de la lactancia, la energía ahorrada a través de los efectos de ALC sobre la producción de energía en la leche pueda afectar las vías metabólicas en el tejido adiposo para reducir la movilización de lípidos (Hutchinson et al., 2011).

Se ha reportado el efecto protector de ALC sobre la movilización de los lípidos durante los primeros 42 d en leche, mostrándose que el depósito adiposo retroperitoneal disminuyó 14.3% después del parto, indicando que la grasa retroperitoneal es el depósito de energía más sensible en las vacas (von Soosten et al., 2011). En un trabajo posterior, se observó que una cantidad menor de energía necesaria de las reservas corporales es el resultado de una tendencia de una movilización de masa corporal menor de uno a 42 d en leche y se podría sugerir una conversión mejorada de la energía metabolizable en productos durante los primeros 42 d de lactancia (von Soosten et al., 2012).

La movilización de las grasas en vacas suplementadas con ALC de uno a 42 d de lactancia se correlacionó negativamente con la concentración plasmática de AGNE y no fue evidente una correlación entre la movilización de la grasa corporal y el balance energético, mientras que se encontró una relación evidente en vacas que no fueron suplementadas. Esto fue difícil de explicar para los investigadores, pero consideraron que pudo ser debido a los efectos de ALC sobre la lipólisis y lipogénesis en los tejidos de las vacas, lo que pudo haber causado los efectos observados sobre la movilización de la masa corporal. Los efectos de la

movilización de la masa corporal y la acreción de proteína en combinación con la disminución en la producción de calor en vacas suplementadas con ALC sugirieron un uso más eficiente de la energía metabolizable por las vacas en la lactancia temprana (von Soosten et al., 2012).

En general, no se observaron efectos de la suplementación de ALC sobre el contenido y movilización de grasa corporal y además, debido a la relación cambiante entre la movilización de la grasa corporal con las concentraciones plasmáticas de AGNE y el balance de energía se ha sugerido que ALC puede influir sobre el metabolismo de las grasas en vacas en la lactancia temprana (von Soosten et al., 2012).

### **Efecto de la suplementación de ácido linoleico conjugado sobre la condición corporal**

Se ha reportado que la condición y el peso corporal no se afectaron por la suplementación con ALC (von Soosten et al., 2011; Haubold et al., 2020). Mientras que en otra investigación se observó que la suplementación con ALC durante el período seco podría disminuir la pérdida de condición corporal en el post-parto temprano cuando el balance de energía es negativo (Galamb et al., 2017).

La concentración plasmática de ácidos grasos no esterificados fue menor al inicio de la lactancia cuando las vacas fueron suplementadas con ALC durante el período de transición, lo que se relacionó con una pérdida menor de condición corporal en el pre y postparto. La pérdida de la condición corporal fue menor solo

en la onceava semana de lactancia en las vacas suplementadas con ALC en el postparto en comparación con las vacas que no recibieron ALC; sin embargo, las vacas suplementadas con ALC antes y después del parto mostraron una condición corporal mayor que las vacas que no fueron suplementadas en ningún momento desde la quinta semana postparto hasta que finalizó el experimento (Galamb et al., 2017).

### **Efecto de la suplementación de ácidos grasos sobre metabolitos sanguíneos**

Los ácidos grasos plasmáticos son transportados en fracciones lipídicas diferentes, lo que tiene implicaciones importantes en el metabolismo de los ácidos grasos (Harvatine y Bauman, 2011). Los AGNE en plasma pueden usarse como fuente de energía a través del proceso de  $\beta$ -oxidación o como sustrato para producir glucosa a través de la gluconeogénesis. La glucosa es la fuente principal de energía para los leucocitos y su disponibilidad está ligada directamente a la activación y función de las células inmunes (Sordillo, 2016). Generalmente, los ácidos grasos no esterificados en la sangre mejoran la cetogénesis hepática como respuesta para deshacerse del exceso de ácidos grasos que llegan al hígado (Silvestre et al., 2011b).

Se han reportado efectos contradictorios sobre la concentración de glucosa cuando se han suplementado ácidos grasos en vacas. Por ejemplo, las concentraciones de glucosa en sangre fueron mayores en las vacas suplementadas con aceite de linaza (ácidos grasos n-3) en comparación con las

vacas que consumieron los ácidos grasos en sales de Ca (n-6), probablemente por un consumo de materia seca mayor durante el parto (Gandra et al., 2016). En otra investigación, la concentración plasmática de ácidos grasos no esterificados disminuyó, mientras que aumentó la concentración de glucosa circulante en las vacas suplementadas con sales de Ca de ácidos grasos de aceite de cártamo (Caldari-Torres et al., 2011). La disminución de la demanda de glucosa podría haber causado concentraciones mayores de glucosa en plasma y al mismo tiempo, disminuir la necesidad de la producción endógena de glucosa para conservar la homeostasis de la glucosa (Hötger et al., 2013).

En un trabajo la suplementación con ALC (una mezcla de *trans*-10, *cis*-12 y *cis*-9, *trans*-11) en las vacas redujo la producción endógena de glucosa durante el inicio de la lactancia, probablemente debido a que se usó menos glucosa para la síntesis de grasa en la leche y un uso de la energía metabolizable más eficiente y una resíntesis potencial del glucógeno en el tejido muscular en las vacas alimentadas con ALC. Probablemente, el consumo de materia seca ligeramente menor en las vacas suplementadas con ALC contribuyó a la disminución de la producción endógena de glucosa por una disponibilidad menor de propionato. Esto se asoció con la disminución en la producción de grasa en la leche, pero se elevó parcialmente la producción de leche y tuvieron un balance energético más negativo durante la lactancia temprana (Hötger et al., 2013).

Aunque no se observaron concentraciones diferentes de glucógeno en el hígado de vacas suplementadas con ALC y con grasa, probablemente la glucosa fue usada para la síntesis de glucógeno en músculos para rellenar los depósitos de glucógeno que fueron degradados con el inicio de la lactancia. Las

concentraciones elevadas de glucosa en plasma y la reducción de la producción endógena de glucosa en vacas suplementadas con ALC podrían no ser consecuencia de una acción alterada de la insulina, ya que tomando en cuenta las concentraciones basales de insulina y los resultados de las pruebas de tolerancia a la glucosa, se puede descartar la resistencia a la insulina. Por lo tanto, la insulina podría no ser responsable de la disminución en la producción endógena de glucosa en vacas suplementadas con ALC. Esta suposición es respaldada por la falta de diferencia en el glucagón en plasma y en la proporción glucagón a insulina entre las vacas suplementadas con ALC o con grasa. Por lo tanto, la reducción de la producción endógena de glucosa podría ser resultado de la autorregulación (Hötger et al., 2013). La suplementación con ALC podría modular la repartición de los nutrientes aun durante las respuestas inflamatorias ya que la glucosa es reservada preferentemente hasta que los nutrientes alternativos, como el betahidroxibutirato, son agotados (Gross et al., 2018).

Las concentraciones de ARNm en fosfoenolpiruvato carboxiquinasa citosólica (PEPCKc) y glucosa-6-fosfatasa (G6Pase) tendieron a reducirse en las vacas suplementadas con ALC, respaldando el hallazgo de la producción endógena de glucosa reducida. Por el contrario, la suplementación con ALC no afectó la concentración de ARNm en la carnitina palmitoiltransferasa I (CPT1) en el hígado. El ARNm de la CPT1 codifica una enzima clave para iniciar la oxidación hepática de los ácidos grasos, por lo tanto, la oxidación hepática de los ácidos grasos, probablemente, no fue afectada por la suplementación con ALC de acuerdo con la falta de diferencia en las concentraciones de grasa en el hígado (Hötger et al., 2013).

Por otra parte, en otros trabajos no se observaron diferencias en las concentraciones de glucosa en plasma en vacas suplementadas con ALC (Hutchinson et al., 2011; von Soosten et al., 2011; Petzold et al., 2015).

En el caso de la insulina, en un estudio no se reportaron diferencias en las concentraciones de insulina en vacas suplementadas con ALC en comparación con las que no recibieron el suplemento, lo que pudo deberse a que los investigadores ofrecieron una cantidad baja de ALC (Gross et al., 2018), ya que en otra publicación los efectos de ALC sobre la sensibilidad sistémica a la insulina resultaron de un aumento en las concentraciones de insulina mientras que la glucosa y los ácidos grasos no esterificados no sufrieron cambios (Singh et al., 2014).

Se observaron concentraciones más bajas de ácidos grasos no esterificados en el postparto temprano en las vacas suplementadas con ALC antes de parto. Se mostró que la suplementación con ALC antes y después del parto puede moderar la lipólisis después del parto; sin embargo, no se observó el mismo efecto en las vacas que fueron suplementadas con ALC solo en el postparto (Galamb et al., 2017). Sin embargo, en otros trabajos la suplementación con ALC comenzando 21 d antes del parto no afectó la concentración de AGNE en plasma (von Soosten et al., 2011; Kowalski et al., 2019).

En otra investigación, no se detectó un efecto de ALC sobre las concentraciones medias de ácidos grasos no esterificados en la circulación durante el tiempo que duró la suplementación (desde el parto hasta los 60 d de lactancia), pero el pico fue más bajo en los animales suplementados en comparación con los que no consumieron ALC. ALC actúa disminuyendo los ácidos grasos no esterificados

solo si la suplementación se inicia antes o en el parto. Además, las reducciones de los ácidos grasos no esterificados no son detectables si estos son bajos en vacas suplementadas con ALC que tengan un balance energético positivo a la mitad o al final de la lactancia (Hutchinson et al., 2011).

Las concentraciones periféricas de IGF-I fueron mayores en el parto en las vacas suplementadas con sales de Ca de ácidos grasos de aceite de cártamo. Debido a que la insulina incrementa la abundancia de los receptores de hormona del crecimiento en el hígado, es concebible que la producción de IGF-I estimulada por las sales de Ca de ácidos grasos de aceite de cártamo haya sido causada por una concentración mayor de insulina en las vacas alimentadas con la dieta rica en ácido linoleico (Caldari-Torres et al., 2011).

La suplementación con ALC ha tenido resultados contradictorios. Por ejemplo, se ha reportado que los niveles de IGF-I se incrementan cuando se suplementa ALC *trans*-10, *cis*-12 al inicio de la lactancia. Es posible que los efectos para incrementar el IGF-I en plasma en las vacas lactantes podrían ser mediados por cambios agudos en la sensibilidad hepática a la acción de la insulina que es específica del isómero de ALC *trans*-10, *cis*-12 (Castañeda-Gutierrez et al., 2007).

En un artículo publicado unos años después, los valores de IGF-I no fueron influenciados por la suplementación de ALC probablemente porque las vacas primíparas aun no completan su crecimiento y, por lo tanto, la concentración de IGF-I es mayor (von Soosten et al., 2012). En otro trabajo, se observó que la suplementación con ALC protegido en rumen disminuyó las concentraciones plasmáticas de IGF-I en vacas primíparas, pero aumentó en las vacas múltiparas,

sin embargo, los autores no pudieron explicarlo, por lo que sugieren que se realicen más estudios al respecto (Kowalski et al., 2019).

El betahidroxiacetato se incrementa por la oxidación parcial de los ácidos grasos no esterificados, que ocurre cuando la absorción de los ácidos grasos no esterificados excede la capacidad del hígado para oxidarse a CO<sub>2</sub> (Grummer, 2008). El betahidroxiacetato es liberado desde el hígado y es usado como fuente de energía por los tejidos periféricos (Gandra et al., 2016).

Las concentraciones sanguíneas de betahidroxiacetato más bajas en las vacas suplementadas con linaza en comparación con las vacas que consumieron soya o sales de Ca podrían relacionarse con efectos específicos del ácido linolénico en el hígado (Gandra et al., 2016).

La suplementación con ALC protegido en rumen no afectó la concentración de BHBA en plasma alrededor del parto (von Soosten et al., 2011; Kowalski et al., 2019). Sin embargo, en otra investigación el nivel de betahidroxiacetato comenzó a disminuir más rápido en las vacas suplementadas con ALC antes y después del parto. En las vacas que no fueron suplementadas o que solo recibieron ALC en el postparto se observó que el 45% de los animales presentó cetosis subclínica, mientras que en las vacas suplementadas en el pre y postparto se tuvo una incidencia de 25%, probablemente debido a la suplementación de ALC en el preparto, ya que el efecto de ALC, cuando se suplementa en el período seco, puede ser más pronunciado en el tejido adiposo inmediatamente después del parto (Galamb et al., 2017).

La concentración plasmática de  $\beta$ -caroteno se incrementó en las vacas tratadas con ácidos grasos esenciales o ácidos grasos esenciales más ALC, pero no en las vacas tratadas solo con ALC, por lo que se atribuyó el aumento a los ácidos grasos esenciales. Los niveles altos de  $\beta$ -caroteno inducidos por los ácidos grasos esenciales podrían ayudar a mejorar la defensa radical y, por lo tanto, el estado oxidativo en las vacas, por lo que, se ha sugerido que podría ser de interés realizar investigaciones adicionales acerca de los efectos de los ácidos grasos esenciales sobre el metabolismo y transporte del  $\beta$ -caroteno con respecto a la composición de ácidos grasos en lipoproteínas de alta densidad (Haubold et al., 2020).

En otra investigación, las concentraciones de vitamina E en el suero y en el hígado de vacas no fueron afectadas por la suplementación de ALC (Sadri et al., 2015).

La infusión de linaza en las dietas que contenían ácidos grasos esenciales y ácidos grasos esenciales más ácido linoleico conjugado resultó en un incremento dependiente de la dosis en los ácidos grasos n-3 y ácido  $\alpha$ -linolénico en el plasma sanguíneo (Haubold et al., 2020).

Se suplementaron vacas con ácidos grasos n-3 desde los 256 d de gestación hasta el parto y se tomaron muestras de sangre de los terneros recién nacidos, antes que consumieran calostro, reportándose que las proporciones de ácidos grasos n-3 y n-6 fueron mayores en las madres que en las crías y el ácido  $\alpha$ -linolénico apenas fue transmitido de la madre a la cría ya que se considera que la transferencia materno-fetal de los ácidos grasos depende, en parto, del

gradiente de concentración en la placenta, ya que la magnitud de transferencia de DHA fue influenciada por la concentración de este ácido graso en la sangre de la madre. Las diferencias entre los perfiles de ácidos grasos entre las madres y las crías podrían explicarse por la desaturación placentaria de los ácidos grasos o por la absorción selectiva de los ácidos grasos por las proteínas de unión en la placenta. La suplementación con DHA durante las 3 últimas semanas de gestación influyó en la proporción de este ácido graso en la sangre de la cría, lo que podría ejercer efectos positivos sobre la salud y el rendimiento del ternero a una edad muy temprana (Moallem y Zachut, 2012).

La suplementación con ALC no afectó la concentración de metabolitos sanguíneos como triglicéridos, aspartato aminotransferasa,  $\gamma$ -glutamil transferasa, glutamato deshidrogenasa, colesterol, proteína total y albumina demostrando que el ALC suplementado no tuvo un impacto sobre el metabolismo de las vacas en el parto (Petzold et al., 2015). En un estudio se demostró que la suplementación con ALC puede mitigar el incremento en la adiponectina circulante en el postparto en vacas primíparas y multíparas (Singh et al., 2014).

### **Efecto de la suplementación de ácidos grasos sobre el tejido adiposo**

El tejido adiposo es un depósito celular heterogéneo que almacena y libera ácidos grasos para mantener la homeostasis de la energía de los animales y se compone de adipocitos y células vasculares del estroma (Yanting et al., 2018) y es un tejido activo metabólicamente, que se comunica con el cerebro y otros

tejidos periféricos a través de la secreción de moléculas bioactivas llamadas adipocinas (Singh et al., 2014).

La adipogénesis y la lipogénesis son procesos fisiológicos importantes para moldear el fenotipo del tejido adiposo, potencialmente afectando el rendimiento lechero y la salud del ganado productor de leche (Yanting et al., 2018).

Los ácidos grasos de cadena larga son como bloques de construcción de gotas de lípidos en los adipocitos y pueden estar involucradas activamente en la regulación de la adipogénesis y lipogénesis. Cada ácido graso no solo sirve como fuente de energía, también tienen algunas funciones especiales en la regulación del metabolismo fisiológico. El mejoramiento de la comprensión de los papeles de los ácidos grasos sobre la adipogénesis y la acumulación de lípidos en los adipocitos podría beneficiar el entendimiento completo de la lactancia y la salud de las vacas reguladas por los ácidos grasos (Yanting et al., 2018).

Se han investigado los efectos de la suplementación de ALC y la lactancia sobre el tamaño de los adipocitos subcutáneos y los depósitos grasos viscerales, dividiendo a las vacas primíparas en dos grupos, uno suplementado con 100 g de ALC protegido en el rumen y el otro con 100 g de una mezcla de ácidos grasos. Los autores observaron cambios fisiológicos en el tamaño de los adipocitos de diferentes depósitos grasos durante los primeros 105 d de lactancia en vacas suplementadas con ALC (Akter et al., 2011). Los depósitos adiposos retroperitoneales tendieron a ser menos reducidos en las vacas suplementadas con ALC (Akter et al., 2011; von Soosten et al., 2011). Aún no están claros los mecanismos por el cual el ALC puede disminuir la grasa. En base a que se encontró una correlación positiva entre el tamaño de los adipocitos y el

betahidroxibutirato plasmático, el proceso de lipólisis podría incrementarse en los tejidos adiposos en una manera específica en los depósitos en las vacas suplementadas tanto con ALC como con una mezcla de ácidos grasos. Además, los autores especularon que la lipólisis podría elevarse durante los cambios fisiológicos relacionados con el inicio de la lactancia. Además, la disminución en el tamaño de los adipocitos que se observó en las vacas suplementadas con ALC podría indicar efectos lipolíticos o antilipogénicos, o ambos, del ALC sobre el tejido adiposo de vacas primíparas (Akter et al., 2011). El isómero *trans*-10, *cis*-12 causa una disminución de la acumulación de grasa corporal en los animales en crecimiento ya que disminuye la lipogénesis (Bauman et al., 2000).

Sin embargo, en otro trabajo el contenido de grasa corporal a los 42 y a los 105 d en leche no fue diferente en las vacas suplementadas con ALC en comparación con las vacas que no fueron suplementadas, lo que sugirió que ALC no afectó los mecanismos en el metabolismo activo de las grasas para regular el contenido de grasa corporal al inicio de la lactancia. Esta conclusión fue apoyada por la falta de cambios en la concentración plasmática o en el balance de energía y parece que la movilización de las grasas no fue influenciada por el ALC suplementado (von Soosten et al., 2012). En otra investigación, los ácidos oleico y linoleico incrementaron el número y tamaño de adipocitos mejorando el compromiso adipogénico y la lipogénesis (Yanting et al., 2018).

Las células vasculares del estroma fueron menos tolerantes a concentraciones altas de ácidos grasos saturados en comparación con los ácidos grasos insaturados. Los efectos tóxicos de los ácidos grasos saturados sobre la adipogénesis podrían asociarse con la síntesis de ceramida, aunque su

contenido no fue analizado en ese estudio. Los ácidos grasos saturados fueron más tóxicos para la sobrevivencia de la célula cuando las concentraciones *in vitro* de ácidos grasos fueron mayores que *in vivo* en comparación con los ácidos grasos insaturados en la adipogénesis (Yanting et al., 2018).

Se ha identificado que, durante la suplementación con ALC, el exceso de energía neta (balance energético positivo) causado por la disminución de la síntesis de grasa fue acompañado por un aumento en la expresión de genes involucrados en la absorción, síntesis, desaturación y transporte de ácidos grasos en el tejido adiposo y fue consistente con una mejora en la repartición de la energía a los depósitos de grasa corporal (Harvatine et al., 2009). La expresión de PPAR $\gamma$  fue activada en los adipocitos por los ácidos mirístico y palmítico dependiendo de la dosis, al igual que en las células mamarias. Sin embargo, la expresión de PPAR $\gamma$  fue también regulada en los adipocitos por los ácidos oleico y linoleico, pero no ocurrió en las células de la glándula mamaria. Los genes ACC1 y FASN codifican las enzimas que limitan la síntesis *de novo* de ácidos grasos y fueron regulados por la dosis de los ácidos oleico y linoleico en los adipocitos. Se inhibió la síntesis *de novo* de ácidos grasos por subregulación de ACC1 y FASN cuando los adipocitos fueron inducidos por concentraciones en aumento de ácido mirístico y palmítico (Yanting et al., 2018). El estudio de Yanting et al. (2018) sugirió que los ácidos oleico y linoleico podrían facilitar más la partición de nutrientes de la dieta hacia el tejido adiposo que hacia la glándula mamaria a través de la regulación de PPAR $\gamma$ , FASN y ACC1. Se observó un incremento en la expresión de PPAR $\gamma$

y leptina en el tejido adiposo durante la depresión de la grasa en leche inducida por ALC (Harvatine et al., 2009).

### **Efecto de la suplementación de ácidos grasos sobre el sistema inmunológico**

La vaca lechera es susceptible a enfermedades infecciosas como mastitis y experimentan un estado de inmunosupresión por un aumento de los ácidos grasos no esterificados alrededor del parto (Renner et al., 2013). El sistema inmune está conformado por componentes adaptativos e innatos, además de las barreras anatómicas y fisiológicas (Gandra et al., 2016). Los ácidos grasos de la dieta influyen en la síntesis de moléculas y citocinas responsables de la regulación de los componentes principales del sistema inmune (Rezamand et al., 2016). Los ácidos grasos pueden modificar la respuesta inmune a través de varios mecanismos (Gandra et al., 2016). Los ácidos grasos son moduladores importantes de las respuestas inflamatorias, en particular, los ácidos grasos esenciales n-3 y n-6 y los isómeros de ALC (Caldari-Torres et al., 2011; Dipasquale et al., 2018). Los eicosanoides se producen de los ácidos grasos esenciales y son hormonas activas de vida y los que se originan de n-3 tienen propiedades antiinflamatorias, mientras que los que se originan de n-6 tienen propiedades proinflamatorias (Dipasquale et al., 2018).

Aunque existe evidencia que el balance energético negativo alrededor del parto es un factor grave que contribuye a la disfunción inmune en el periparto, aun no se entienden completamente los mecanismos responsables de estos efectos. Sin

embargo, el aumento de la concentración de AGNE en plasma durante la movilización intensa de lípidos juega un papel, al menos, parcial en alterar la respuesta de la vaca a los retos inmunes durante el periodo de transición (Sordillo, 2016).

Varios aspectos del sistema inmune podrían ser afectados por los ácidos grasos omega 3 y 6 de la dieta. Por ejemplo, el ácido araquidónico y el ácido eicosapentaenoico pueden usarse como sustratos para la producción de eicosanoides, aunque se considera que los eicosanoides sintetizados a partir del ácido araquidónico tienen una actividad biológica y proinflamatoria mayor (Rezamand et al., 2016). El ácido araquidónico podría ser formado en rumiantes desde el ácido graso C18:2 por enzimas específicas y puede ser usado para la síntesis de eicosanoides incluyendo tromboxanos, lipoxinas, leucotrienes, prostaciclina y prostaglandinas. Estos eicosanoides son moléculas de señalización que pueden desencadenar una respuesta proinflamatoria, dependiendo de su expresión (Sordillo et al., 2009).

Una respuesta inmune a un cuerpo extraño comienza con la inducción de una respuesta inflamatoria que es amplificada por las citocinas producidas por las células, como células epiteliales, macrófagos y neutrófilos, en los alrededores del cuerpo extraño (Silvestre et al., 2011b). Las células activadas como defensa responden con la liberación de las citocinas inflamatorias clave como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y IL-6 que inducen la síntesis de proteínas de fase aguda, como la haptoglobina, en el hígado (Haubold et al., 2020).

Las reacciones inflamatorias crónicas son importantes en la patogénesis de varios desordenes en las vacas, particularmente durante el período de transición porque la vaca no se puede adaptar a la demanda creciente de energía necesaria para el crecimiento fetal, el parto y el inicio de la lactancia (Abuelo et al., 2015). Como consecuencia, los ácidos grasos no esterificados se incrementan en el torrente sanguíneo de la vaca en transición teniendo un impacto sobre la respuesta inflamatoria y la función inmune; además se incrementan los ácidos grasos saturados (palmítico y esteárico) y monoinsaturado (oleico) y disminuyen los ácidos grasos polinsaturados (especialmente los n-3) (Sordillo y Raphael, 2013). Esta variación en los lípidos puede ser la responsable de los cambios en la composición de la membrana de las células inmunes y endoteliales y eso podría afectar sus funciones (Dipasquale et al., 2018).

La suplementación de ácidos grasos polinsaturados puede modular la inmunidad celular innata y adaptativa incrementando la capacidad fagocitaria y la actividad de los monocitos e incrementando la expresión de las moléculas de adhesión en los linfocitos T y este incremento en la expresión sugiere un efecto proinflamatorio de los ácidos grasos polinsaturados en las vacas en transición. Los ácidos grasos n-3 parecen tener un efecto mayor que los ácidos grasos n-6 sobre la capacidad fagocitaria y actividad de leucocitos (Greco et al., 2015; Gandra et al., 2016) y el balance entre los ácidos grasos n-3 y n-6 es importante porque afecta las respuestas pro- y antiinflamatorias lo que podría ser importante para el rendimiento de lactancia (Greco et al., 2015).

Los ácidos grasos polinsaturados omega 3 pueden alterar la expresión de los genes de los mediadores pro- y antiinflamatorios, por lo que ofrecer dietas

enriquecidas con omega 3 podría tener efectos antiinflamatorios sobre el sistema inmune bovino a niveles locales y/o sistémicos (Rezamand et al., 2016), por lo que una estrategia común para mitigar enfermedades es aumentar los ácidos grasos n-3 dada su disponibilidad de conversión en EPA y DHA y que pueden ser oxidados a una variedad de oxilípidos antiinflamatorios (Ryman et al., 2017). Las dietas enriquecidas con ácido  $\alpha$ -linolenico pueden ser una herramienta útil para mejorar la expresión de algunos mediadores inflamatorios (Rezamand et al., 2016), aunque el tratamiento con ácidos grasos n-3 o ALC podrían influir en el estado inflamatorio y la respuesta inmune solo después de un estímulo inmunitario (Gandra et al., 2016; Gross et al., 2018).

Los oxilípidos o ácidos grasos oxigenados son sintetizados de los ácidos grasos polinsaturados n-6 (ácido linoleico y araquidónico) o n-3 (EPA y DHA) presentes en los fosfolípidos de la membrana celular y a través de varias vías de oxidación y reducción y su abundancia o balance pueden contribuir a la patogénesis de la enfermedad (Sordillo, 2016; Ryman et al., 2017). La mastitis bovina podría depender, en parte, de mediadores lipídicos potentes derivados de los ácidos grasos polinsaturados, específicamente la oxigenación de los AGPI siguiendo la segmentación de los fosfolípidos de la membrana genera un perfil de oxilípidos pro- y antiinflamatorios (Ryman et al., 2017).

La suplementación de sales de calcio ricas en ácido linoleico durante el período de transición indujo un estado proinflamatorio en vacas lo que fue demostrado por un incremento en la expresión de las moléculas de adhesión en los neutrófilos, producción de citocinas, actividad bactericida mejorada y el aumento

en la circulación de las proteínas de fase aguda. Después de 35 d postparto, la suplementación de sales de calcio ricas en ácidos grasos n-3 indujo un estado antiinflamatorio que fue demostrado por la atenuación de la producción de citocinas de los neutrófilos (Silvestre et al., 2011b).

El aumento en las concentraciones de haptoglobina y fibrinógeno en las vacas suplementadas con aceite de cártamo fue probablemente el resultado de un aumento en la producción de citocinas. Aunque la producción de citocinas no se investigó en la sangre, es de esperarse que otras células en los sitios de inflamación tiendan a sintetizar citocinas luego de un estímulo patógeno en vacas alimentadas con aceite de cártamo, lo que podría incrementar la respuesta total de fase aguda. Además, las grasas ricas en ácidos grasos polinsaturados n-6 pueden incrementar la capacidad de respuesta del hígado a las citocinas alterando la composición de los fosfolípidos de la membrana. Las concentraciones mayores de proteínas de fase aguda podrían reflejar un estado inflamatorio mayor en el postparto inducido por una dieta enriquecida con ácido linoleico. Sin embargo, no se encontró evidencia de una incidencia mayor de infecciones uterinas en el postparto entre las dietas con aceite de cártamo (enriquecido con ácido linoleico) y aceite de palma (enriquecido con ácidos grasos saturados) ofrecidas durante el período de transición y el postparto (Silvestre et al., 2011b). Los oxilípidos antiinflamatorios de los ácidos grasos n-6 inducidos por los lipopolisacáridos se incrementaron después de la suplementación con ácido  $\alpha$ -linolénico (Ryman et al., 2017).

En los d 4 y 7 postparto, la neutropenia fue mayor en las vacas suplementadas con aceite de cártamo, probablemente porque la cantidad de CD62L en los neutrófilos fue mayor en esos días, por lo tanto, una proporción mayor de estas células, posiblemente, se marginalizaron al endotelio vascular (Silvestre et al., 2011b).

La proporción de células mononucleares positivas para CD62L y CD18 fue mayor después del parto en los animales suplementados con aceite de palma y aceite de cártamo, pero fue aún mayor con la ración que contenía el aceite de cártamo, posiblemente por los mediadores proinflamatorios liberados en este período que fueron mayores en ese grupo de vacas (Silvestre et al., 2011b).

Las sales de Ca del aceite de cártamo, un suplemento de grasa rico en ácido linoleico, puede disminuir el umbral para desencadenar una respuesta inmune, como crear un estado proinflamatorio, alterando la inmunidad innata con una respuesta de fase aguda o con la función de los neutrófilos. Este estado proinflamatorio podría ser apto para superar el postparto. Por el contrario, las sales de calcio de aceite de pescado pueden incrementar el umbral para desencadenar una respuesta inmune durante el período reproductivo, ejerciendo un efecto antiinflamatorio que pueda atenuar la respuesta inmune en la gestación temprana sobre los cambios ambientales que podría beneficiar la supervivencia embrionaria (Silvestre et al., 2011b).

Los resultados de Dipasquale et al. (2018) mostraron que las células bovinas tuvieron susceptibilidades diferentes a los ácidos grasos esenciales y ALC distintos. La exposición a 50  $\mu$ M de ácidos grasos por 48 h protegió a las células

limitando que se desencadenara el proceso inflamatorio inducido por los lipopolisacáridos, los cuales son conocidos por ser endotoxinas potentes responsables de estimular la respuesta inflamatoria y la síntesis de citocinas inflamatorias. Las células suplementadas con ácidos grasos redujeron la expresión génica de las citocinas proinflamatorias principales y de la citocina antiinflamatoria IL-10 en combinación con un incremento en la expresión génica de PPAR $\gamma$ . Los ALC *trans*-10, *cis*-12, el ácido  $\alpha$ -linolénico y el ácido linoleico inhibieron la transcripción de las citocinas proinflamatorias a través de la regulación positiva de la expresión de PPAR $\gamma$ , mientras que ALC *cis*-9, *trans*-11 y el ácido  $\gamma$ -linolénico, probablemente, actuaron estimulando la actividad de PPAR $\gamma$ . El nivel de expresión del gen PPAR $\alpha$  fue menor en todas las células tratadas con los ácidos grasos diferentes y estimulado por los lipopolisacáridos. Probablemente, este fenómeno esté ligado a una producción mayor de especies reactivas del oxígeno observada en las células epiteliales mamarias bovinas UV1. Todos los ácidos grasos redujeron la expresión génica de las citocinas proinflamatorias, siendo ALC *trans*-10, *cis*-12 y los ácidos linoleico y  $\gamma$ -linolénico los que mostraron una reducción homogénea de las 3 citocinas y esto podría equivaler a una actividad fisiológica más balanceada y eficiente y que podría desencadenar un efecto protector mejor sugiriendo el uso de estos ácidos grasos como una herramienta de manejo útil para el ganado lechero, ya que su uso en vacas altas productoras podría reducir el desarrollo de procesos inflamatorios relacionados con el parto (Dipasquale et al., 2018).

Sin embargo, en otros trabajos se ha observado que ALC no tiene efectos sobre las citocinas inflamatorias en las vacas (Petzold et al., 2015) o en las células mononucleares (Renner et al., 2013). No se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas o cambios en la expresión de genes en el hígado de las citocinas inflamatorias o proteínas de fase aguda cuando se realizaron infusiones de ácidos grasos esenciales y de ALC, ya que ninguno de los tratamientos tuvo efectos inmediatos sobre los parámetros relacionados con la respuesta inmune sistémica o hepática en las vacas. Durante la lactancia media, las vacas no se encuentran en un estado proinflamatorio, por lo tanto, los tratamientos utilizados no mostraron efectos sobre los parámetros inflamatorios (Haubold et al., 2020).

La afectación del estado inflamatorio sistémico o hepático fue menor en las vacas que recibieron tratamientos con ácidos grasos esenciales y ALC y los efectos sobre el estado antioxidativo fueron de menor importancia en las vacas en la lactancia media, probablemente por la falta de un estímulo metabólico e inmunológico en las vacas durante el periodo que duró el experimento. Por lo tanto, los investigadores consideran investigar los efectos sinérgicos de los tratamientos de ácidos grasos esenciales y ALC sobre el estado inflamatoria y oxidativo en las vacas durante la transición del final de la gestación a la lactancia temprana (Haubold et al., 2020).

Los isómeros de ALC son inductores potentes de la síntesis de glutatión. La inducción de  $\gamma$ -glutamil cisteína ligasa por ALC podría ser mediado a través de NADPH y el ALC tiene un efecto protector debido a la síntesis de glutatión sin

lipoperoxidación. Además, la mejora de la capacidad antioxidante y de la protección celular en contra de los daños oxidativos en las células mamarias podría deberse a un efecto directo del ALC sobre la integridad de la célula (Basiricó et al., 2015). El ALC podría proporcionar más glucosa como combustible para los procesos oxidativos que conducen a la hipertermia por el sistema inmune durante una inflamación (Gross et al., 2018). El papel potencial del ALC para mejorar el balance de energía y el estatus metabólico observado en la vaca podría también relacionarse a la mejora del estado de redox de tior (Basiricó et al., 2015).

De acuerdo a lo observado en el trabajo de Basiricó et al. (2015), los autores sugieren que, bajo condiciones de estrés fisiológico, como el parto, la mejora de la homeostasis redox intracelular por el tratamiento con ALC podría ser un mecanismo preparativo contra el estrés oxidativo relativo causado por un desbalance energético debido al estatus nutricional, movilización adiposa, y cambios en los perfiles hormonales. Estos resultados corroboran un papel antioxidante del ALC, especialmente del isómero *trans*-10, *cis*-12, desarrollando un estado elevado de redox en las células.

En un estudio posterior del mismo grupo de investigadores, la suplementación celular con ácidos grasos indujo niveles más altos de glutatión reducido combinado con una actividad alta de  $\gamma$ -glutamil cisteína ligasa y un incremento en la concentración de NADPH. El incremento en la síntesis de glutatión observada en las células tratadas con ácidos grasos no fue suficiente para controlar la producción de peróxido de hidrógeno. Probablemente, el incremento de la

disponibilidad de glutatión fue usado por otras vías, incluyendo reacciones con transferasas con xenobióticos o con productos de la peroxidación de los lípidos (Basiricó et al., 2017).

En el trabajo de Hanschke et al. (2016), la peroxidación de lípidos fue más baja en animales suplementados con ALC iniciando en el parto, pero el estrés oxidativo mayor ocurre alrededor del parto. Además, las propiedades antioxidantes de ALC podrían ser más obvias si la suplementación se inicia desde el período seco para permitir que se acumulen isómeros de ALC en los tejidos corporales por un tiempo suficiente. Los resultados del estudio no revelaron un efecto claro de la suplementación con 50 o 100 g de un producto comercial de ALC sobre el estado antioxidante de las vacas. Sin embargo, las concentraciones más bajas de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico en el suero de animales suplementados con ALC en comparación con vacas que solo consumieron grasa indicaron un efecto antioxidante marginal en las dosis y en la ruta de administración utilizadas (Hanschke et al., 2016).

Se ha reportado que las sales de Ca del aceite de cártamo (rico en ácidos grasos n-6) en lugar de aceite de palma (rico en ácidos grasos saturados) suplementadas en el postparto temprano resultaron en una actividad mayor de estallido oxidativo y fagocitosis en neutrófilos (Silvestre et al., 2011b). En estudios *in vitro*, se han observado efectos menores del tratamiento de ácido  $\alpha$ -linolénico sobre la protección contra el daño oxidativo en las células epiteliales mamarias; sin embargo, se ha discutido la posibilidad que ALC podría tener más importancia

en la protección contra el daño oxidativo que los ácidos  $\alpha$ -linolénico y linoleico en los rumiantes (Basiricó et al., 2017).

Se requiere de estudios *in vivo* para entender completamente el potencial del ALC sobre el metabolismo y las capacidades antioxidantes en las vacas en transición y para mostrar como estos isómeros de ALC puede reducir la incidencia del estrés oxidativo y las enfermedades relacionadas al inicio de la lactancia (Basiricó et al., 2015). Además, como los rumiantes tienen un suministro natural de ALC, la investigación a futuro debe considerar si esta característica es una ventaja evolutiva de las vacas (Basiricó et al., 2017).

Se ha establecido la intervención de los ácidos grasos, especialmente los ácidos grasos polinsaturados, en el sistema inmune en estudios *in vivo* e *in vitro*. Los cambios en la composición de las células inmunes afectan, directamente, la respuesta inmune en varias maneras (Moallem et al., 2018). Los ácidos grasos pueden alterar la naturaleza física de la membrana celular y algunos son capaces de regularizar la señalización intracelular y la activación de factores de transcripción, alterando la expresión de genes. La composición de ácidos grasos de las células puede influir en la respuesta inmune regulando la producción de mediadores potentes de lípidos u oxilípidos que regulan cada aspecto de la iniciación y resolución de respuestas inflamatorias. Aunque el aumento de la concentración de AGNE en plasma pueden afectar indirectamente la inmunidad a través de su capacidad como fuente de energía, la evidencia sugiere que los ácidos grasos pueden modificar directamente las funciones de las células inmunes. Los cambios en la composición de ácidos grasos de las poblaciones de

las células inmunes influyen en muchos aspectos de las respuestas inmunes innatas y adaptativas (Sordillo, 2016).

La suplementación con ácido  $\alpha$ -linolénico aumentó significativamente el contenido de este ácido graso en los leucocitos, pero sin aumentar EPA ni DHA, quizá como consecuencia de una dosis o tiempo de suplementación insuficientes (Ryman et al., 2017).

Los cambios en el perfil de ácidos grasos de los neutrófilos, favoreciendo una proporción mayor de ácidos grasos n-6:n-3, podría conducir a una producción mayor de mediadores inflamatorios, como las prostaglandinas. La composición de ácidos grasos de los neutrófilos está predispuesta por los cambios en la composición nutricional de la dieta. Las vacas alimentadas con un suplemento rico en ácido linoleico incrementaron numéricamente la proporción de este ácido graso en el perfil total de ácidos grasos de los neutrófilos, mientras que el ácido araquidónico, un producto del ácido linoleico, no fue detectado. Estos ácidos grasos están presentes en los fosfolípidos de las células, constituyendo principalmente la membrana celular (Silvestre et al., 2011b).

La suplementación con aceite de pescado por un período aproximado de 55 d incrementó la proporción de ácidos grasos de la familia n-3 en los neutrófilos, resultando en una disminución importante en la proporción de ácidos grasos monoinsaturados y en la proporción n-6:n-3. La inhibición del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y la disminución numérica de la producción de IL-1 $\beta$  en las vacas suplementadas con aceite de pescado fue, probablemente, por un incremento en

la proporción de la familia de ácidos grasos n-3 y una disminución de los ácidos grasos n-6 dentro de los neutrófilos (Silvestre et al., 2011b).

La estimulación de los linfocitos con concavalina A, un mitógeno, resultó en la disminución de la fracción del ácido linoleico, posiblemente reflejando su uso como precursor de eicosanoides (Silvestre et al., 2011b).

La migración de los neutrófilos y la actividad bactericida son cruciales para la salud uterina en el postparto. Los neutrófilos son parte del sistema inmune innato que actúa sobre los antígenos en una manera no específica como primera línea de defensa contra los patógenos. La migración de los neutrófilos desde la vasculatura involucra la circulación de neutrófilos con adhesión mediada por las selectinas. Después de esta fase inicial, el neutrófilo debe ser activado por quimioatrayentes para la adhesión de sus integrinas al endotelio vascular. Además, asimilan y matan microorganismos por la formación de un fagosoma dentro del cual se secretan enzimas hidrolíticas y especies reactivas del oxígeno. El consumo de oxígeno y la generación de especies reactivas de oxígeno se llaman estallido oxidativo (Silvestre et al., 2011b).

Los neutrófilos de las vacas suplementadas con aceite de cártamo tuvieron una actividad fagocitaria mayor por celular hacia *E. coli* y *S. aureus* simultáneamente con una generación mayor de especies reactivas de oxígeno. El aumento en la producción de citocinas como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  puede estimular la actividad de los neutrófilos. La mejora de la respuesta de la fase aguda en vacas suplementadas con aceite de cártamo puede representar un mecanismo importante para prevenir el crecimiento sistémico de patógenos y mitigar la infección bacteriana. Los

cambios en las proteínas de fase aguda en el plasma, probablemente, representan una fuente hepática en respuesta a los cambios proinflamatorios durante el período de transición (Silvestre et al., 2011b).

Las respuestas metabólicas (betahidroxibutirato, ácidos grasos no esterificados, nitrógeno ureico en plasma y glucosa) medidas durante el postparto no fueron afectadas por las raciones con aceite de cártamo y aceite de palma (Silvestre et al., 2011), y por lo tanto, es poco probable que esas diferencias en la respuesta inmune innata entre las raciones ofrecidas en el período de transición fueran causadas por un estado metabólico alterado (Silvestre et al., 2011b).

### **Efecto de la suplementación de ácidos grasos sobre la producción de leche**

Se ofrecen suplementos de grasa para sustentar la producción de leche. Sin embargo, las respuestas productivas podrían variar dependiendo de los factores de la dieta como el perfil de ácidos grasos y la forma en cómo se ofrece la grasa (Lock et al., 2013). Los efectos de la suplementación de ácidos grasos sobre la producción de leche son inconsistentes y podrían depender de la dosis, método de administración y método de procesamiento (Moallem, 2018), ya que en algunos trabajos se ha incrementado la producción (Moallem et al., 2010; Leroy et al., 2013), ha disminuido (Leduc et al., 2017) o no ha habido un efecto (Moallem et al., 2012; Kowalski et al., 2019).

En sistemas de producción de leche en animales de pastoreo, donde la producción de leche está limitada por el consumo de energía, cualquier energía ahorrada por la disminución en la síntesis de grasa láctea es dirigida hacia el

aumento en la producción de leche más que a mejorar el estado de energía y el rendimiento reproductivo subsecuente de la vaca (Hutchinson et al., 2012).

Los suplementos con sales de Ca de ácidos grasos enriquecidas con ácido linoleico suministrados durante el período de transición mejoraron la producción de leche (Silvestre et al., 2011a), ya que la suplementación con lípidos suministrada para mejorar el balance de energía incrementa el contenido total de energía de la dieta, lo que estimula la producción de leche (Leroy et al, 2013).

Se ha reportado que la producción de leche se incrementó conforme disminuyó el grado de insaturación de los ácidos grasos suplementados cuando se removió C18:3, *cis*-9, *cis*-12, *cis*-15 de la combinación de ácidos grasos C18 que se suministraron a través de infusión intravenosa y el grado de insaturación de los ácidos grasos en la emulsión afectó la síntesis de leche, más que un ácido graso específico (Bai et al., 2018). Mientras que, en otra investigación, la disminución de la proporción de ácidos grasos n-6 a n-3 en la dieta aumentó la producción de leche, lo que se atribuyó al incremento en el consumo calórico, ya que consumieron 1.4 kg/d y produjeron 4.6 kg más de leche corregida al 3.5% de grasa que las vacas suplementadas con una proporción de 5.9 partes de n-6 y una parte de n-3. Es posible que la alteración de la proporción de ácidos grasos n-6 a n-3 en la dieta haya mejorado la repartición de nutrientes hacia la síntesis de leche en lugar de recuperar los tejidos corporales favoreciendo la lactancia (Greco et al., 2015).

Los efectos positivos de la suplementación con ALC protegido en el rumen sobre la producción de leche se han dado a partir de la quinta semana postparto (Hötger et al., 2013), mientras que en otro trabajo hubo un aumento de 2.3 kg/d de los

21-100 d postparto (Moallem et al., 2010). El efecto del tratamiento sobre la producción de leche fue de menor importancia en los grupos tratados con ALC, aunque el efecto combinado de ALC y ácidos grasos esenciales parece estimular la producción de leche en la dosis más baja utilizada en el experimento (39.1 g/d de aceite de cártamo y linaza + 16 g/d de una combinación de *cis*-9, *trans*-11 y *trans*-10, *cis*-12; Haubold et al., 2020).

En los trabajos que no han reportado efectos de la suplementación de grasa sobre la producción de leche se han utilizado ácido  $\alpha$ -linolenico (Moallem et al., 2012), grasa enriquecida con C16:0 (Lock et al., 2013) y ALC protegido en rumen (Pappritz et al., 2011; von Soosten et al., 2011; Kowalski et al., 2019). A pesar de observar una tendencia a mejorar la condición corporal en vacas suplementadas con ALC, la falta de efecto de ALC sobre la producción de energía en la leche indicó que la mayoría de la energía ahorrada por la reducción de la síntesis de grasa láctea fue repartida hacia incrementar la producción de leche (Hutchinson et al., 2012).

La inconsistencia en los resultados conduce a la conclusión que los cambios en la síntesis de leche cuando se suplementa con ALC depende no solo del estado fisiológico de las vacas, sino también de la magnitud de la depresión de la grasa en la leche, la dieta basal y el manejo (Moallem et al., 2010).

La suplementación con aceite de linaza disminuyó la producción de leche sin afectar la eficiencia del uso de la materia seca de la dieta o energía en comparación con vacas que no fueron suplementadas (Leduc et al., 2017).

Los ácidos oleico, linoleico y linolénico son los ácidos grasos principales en la grasa suplementaria y, generalmente, están combinados, por lo que es necesario investigar más acerca de los efectos específicos de cada ácido graso, así como de sus efectos potenciales cuando se combinan sobre el rendimiento en la lactancia (Bai et al., 2018; Yanting et al., 2018).

### **Efecto de la suplementación de ácidos grasos sobre la grasa en leche**

La grasa es el componente energético principal de la leche, el más variable, tanto en concentración como en composición y representa una proporción significativa de los requerimientos de energía totales para la lactancia en rumiantes (Palmquist, 2007; Shingfield et al., 2010; Pappritz et al., 2011). Además, la grasa es un componente importante que contribuye a las propiedades físicas, organolépticas y de procesamiento de la leche de los rumiantes (Shingfield et al., 2010). La grasa en la leche es importante económicamente para los productores, por lo que una disminución extrema podría ser indeseable, sobre todo en regiones en las que se utiliza la leche para fabricar productos como quesos (Hutchinson et al., 2011). Sin embargo, en algunos sistemas de alimentación y manejo, la depresión en la producción de grasa en leche ha permitido la repartición de nutrientes para soportar el aumento de la producción de leche y de proteína láctea. Los productores también podrían encontrar útil la inducción de la depresión en la grasa de la leche durante períodos de escases de alimentos o durante la reproducción. Esto último podría ser útil para mejorar el balance energético a corto plazo y en la eficiencia reproductiva. En épocas de un consumo

inadecuado de nutrientes, la inducción de la depresión de la grasa en la leche incrementa la energía disponible que puede ser repartida la síntesis de leche o de proteína láctea (Bauman et al., 2011).

La dieta puede afectar notablemente la población bacteriana y los procesos microbianos ruminales, y como consecuencia la dieta y la nutrición mejoran la producción de grasa en leche lo que podría tener ventajas económicas (Bauman y Griinari, 2003; Shingfield et al., 2010; Lock et al., 2013). La concentración se reduce ofreciendo dietas que contienen proporciones grandes de carbohidratos fermentables rápidamente, como el almidón, y la grasa insaturada. Contrariamente, el porcentaje de grasa en la leche puede incrementarse ofreciendo grasas inertes en el rumen (Palmquist, 2007). El entendimiento del papel de la dieta sobre la síntesis de grasa en leche y los mecanismos que regulan la lipogénesis mamaria en los rumiantes es clave para la formulación de dietas y/o suplementos para cambios estratégicos en el contenido y composición de la grasa (Shingfield et al., 2010).

La síntesis de grasa láctea involucra varias vías bioquímicas involucradas en la absorción de ácidos grasos, la síntesis *de novo* de ácidos grasos, desaturación y esterificación y existe evidencia que varios ácidos grasos alteran la expresión de uno o más genes claves que codifican enzimas involucradas en la lipogénesis mamaria (Shingfield et al., 2010). La suplementación de ácidos grasos insaturados puede afectar la producción de grasa en la leche de 2 maneras opuestas: suministrado un sustrato adicional para la formación de ácidos grasos

bioactivos y suministrando más ácidos grasos preformados para la incorporación directa en la grasa de la leche (Shingfield et al., 2010; Stoffel et al., 2015).

Se ha propuesto que la teoría de la depresión de la grasa en la leche es causada por la alteración del metabolismo ruminal de los lípidos conduciendo al aumento de la formación de intermediarios específicos de la biohidrogenación ruminal inhiben la habilidad de la glándula mamaria para sintetizar la grasa en la leche (Bauman y Griinari, 2003; Harvatine et al., 2009; Shingfield et al., 2010; Caldari-Torres et al., 2011). La depresión de la grasa en la leche es causada por los cambios en la biohidrogenación ruminal de los ácidos grasos insaturados y la salida del rumen de ácidos grasos específicos que cuando son absorbidos resultan en la expresión reducida de enzimas lipogénicas (Bauman et al., 2011; Dewanckele et al., 2020). Algunos intermediarios de la biohidrogenación podrían inhibir la síntesis de grasa en la leche después de la absorción en el duodeno y la transferencia a la glándula mamaria a través del torrente sanguíneo (Dewanckele et al., 2020).

La teoría de la biohidrogenación estableció que la depresión de la grasa en la leche inducida por la dieta involucra una interrelación entre los procesos digestivos ruminales y el metabolismo del tejido mamario (Bauman y Griinari, 2003; Harvatine et al., 2009). Comúnmente, la depresión de la grasa en la leche se observa en rumiantes alimentados con dietas altamente fermentables, bajas en fibra detergente neutro físicamente efectiva o ambas o dietas que contienen aceites de plantas o de pescado que tienen concentraciones altas de AGPI, especialmente EPA y DHA (Bauman y Griinari, 2003; Harvatine et al., 2009; Shingfield et al., 2010).

La depresión de la grasa en la leche se caracteriza por una reducción específica de la producción de grasa en leche sin cambio en la producción de leche o de proteína (Harvatine et al., 2009). Aunque, a veces, la inducción de la depresión de la grasa en la leche se puede usar como una herramienta de manejo, generalmente no es intencional y se percibe como algo negativo (Dewanckele et al., 2020).

La depresión de la grasa en la leche se atribuye a 3 teorías:

1. Reducción en el suministro de acetato y 3-hidroxibutirato para la síntesis *de novo* de ácidos grasos en la glándula mamaria
2. Secreción elevada de insulina estimulando la repartición preferencial de los ácidos grasos hacia el tejido adiposo a expensas de la glándula mamaria
3. Inhibición directa de la lipogénesis mamaria por los ácidos grasos *trans* formados durante la biohidrogenación en el rumen de los ácidos grasos insaturados de la dieta (Shingfield et al., 2010).

Después de la ingestión, los enlaces éster de los triglicéridos, fosfolípidos y glucolípidos son hidrolizados por la acción de las lipasas bacterianas y los ácidos grasos no esterificados liberados en el rumen son adsorbidos en las partículas de alimento y biohidrogenados o incorporados directamente a los lípidos bacterianos (Shingfield et al., 2010).

Por varios años, las bacterias involucradas en los pasos de la biohidrogenación se clasificaron en los grupos A y B en base a las reacciones y productos finales de la biohidrogenación. Las bacterias del grupo A hidrogenan C18:2n-6 y C18:3n-3 a C18:1 *trans*-11 e isómeros relacionados, mientras que las bacterias del grupo

B convierten los isómeros 18:1 a 18:0 (Kemp y Lander, 1984). Sin embargo, Dewanckele et al. (2020) propusieron una clasificación más apropiada de las bacterias encargadas de la biohidrogenación: (1) bacterias involucradas en la vía *trans*-11, (2) bacterias involucradas en la vía *trans*-10 y (3) otras bacterias de la biohidrogenación. Se muestra un resumen en el cuadro 1.

Cuadro 1. Resumen de intermediarios y productos finales de la biohidrogenación de los ácidos grasos de 18 carbonos por especies bacterianas específicas

Especie	Aislada desde	Sustrato	Intermediarios y productos finales
<i>Bifidobacterium adolescentes</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium (pseudo)longum</i>	Intestino humano, sangre, heces de pollo, rumen bovino o desconocido	18:2n-6	ALC c9, t11; ALC t9, t11; OH-18:1
		18:3n-3	ALnC c9, t11, c15; OH-18:2
<i>Butyrivibrio fibrisolvens</i>	Rumen de vaca, cabra y oveja	18:2n-6	ALC c9, t11; ALC t9, t11; ALC t9, c11; 18:1 t11; 18:1 t9
		18:3n-3	ALnC c9, t11, c15; 18:2 t11, c15; 18:1 t1
		ALC c9, t11	18:1 t11
		ALC t9, t11	18:1 t11
<i>Butyrivibrio hungatei</i>	Rumen de oveja	18:2n-6	18:1 t11
		18:3n-3	ALnC c9, t11, c15; 18:2 t11, c15; 18:1 t13/14; 18:1 t15; 18:1 c15
<i>Butyrivibrio proteoclasticus</i>	Rumen de vaca y oveja	18:2n-6	ALC c9, t11; 18:1 t11; 18:0
		18:3n-3	ALnC c9, t11, c15; 18:2 t11, c15; 18:1 t13/14; 18:1 t15; 18:1 c15
		ALC t9, t11	18:0
<i>Clostridium aminophilum</i> , <i>Clostridium bifermentans</i> , <i>Clostridium sporogenes</i>	Rumen o intestino de ratón	18:2n-6	ALC c9, t11; 18:1 c9; 18:1 t11
		18:3n-3	18:0
<i>Enterococcus faecium</i>	Desconocido	18:2n-6	ALC c9, t11; ALC t9, t11
		18:2n-6	ALC c9, t11; 18:1 t11

<i>Enterobacterium lentum</i> o sin definir	Rumen de oveja o heces de rata	18:3n-3	ALnC c9, t11, c15; 18:2 t11, c15; 18:1 t11; 18:1 c11
<i>Fusocillus babrahamensis</i> o sin definir	Rumen de oveja	18:2n-6	ALC c9, t11; 18:1 t11; 18:0
		18:3n-3	ALnC c9, t11, c15; 18:2 t11, c15; 18:1 c15
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus brevis</i> , <i>Lactobacillus (para)casei</i> , <i>Lactobacillus pentosus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Intestino humano, queso o desconocido	18:2n-6	ALC c9, t11; ALC t9, t11; ALC t10, c12
<i>Megasphaera elsdenii</i>	Rumen de vaca	18:2n-6	ALC t10, c12; Δ9,14-18:2; OH-18:1
		18:3n-3	OH-18:2
<i>Mitsuokella multiacidus</i>	Rumen	18:2n-6	18:1 c9
<i>Pediococcus acidilactici</i>	Desconocido	18:2n-6	ALC c9, t11; ALC t9, t11
<i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Propionibacterium freudenreichii</i> , <i>Propionibacterium shermanii</i>	Rumen de oveja, lesión por acné en piel humana, queso o desconocido	18:2n-6	ALC c9, t11; ALC t9, t11; ALC t10, c12
		18:3n-3	ALnC c9, t11, c15; ALnC t10, c12, c15, Δ11,13,15-18:3
		18:1 t10 o 18:1 c9	10-OH-18:0; 10-O-18:0
<i>Roseburia hominis</i> , <i>Roseburia inulinivorans</i>	Heces humanas	18:2n-6	ALC c9, t11; 18:1 t11
<i>Ruminococcus albus</i>	Rumen	18:2n-6	ALC c9, t11; 18:1 t11; 18:1 t10
		18:3n-3	ALnC c9, t11, c15; 18:2 t11, c15; 18:1 t11; 18:1 t10
<i>Ruminococcus obeum</i>	Heces humanas	18:2n-6	ALC c9, t11; 18:1 t11
<i>Sharpea azabuensis</i>	Rumen de becerro o heces de caballo	18:2n-6	ALC c9, t11; 18:1 t11
		18:3n-3	ALnC c9, t11, c15; 18:2 t11, c15
<i>Streptococcus bovis</i> , <i>Streptococcus equinus</i> , <i>Streptococcus gallolyticus</i>	Rumen de oveja, estiércol de vaca, heces de koala	18:2n-6	Δ9,14-18:2; OH-18:1
		18:3n-3	OH-18:2

t = trans; c = cis; ALnC = ácido linolénico conjugado

Durante la depresión de la grasa en la leche, la producción y el contenido de grasa disminuyen y se utiliza ALC con la intención de ahorrar energía y mejorar el balance energético (von Soosten et al., 2011). Los isómeros de ALC o sus metabolitos que contienen un enlace doble en la posición 10 tienen efectos inhibidores sobre la síntesis de grasa en leche (Bauman et al., 2000). Se ha reportado que el isómero *trans*-10, *cis*-12 es específico para la glándula mamaria y el responsable de la disminución de la síntesis de grasa en leche (Bauman y Griinari, 2003) como resultado de la reducción de la síntesis *de novo* de ácidos grasos en la glándula mamaria (Harvatine y Bauman, 2011), mientras que el isómero *cis*-9, *trans*-11 tiene un efecto menor (Perfield II et al., 2007).

El efecto de ALC *trans*-10, *cis*-12 para disminuir la grasa de la leche puede usarse como herramienta de manejo para reducir temporalmente la producción de energía en la leche (Hutchinson et al., 2011) y se ha considerado como un intento para mejorar el balance energético negativo que ocurre al inicio de la lactancia (Gessner et al., 2015) ya que sus efectos parecen ser específicos de la glándula mamaria de las vacas (Basiricó et al., 2015).

Los eventos de señalización celular inducidos por ALC que podrían preceder la disminución en la síntesis de lípidos podrían suponer la reducción en la cantidad o en la actividad de las enzimas reguladoras. La cantidad de una enzima puede ser controlada por transcripción, translación, y reemplazo de proteínas, mientras que la actividad enzimática puede ser alterada por modificación postraduccional de la enzima, por ejemplo, la fosforilación. El retraso entre la llegada del ALC *trans*-10, *cis*-12 a la glándula mamaria, la modificación de la señalización celular y la reducción de la síntesis de lípidos dependen de los mecanismos

involucrados. ALC *trans*-10, *cis*-12 podría inhibir competitivamente la actividad de la enzima esteroil-CoA desaturasa (SCD), o la SCD podría ser responsable de señales celulares diferentes o adicionales que son estimuladas por ALC en comparación con otras enzimas involucradas en la regulación de la síntesis de grasa en leche (Harvatine y Bauman, 2011).

La suplementación con ALC durante los primeros 60 d de lactancia se puede usar como herramienta de manejo para reducir temporalmente la síntesis de grasa en leche (Hutchinson et al., 2012), ya que, en base a sus efectos reductores sobre la grasa en la leche, se ha sugerido que el ácido linoleico conjugado puede aminorar el estrés metabólico que las vacas lecheras sufren al inicio de la lactancia disminuyendo la producción de energía láctea (Singh et al., 2014).

Independientemente del origen de ALC, la disminución de la grasa en la leche depende del método de suplementación (infusión abomasal o administración oral), etapa de lactancia o ambiente ruminal (Moallem et al., 2010).

Se ha reportado que la grasa en la leche comenzó a disminuir una semana después que comenzó el tratamiento de 5 g/d de ALC granulado y alcanzó su máximo en la octava semana. La depresión de la grasa en la leche fue 18.8%, mayor que el 15.7% reportado en otro trabajo de los mismos autores con una dosis de ALC de 6.9 g/d (Hutchinson et al., 2011), lo que podría sugerir que el suplemento granulado fue más eficaz probablemente porque evitó la degradación (Hutchinson et al., 2012).

En otro trabajo, la suplementación con ALC disminuyó la concentración de grasa en la leche desde la tercera semana de lactancia y aumentó la producción de leche entre las semanas 3 y 6 postparto independientemente de si la

suplementación inició 3 semanas antes o desde el parto hasta 71-93 días después, sin afectar la grasa corregida en leche ni la energía corregida en leche (Galamb et al., 2017). El isómero de ALC *trans*-10, *cis*-12 reduce la síntesis *de novo*, lo que podría explicar la falta de una reducción de grasa en las 3 primeras semanas de la lactancia, ya que al inicio de la lactancia la grasa en la leche se forma en mayor proporción del tejido adiposo y no de la síntesis *de novo* de la glándula mamaria (Palmquist, 2007).

Se reportó una reducción considerable de la grasa en la leche de alrededor de 0.6% de la semana 1 a 14 de lactancia y mejoró el balance de energía en vacas que fueron suplementadas con una mezcla de ALC protegido en el rumen (4.3 g de *cis*-9, *trans*-11 y 3.8 g de *trans*-10, *cis*-12) (Gessner et al., 2015).

La concentración de grasa en la leche fue significativamente más baja después de 2 semanas de lactancia, aunque la suplementación con ALC protegido en rumen comenzó dos semanas antes del parto, lo que probablemente este retraso en el efecto se debió a los procesos del periparto, porque una vez que se establece la lactancia, la disminución de la grasa en la leche comienza poco después de haber comenzado la suplementación con ALC (Hötger et al., 2013).

La suplementación con ácido linoleico conjugado encapsulado de los 21-100 d postparto disminuyó el porcentaje y producción de grasa en la leche (Moallem et al., 2010; Pappritz et al., 2011). En otra investigación, el contenido de grasa en leche fue 14.1% menor en las vacas suplementadas con ALC después de los primeros 28 d de lactancia y alcanzó una meseta después del d 49 al consumir 6 g/d (von Soosten et al., 2011). La suplementación con ácido linoleico redujo la

producción de grasa en leche porque disminuyó la producción de ácidos grasos <18 carbonos (Stoffel et al., 2015).

Se observó una disminución en la grasa de la leche en vacas suplementadas con ALC protegido en rumen, principalmente en vacas multíparas, lo que podría sugerir una respuesta mayor en estas vacas en comparación con las primíparas, al menos en el período de transición (Kowalski et al., 2019).

En un estudio no se reportaron diferencias en el contenido de grasa en leche en vacas suplementadas con ALC protegido en rumen en comparación con las que no recibieron el suplemento, lo que pudo deberse a que los investigadores ofrecieron una cantidad baja de ALC. Además, los efectos de ALC sobre el contenido de grasa en la leche de vaca podrían no ser detectados en el comienzo muy temprano de la lactancia ya que los ácidos grasos derivados del tejido adiposo dominan en la formación de la grasa láctea (Gross et al., 2018).

La infusión abomasal de ALC *trans*-10, *cis*-12 durante 4 d redujo el 34% la producción de grasa en la leche, mientras que la producción de leche y otros de sus componentes no fueron afectados (Harvatine et al., 2009). En un trabajo posterior, la infusión abomasal de ALC y el uso de una dosis inicial pequeña de 7.5 g de ALC *trans*-10, *cis*-12 a las 0 h estableció rápidamente un estado estable de suministro de ALC a la glándula mamaria, lo que permitió a Harvatine y Bauman (2011) demostrar la respuesta temporal de la glándula mamaria al ALC *trans*-10, *cis*-12. ALC *trans*-10, *cis*-12 administrado por medio de infusión en el abomaso fue incorporado a la grasa de la leche en 6 h y se establecieron rápidamente concentraciones estables mediante el uso de una dosis inicial pequeña. La reducción de la síntesis de grasa láctea fue progresiva, comenzando

2 h después de la dosis inicial y fue significativa a las 14 h. La disminución de la síntesis de grasa en la leche después de las 18 h iniciales involucró una reducción igual en los ácidos grasos de todas las fuentes, lo que fue seguido por una disminución más pronunciada en los ácidos grasos lácteos derivados de la síntesis *de novo* (Harvatine y Bauman, 2011). El aumento en el contenido de citrato en la leche enfatiza la reducción de la grasa en la leche inducida por ALC por la regulación negativa de la síntesis *de novo* de ácidos grasos en la glándula mamaria dando lugar a la mejora del estado antioxidante en la leche (Haubold et al., 2020).

El regreso rápido a la producción normal de grasa en vacas que recibieron infusiones abomasales de ALC enfatiza la explicación tentativa de la regulación negativa de las enzimas lipogénicas clave involucradas en la síntesis de ácidos grasos en la glándula mamaria. Sin embargo, la discrepancia entre estudios podría ser explicada, parcialmente, por el método de suplementación de ALC. En los estudios en los que se aplicó ALC como infusión abomasal, es posible esperar una recuperación rápida del contenido normal de grasa ya que evita los efectos del rumen. Sin embargo, proporcionar ALC en la superficie del alimento o en una ración totalmente mezclada podría agregar efectos en el ambiente del rumen por la adaptación enzimática de la microflora, lo que puede influir en la tasa de recuperación (Moallem et al., 2010).

Un análisis de regresión basado en 23 estudios de infusión abomasal con ALC reveló que la proporción de grasa en la leche de ALC *trans*-10, *cis*-12 explicó solo el 27% y 29% de la variación del contenido y producción de grasa láctea, respectivamente, lo que sugiere que otros intermediarios de la biohidrogenación

podrían ejercer también efectos antilipogénicos o que otros factores y mecanismos están involucrados en la regulación de la síntesis de grasa láctea. Sin embargo, se observaron concentraciones muy bajas de ALC *trans*-10, *cis*-12 en la grasa de la leche complicando el análisis de regresión, por lo que los resultados deben interpretarse con precaución (Dewanckele et al., 2020).

ALC *trans*-10, *cis*-12 ejerce propiedades antilipogénicas, aunque este isómero de ALC por sí solo no puede explicar todos los casos de depresión de grasa en la leche por sus concentraciones extremadamente bajas en la mayoría de los estudios. Por lo tanto, C18:1 *trans*-10 y C18:2 *trans*-10, *cis*-15 podrían estar involucrados, parcialmente, en la depresión de la grasa en la leche. Varios experimentos respaldan el papel potencial de C18:1 *trans*-10, aunque no se ha demostrado equivocadamente un efecto directo. Hasta ahora, no se ha realizado ningún estudio para investigar el papel directo de C18:2 *trans*-10, *cis*-15 o de los intermediarios de la biohidrogenación con 20 y 22 carbonos en la síntesis de grasa en leche. Por lo tanto, se necesitan experimentos que realicen una infusión abomasal usando formas puras de estos isómeros para confirmar esta hipótesis. Debido a que estos intermediarios no están disponibles comercialmente, se requiere su síntesis química y purificación y es un proceso caro (Dewanckele et al., 2020).

Se han utilizado otras fuentes de grasa para suplementar a las vacas y se ha observado un aumento (Khas-Erdene et al., 2018; Bai et al., 2018) o una disminución (Dirandeh et al., 2013; Leduc et al., 2017) en la grasa de la leche.

En un estudio se reportó que los ácidos grasos esenciales produjeron un aumento pequeño de la grasa en la leche conforme se incrementó la dosis sin afectar el

balance de energía o la energía corregida en leche (Khas-Erdene et al., 2010). En otro trabajo, la suplementación incrementando la proporción de ácidos grasos de cadena corta y mediana en comparación con los ácidos grasos de cadena larga puede mejorar la síntesis de grasa en leche (Sun et al., 2013). La grasa en leche se incrementó conforme disminuyó el grado de insaturación de los ácidos grasos suplementados. Además, la glándula mamaria podría ser capaz de convertir más C18:2 *cis*-9, *cis*-12 y C18:3 *cis*-9, *cis*-12, *cis*-15 en grasa en leche (Bai et al., 2018).

Se ha reportado que la concentración y producción de grasa se incrementaron 7.2 y 7.3% respectivamente, en vacas suplementadas con C16:0 en comparación con los animales que no recibieron ningún suplemento, aunque las respuestas de la grasa en la leche a la suplementación con C16:0 han sido variables y, por lo tanto, no se predicen fácilmente (Lock et al., 2013).

El porcentaje de grasa en la leche tendió a ser mayor en las vacas que recibieron la infusión abomasal de ácido  $\alpha$ -linolénico, porque se previno la generación de isómeros *trans* de C18:1 y ALC y estos son asociados con la disminución de grasa en leche (Moallem et al., 2012).

En la mayoría de los estudios en los que se suplementó con ácidos grasos n-3, ya sea con semilla de linaza o con productos de pescado, el porcentaje de grasa en la leche se redujo, probablemente por la formación de isómeros *trans* intermedios de ácidos grasos por la biohidrogenación en el rumen que modera la síntesis de grasa en la glándula mamaria (Dirandeh et al., 2013; Moallem et al., 2018).

La suplementación con aceite de linaza disminuyó la producción de grasa sin afectar la eficiencia del uso de la materia seca de la dieta o energía en comparación con vacas que no fueron suplementadas. En un meta-análisis, se observó que la disminución de la grasa en la leche fue de mayor magnitud en las vacas suplementadas con aceite de linaza conforme se incrementaron los niveles de ensilaje de maíz en la dieta basal, lo que se debe tomar en cuenta cuando se formulan dietas que contengan semilla o aceite de linaza o quizás otros tipos de suplementos con ácidos grasos polinsaturados (Leduc et al., 2017). La inclusión de sales de Ca de ácidos grasos de aceite de cártamo en el periparto disminuyó la síntesis de grasa en la leche, lo que podría disminuir la demanda de nutrientes para la síntesis de leche, ayudando a las vacas lactantes a establecer un balance energético positivo más rápido después del parto proporcionando evidencia de que el metabolismo de la vaca lechera puede ser modulado a través de la manipulación de la dieta usando ácidos grasos de cadena larga (Caldari-Torres et al., 2011).

El entendimiento de la regulación de la síntesis de grasa en leche es central para desarrollar estrategias nutricionales para mejorar el valor nutricional de la leche, disminuir la secreción de energía láctea y mejorar el balance energético en los rumiantes en lactancia (Shingfield et al., 2010).

## **Efecto de la suplementación de ácidos grasos sobre el contenido de ácidos grasos de la leche**

La grasa de la leche del rumiante tiene una composición única entre los mamíferos terrestres, debido a su gran diversidad de ácidos grasos que la componen (Palmquist, 2007). El contenido de grasa y la composición de la leche pueden ser afectados notablemente por la dieta (Bauman y Griinari, 2003; Khas-Erdene et al., 2010). Para muchas especies, la composición de los ácidos grasos de la grasa de la leche refleja la composición de los ácidos grasos de la dieta, pero los rumiantes son la excepción porque los lípidos de la ración son alterados por el metabolismo bacteriano en el rumen, siendo uno de los cambios principales la biohidrogenación de los ácidos grasos polinsaturados (Bauman y Griinari, 2003). La biohidrogenación ruminal de los ácidos grasos insaturados de la dieta en las vacas lactantes resulta en la formación de un rango amplio y diverso de intermediarios de ácidos grasos que siguiendo la digestión y la absorción pueden ser incorporados a la grasa de la leche (Shingfield et al., 2010).

En rumiantes, del 40 al 60% de los ácidos grasos de la leche son de cadena larga (principalmente C18) derivados de la dieta. Los ácidos grasos de cadena corta y mediana (C4 a C14) son sintetizados *de novo* en la glándula mamaria mientras que C16 proviene de la dieta y de la síntesis *de novo* a partir del acetato y betahidroxibutirato derivados de la digestión de la fibra (Bauman et al., 2000; Bauman y Griinari, 2003; Palmquist, 2007; Shingfield et al., 2010; Khiaosa-ard et al., 2015). Las reservas corporales contribuyen con hasta el 20% de los ácidos grasos de la leche en vacas con un balance energético negativo (Khiaosa-ard et al., 2015) y cuando las vacas no están en un balance energético negativo, los

tejidos adiposos contribuyen con menos del 15% de los ácidos grasos de cadena larga absorbidos. Los ácidos grasos que comprenden los triglicéridos de la grasa láctea se originan de la síntesis en la glándula mamaria o por absorción desde el plasma (Harvatine et al., 2009) y tres cuartos de los triglicéridos intestinales son absorbidos por la glándula mamaria (Palmquist, 2007).

Los no rumiantes utilizan la glucosa para la síntesis *de novo*, mientras que los rumiantes utilizan el acetato producido durante la fermentación ruminal de los carbohidratos como la fuente principal de carbono. Además, el betahidroxibutirato, producido por el epitelio ruminal del butirato absorbido, proporciona cerca de la mitad de los primeros 4 carbonos de los ácidos grasos sintetizados *de novo* en los rumiantes y los ácidos grasos de la grasa de la leche que son absorbidos de la circulación se derivan principalmente de la absorción intestinal de los ácidos grasos de la dieta y microbianos (Bauman y Griinari, 2003).

Se ha propuesto que el ahorro de los precursores de los ácidos grasos (acetato y betahidroxibutirato) y NADPH (formado de la glucosa en la vía de la pentosa fosfato) podría ser benéfico para las vacas (Leroy et al., 2013). En los rumiantes, el citrato no es un intermediario significativo para la síntesis de ácidos grasos. Sin embargo, el citrato tiene un papel indirecto en la síntesis de grasa proporcionando equivalentes reducidos en forma de NADPH que son requeridos para la síntesis *de novo* de ácidos grasos. En la síntesis *de novo*, cada ciclo de elongación de cadena usa 2 moléculas de NADPH. Si se incrementa la síntesis *de novo* de ácidos grasos, la concentración de isocitrato y citrato disminuye (Garnsworthy et al., 2006). La vía del citrato-isocitrato es importante para generar NADPH para la

síntesis *de novo* de ácidos grasos en la leche y se asocia indirectamente con la síntesis de ácidos grasos en la glándula mamaria en los rumiantes, por consiguiente, una concentración elevada de citrato en la leche señala una reducción en la síntesis *de novo* de grasa (Garnsworthy et al., 2006; Mellenberger et al., 2009).

Los quilomicrones ricos en triglicéridos y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés) son la fuente principal de ácidos grasos de cadena larga absorbidos por la glándula mamaria. La absorción es mediada por la lipoproteína lipasa (LPL), una enzima que hidroliza los triglicéridos para formar ácidos grasos, glicerol y quizá 2-monoacilglicerol (Palmquist, 2007; Shingfield et al., 2010). La lipoproteína lipasa es la enzima clave para la liberación de los ácidos grasos desde los triacilgliceroles de los quilomicrones circulantes y lipoproteínas de muy baja densidad y estos ácidos grasos liberados son absorbidos por los tejidos, incluidas las células epiteliales de la glándula mamaria, por la acción de los transportadores de ácidos grasos (Gessner et al., 2015).

Las proteínas transportadoras de ácidos grasos (FABP, por sus siglas en inglés) son un grupo de proteínas que se unen a los ácidos grasos de cadena larga y que se han relacionado con el transporte transmembranal e intracelular de estos. Además, de las funciones de transporte se ha propuesto que modulan enzimas específicas del metabolismo de los lípidos, regulan la expresión de los genes receptores de ácidos grasos, mantienen los niveles de ácidos grasos en la membrana celular, y reducen la concentración de ácidos grasos en la célula

removiendo así su efecto inhibitor sobre los procesos metabólicos (Palmquist, 2007).

Más del 95% de los ácidos grasos C18 y de cadena más larga en la grasa láctea se derivan de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y quilomicrones o albumina plasmática unida a los AGNE en la sangre (Palmquist, 2007; Shingfield et al., 2010). Las lipoproteínas de muy baja densidad y los quilomicrones se fijan en el endotelio mamario por la lipoproteína lipasa actuando sobre el triglicérido contenido dentro del núcleo de la lipoproteína para liberar AGNE. Las células epiteliales mamarias contienen esteroil-CoA desaturasa, llamada también  $\Delta$ -9 desaturasa, una enzima que cataliza la oxidación de esteres acil-CoA grasos resultando en la introducción de un enlace doble *cis* entre los átomos de carbono 9 y 10. La esterificación de los ácidos grasos a glicerol continua por el ciclo del glicerol-3-fosfato. La síntesis de triglicéridos en las células epiteliales mamarias se inicia por la acilación en la posición *sn*-1 catalizada por la glicerol-3 fosfato aciltransferasa (Shingfield et al., 2010). Los ácidos grasos no esterificados son absorbidos, pero su absorción neta es medida solo cuando las concentraciones de AGNE son altas, principalmente en las primeras semanas de lactancia cuando el balance de energía es negativo y ocurre la movilización de las reservas corporales de lípidos (Palmquist, 2007).

Las concentraciones circulantes de ácidos grasos insaturados C18 afectan directamente el contenido de los ácidos grasos C18 en leche (Bai et al., 2018), ya que estos se originan de los alimentos y de la lipólisis de los tejidos adiposos y

son transportados a través de los tejidos extrahepáticos *in vivo* (Sun et al., 2013; Khiaosa-ard et al., 2015).

En un meta-análisis, se observó que todas las proporciones de ácido graso C18 en la leche se incrementaron linealmente con su consumo. Parece que la variación en la eficiencia de transferencia es alta con niveles bajos de ácidos grasos polinsaturados en la dieta, mientras que es más predecible conforme aumenta el consumo, lo que indica que podría haber una programación metabólica para mantener ciertos niveles de ácidos grasos C18 en la grasa de la leche (Khiaosa-ard et al., 2015).

C18:1 *trans*-11 es un intermediario en la biohidrogenación del ácido linoleico y linolénico, además es el ácido *trans* octadecenoico principal presente en la grasa de la leche (Bauman y Griinari, 2003). El tratamiento con sales de Ca de ácidos grasos de aceite de cártamo incrementó las concentraciones de isómeros *trans*-18:1 en la grasa láctea, sobre todo *trans*-10 y *trans*-11. Típicamente, los ácidos grasos insaturados sufren una biohidrogenación parcial en el rumen, resultando en la producción de varios intermediarios *trans*-18:1. Debido a que las sales de Ca usadas en ese tratamiento contenían principalmente ácido linoleico, que es un sustrato primario para la biohidrogenación microbiana, es probable que al aumento de los isómeros *trans*-18:1 se haya originado de la biohidrogenación incompleta del ácido linoleico en el rumen. Esto podría indicar que una porción sustancial de los ácidos grasos polinsaturados de las sales de Ca de ácidos grasos de aceite de cártamo es disociada en el rumen y sufren biohidrogenación (Caldari-Torres et al., 2011). Obviamente, la alteración en el consumo de alimento afecta el suministro de sustrato y cambia el ambiente del rumen,

provocando un cambio en el proceso de biohidrogenación ruminal. Además, la subalimentación podría incrementar el suministro de ALC y C18:1 *trans*-11 desde la movilización de las reservas de grasas y la magnitud de este incremento se podría relacionar con grado del balance de energía negativo (Bauman et al., 2000).

El metabolismo del ácido linoleico y linolénico se considera que involucra al menos dos poblaciones distintas de bacterias ruminales que bajo condiciones normales proceden con la isomerización del enlace doble *cis*-12 resultando en la formación de ácido graso conjugado 18:2 o 18:3, respectivamente. Los productos conjugados son temporales y son reducidos secuencialmente a 18:0 como el producto final mediante 18:1 *trans*-11. El paso de reducción final se considera limitante y, por lo tanto, los intermediarios *trans* 18:1 se pueden acumular y abandonar el rumen (Shingfield et al., 2010).

La suplementación de las vacas con una combinación de ácidos oleico, linoleico y linolénico disminuyó el contenido de C18:1 *cis*-9 en la leche, probablemente porque C18:2 *cis*-9, *cis*-12 tuvo un efecto inhibitor sobre C18:1 *cis*-9, indicando que la suplementación con ácidos grasos insaturados C18 podrían afectar en conjunto el rendimiento en la lactancia y el perfil de ácidos grasos en la leche de vacas; sin embargo, se requiere de más investigación para esclarecer el mecanismo específico (Bai et al., 2018).

Los ALC de la grasa de la leche y la carne se originan de dos fuentes. Una fuente son los ALC formados durante la biohidrogenación ruminal del ácido linoleico. La segunda fuente son los ALC sintetizados por los tejidos animales desde C18:1 *trans*-11, otro intermediario de la biohidrogenación de los ácidos grasos

insaturados en el rumen y la  $\Delta^9$ -desaturasa como la enzima clave (Bauman et al., 2000; Pappritz et al., 2011). El isómero principal de ALC en la grasa de la leche es *cis*-9, *trans*-11 o ácido ruménico por su relación única con los rumiantes y representa del 80 al 90% de los ALC totales (Bauman et al., 2000; Lock et al., 2009). La predominancia de la síntesis endógena como fuente de ácido ruménico en la grasa en la leche resalta el papel crítico de  $\Delta^9$ -desaturasa en la biología del ácido ruménico (Lock et al., 2009).

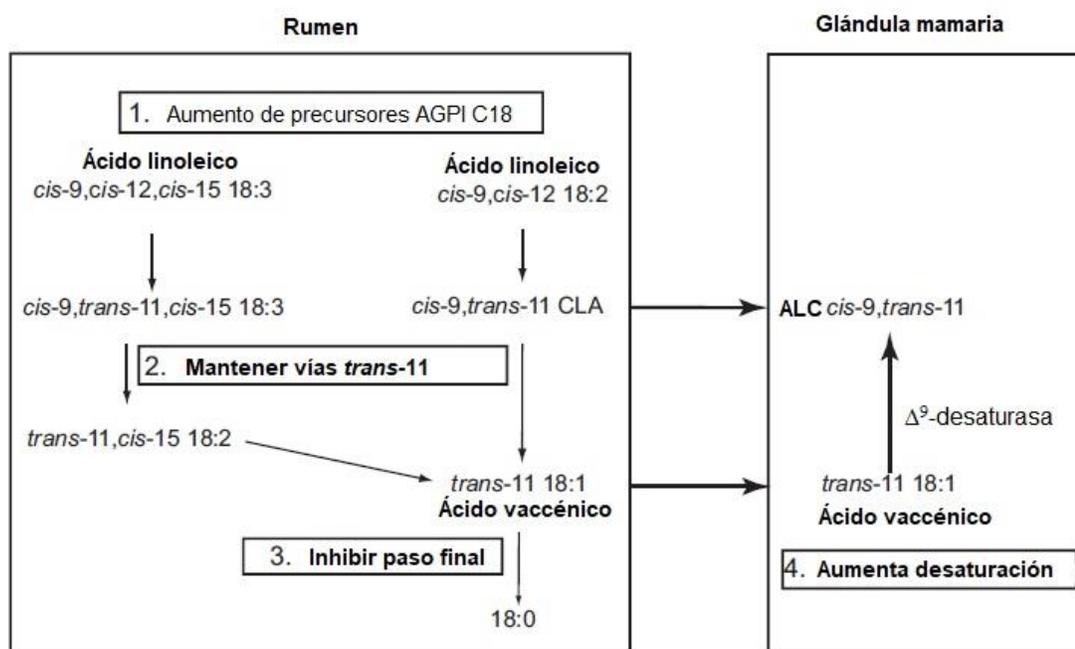


Figura 4. Vías para la síntesis ruminal y endógena de ácido ruménico (ALC *cis*-9, *trans*-11) en la vaca lactante. Las vías para la biohidrogenación de los ácidos linoleico y linolénico que producen ácido vaccénico se encuentran en el cuadro que corresponde al rumen y la síntesis endógena de  $\Delta^9$ -desaturasa se muestran en el cuadro de glándula mamaria. Las estrategias potenciales para incrementar el contenido de ALC en la grasa láctea se indican en los cuadros blancos. Tomada de Lock (2009).

Los factores de la dieta que afectan el contenido de ALC en la grasa de la leche se pueden dividir en categorías relacionadas al mecanismo potencial por el que pueden actuar:

1. Factores de la dieta que proporcionan el sustrato de lípidos para la producción de ALC o C18:1 *trans*-11 en el rumen.
2. Factores de la dieta que alteran el ambiente ruminal, afectando a las bacterias involucradas en la biohidrogenación ruminal.
3. Factores de la dieta que pueden involucrar una combinación de sustrato de lípidos y la modificación de la población de bacterias ruminales (Bauman et al., 2000).

Cuando se intenta incrementar el contenido de ácido ruménico en la grasa de la leche se debe considerar incrementar los precursores de ácidos grasos polinsaturados de 18 carbonos (ácido linoleico y linolénico), mantener la vía de la biohidrogenación ruminal que resulta en la producción de ácido vaccénico como un intermediario, inhibir el paso final en la biohidrogenación de ácidos grasos polinsaturados C18 por cambios directos o indirectos en el ambiente ruminal acumulándose el ácido vaccénico e incrementar la actividad de la  $\Delta^9$ -desaturasa y en consecuencia la desaturación del ácido vaccénico a ácido ruménico en la glándula mamaria (Lock et al., 2009). Un número limitado de especies bacterianas, principalmente *Butyrivibrio fibrisolvens* llevan a cabo el paso final de la biohidrogenación y los cambios en el ambiente ruminal conducen a una reducción en estas especies y/o a una reducción en su capacidad para

reducir el ácido vaccénico a esteárico en la glándula mamaria (Lock et al., 2009; Shokryzadan et al., 2017).

Por ejemplo, en una investigación se incrementaron las concentraciones de ALC en la grasa en la leche cuando se suplementaron sales de Ca de ácidos grasos *trans*-octadecenoico y sales de Ca de ácidos grasos de aceite de cártamo, sobre todo ALC *cis*-9, *trans*-11 (Caldari-Torres et al., 2011). Mientras que algunos de los ALC de leche se originan de la biohidrogenación incompleta de los ácidos grasos polinsaturados en el rumen, la mayoría de ALC *cis*-9, *trans*-11 es sintetizado endógenamente por la  $\Delta^9$ -desaturasa (Lock et al., 2009). En consecuencia, la concentración mayor de ALC *cis*-9, *trans*-11 detectado en la leche de las vacas suplementadas con sales de Ca de ácidos grasos de aceite de cártamo podría ser el resultado directo de un aumento en la disponibilidad del sustrato (C18:1 *trans*-11) para la enzima mamaria  $\Delta^9$ -desaturasa (Caldari-Torres et al., 2011). Los cambios en la composición de ácidos grasos en la leche sugieren que ALC causa una atenuación de las vías de la lipogénesis *de novo* y una reducción en la capacidad  $\Delta^9$ -desaturasa (Bauman et al., 2000).

Se ha reportado que las proporciones de ácidos grasos de cadena corta y mediana disminuyeron y aumentaron los ácidos grasos de cadena larga en la leche en las vacas que fueron suplementadas con ALC encapsulado (Hutchinson et al., 2011). Principalmente, el isómero de ALC *trans*-10, *cis*-12 inhibe la síntesis *de novo* de ácidos grasos en la glándula mamaria (Bauman y Griinari, 2003), ya que se ha observado una proporción menor de ácidos grasos de cadena corta y mediana en la grasa láctea. Sin embargo, la grasa en la leche durante la lactancia

temprana podría contener más ácidos grasos de cadena larga derivados de la movilización de la grasa corporal que ácidos grasos recién sintetizados (Hötger et al., 2013). Además, se observó que la grasa en la leche contenía el isómero de ALC *trans*-10, *cis*-12 en la tercera semana de lactancia, por lo que fue transferido a la glándula mamaria durante la lactancia temprana (Hötger et al., 2013). Sin embargo, en otro trabajo, el ALC encapsulado disminuyó la producción de C14:0 y C15:0, mientras que se incrementó la producción total de ALC (Moallem et al., 2010).

Los resultados de los ácidos grasos de la leche indicaron que aproximadamente 0.18 g de ALC *trans*-10, *cis*-12 escapó de la biohidrogenación y estuvo disponible para la absorción intestinal, representando una eficiencia de transferencia de 2.7 (Hutchinson et al., 2011), mientras que en otro trabajo se reportó una eficiencia de transferencia de 4.8% (Moallem et al., 2010). La variación en la eficiencia de transferencia entre estudios podría reflejar, parcialmente, las diferencias en la tecnología usada para proteger al ALC (Hutchinson et al., 2011).

Por otra parte, se reportó que la suplementación con ALC causó una disminución en la secreción de todos los ácidos grasos, sobre todo de los que se originan *de novo* (Hutchinson et al., 2012; Leroy et al., 2013). El hecho que la secreción de ácidos grasos de cadenas de todas las longitudes se redujo con la depresión de la grasa de la leche inducida por la dieta y los suplementos de ALC sugiere que los mecanismos podrían involucrar pasos múltiples en la síntesis de grasa en leche (Bauman y Griinari, 2003).

La depresión de la producción de grasa en leche involucró la disminución de los ácidos grasos de cadenas de todas las longitudes. Sin embargo, la disminución en la producción de los ácidos grasos sintetizados *de novo* tendió a ser mayor, especialmente cuando la producción en la grasa en la leche fue más pronunciada. Esto resultó en un cambio en la composición de los ácidos grasos de la leche incrementándose la proporción de los ácidos grasos insaturados y de cadena larga mientras que los ácidos grasos de cadena corta y mediana representaron un porcentaje menor de la composición de los ácidos grasos de la leche. Se observó un cambio similar en el patrón de ácidos grasos de la leche cuando la producción de grasa en la leche se redujo por los suplementos de *trans*-10, *cis*-12. Los estudios iniciales usaron dosis mayores y los resultados demostraron que disminuyó la secreción de los ácidos grasos de cadenas de todas las longitudes, pero los efectos fueron más pronunciados para los sintetizados *de novo*. Conforme avanzaron las investigaciones se volvió evidente que con dosis más bajas de ALC *trans*-10, *cis*-12 la reducción de los ácidos grasos de la leche se distribuyó más uniformemente entre los ácidos grasos de cadena corta, mediana y larga. Cuando las vacas recibieron 5 g/d o menos de ALC *trans*-10, *cis*-12, se redujo la producción de grasa en leche alrededor del 30% (Bauman y Griinari, 2003).

En las vacas que recibieron la infusión abomasal de ALC, EPA disminuyó en plasma y en la grasa láctea y el ácido araquidónico disminuyó en la leche (Haubold et al., 2020), lo que pudo haber sido consecuencia de que el ALC, especialmente *trans*-10, *cis*-12, inhibe la desaturación de los ácidos grasos en las vacas (Harvatine y Bauman, 2011). Mientras que, en otra investigación, se observó una reducción en la secreción de ácidos grasos *de novo* y preformados

durante la depresión de la grasa láctea, principalmente de ácidos grasos de cadena corta y mediana (Harvatine et al., 2009). Con la infusión abomasal de ALC se evitan las alteraciones por las bacterias ruminales (Bauman y Griinari, 2003).

Los tratamientos con infusión de linaza y cártamo y el de la infusión de estos mismos ácidos más ALC resultaron en un incremento en las concentraciones de ácido eicosapentaenoico y ácido docosapentaenoico en el plasma sanguíneo y en la grasa láctea indicando la elongación y desaturación del ácido  $\alpha$ -linolénico de una manera dependiente de la dosis. Además, hubo una producción mayor de los ácidos  $\alpha$ -linolénico y linoleico debido al efecto del ALC que reduce la grasa en la leche (Haubold et al., 2020). En otra investigación, también se incrementó la concentración y producción de  $\alpha$ -linolénico en la grasa de láctea con la infusión abomasal de aceite de linaza y correspondió con una eficiencia de transferencia relativamente alta de 45 - 46%, lo que sugiere que si  $\alpha$ -linolénico llega al intestino delgado será absorbido e incorporado a la grasa de la leche. El aumento del contenido de  $\alpha$ -linolénico y C18:2 se acompañó de la reducción de C16:0, sugiriendo una relación inversa entre estos ácidos grasos. El reemplazo de C16:0 con  $\alpha$ -linolénico y C18:2 ocurrió sin cambios en otros ácidos grasos que se supone son sintetizados *de novo* en la glándula mamaria, lo que sugiere que C16:0 preformado fue reemplazado por una inhibición total de la síntesis *de novo* de ácidos grasos en la glándula mamaria (Moallem et al., 2012).

La infusión duodenal de ácido  $\alpha$ -linolénico alteró significativamente la composición de ácidos grasos de la grasa de la leche, ya que conforme aumentó

la cantidad de ácido  $\alpha$ -linolénico disminuyeron linealmente los porcentajes de los ácidos grasos C4:0, C14:0, C16:0 y C18:1 *cis*-9 y C18:2 *cis*-9, *trans*-11 en la grasa de la leche, mientras que se incrementaron las concentraciones de C18:2 *cis*-9, *trans*-12, C18:3 *cis*-9, *cis*-12, C20:3 *cis*-11, *cis*-14, *cis*-19 y C22:5 *cis*-5, *cis*-7, *cis*-10, *cis*-13, *cis*-16. Probablemente, la administración postruminal de ácidos grasos de cadena larga inhibe la actividad y expresión de las enzimas para la síntesis de ácidos grasos *de novo* en la glándula mamaria. El aumento del suministro de ácido  $\alpha$ -linolénico al intestino hasta 120 g/d puede cambiar notablemente la composición de ácidos grasos de la grasa de la leche sin afectar el consumo de materia seca ni la digestibilidad de los nutrientes. El contenido de ácido  $\alpha$ -linolénico en la grasa de la leche responde linealmente a la cantidad de ácido  $\alpha$ -linolénico absorbido intestinalmente, principalmente a expensas de C14:0, C16:0 y C18:1 *cis*-9. La suplementación de la dieta con ácido  $\alpha$ -linolénico es una manera menos viable para incrementar el ácido  $\alpha$ -linolénico en la grasa láctea debido a la biohidrogenación de las grasas (Khas-Erdene et al., 2010).

Al evaluar la suplementación con lípidos no protegidos con proporciones diferentes de ácidos grasos de cadena corta y mediana, el contenido de grasa y de ácidos grasos de cadena corta y mediana en la leche tendió a incrementarse linealmente conforme se aumentó la proporción de estos ácidos de la grasa suplementada (Sun et al., 2013).

La proporción de ácido palmítico en la grasa de la leche que se deriva de los lípidos sanguíneos es variable. Cuando el consumo de grasa en la dieta es bajo casi todo el ácido palmítico es sintetizado *de novo* en el tejido mamario. Conforme

se incrementa la absorción de triglicéridos sanguíneos, disminuye la proporción de ácido palmítico de la síntesis *de novo* a 30% o menos del total. Los jabones de calcio de aceite de palma se usan ampliamente como un suplemento de energía. Con un contenido de 45 a 50% de C16:0, estos jabones de Ca aumentan el ácido palmítico en la grasa en la leche en comparación con los aceites de semillas. Los aceites de semillas como algodón, soya o cártamo se usan también como suplementos de energía en las dietas para vacas. Todos, excepto el aceite de algodón, contienen ácidos grasos C18 principalmente. Los aceites tienden a liberarse lentamente, con casi la biohidrogenación completa de los ácidos grasos insaturados y todos incrementan la proporción de C18:1 en la grasa de la leche y reducen las proporciones de ácidos grasos C6 a C16, especialmente C14:0 y C16:0. La longitud de la cadena acilo influye en las proporciones de C16 y C18 en la grasa de la leche; los efectos de C16 son más sutiles debido a la compensación de la reducción de la síntesis *de novo* de C16:0 cuando se suplementan ácidos grasos de cadena larga (Palmquist, 2007).

### **Genes involucrados en la glándula mamaria**

La glándula mamaria requiere mecanismos de transcripción, de traslación y de secreción para involucrar las acciones coordinadas y conjuntas de genes múltiples para sintetizar los componentes de la leche. La disminución de la secreción de energía en la leche durante la depresión de la grasa en la leche aguda o crónica en vacas se asocia con un aumento en la transcripción de 1 o más genes involucrados en la adipogénesis en el tejido adiposo subcutáneo

consistente con el aumento en el uso de acetato, glucosa y ácidos grasos de cadena larga para la lipogénesis y esterificación en tejidos no mamarios (Shingfield et al., 2010).

Para que un ácido graso presente una actividad antilipogénica se requiere que presente varias características estructurales:

1. Un grupo carboxilo libre en el primer átomo de carbono
2. Un sistema de enlace doble conjugado *cis-trans* o *trans-cis*
3. Un enlace doble *trans* o *cis* en el décimo carbono relativo al grupo carboxilo (Shingfield et al., 2010).

La abundancia en la glándula mamaria de ARNm del gen de la acetil-CoA carboxilasa- $\alpha$  (ACACA) y del gen de la sintasa de ácidos grasos (FASN) se ha relacionado positivamente con la producción de C4:0 y C6:0 en la leche sugiriendo que la variación en la expresión de ACACA y FASN es un componente importante en la regulación de la síntesis *de novo* de ácidos grasos (Shingfield et al., 2010).

Se ha sugerido que debido a la disminución coordinada en el ARNm mamario que codifica enzimas y proteínas en vías lipogénicas durante la depresión de la grasa en la leche en las vacas, las alteraciones en la activación transcripcional de genes lipogénicos involucra un mecanismo regulatorio común. Dentro de la clase de factores de transcripción conocidos como maestros reguladores de la síntesis de lípidos están la familia de proteína de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBP) y receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR). Dos isoformas de SREBP1 pueden ser expresadas diferencialmente en

varios tejidos. La isoforma principal expresada en el tejido mamario es SREBP1c y regula la transcripción de genes que codifican a las enzimas involucradas en la síntesis de grasa. La vía de SREBP involucra interacciones complejas con muchas proteínas como la proteína activadora de la escisión de SREBP (SCAP), proteasas de sitio 1 y 2 (S1P y S2P) y dos genes inducidos por insulina (INSIG1 y 2) para activar los genes lipogénicos blanco incluyendo LPL, ACACA, FASN y SCD (Shingfield et al., 2010).

Un mecanismo adicional involucrado en la regulación de la síntesis de grasa en leche fue sugerido siguiendo la identificación de cambios en la expresión de S14 en tejido mamario de vacas alimentadas con dietas que indujeron la depresión de grasa en la leche o que recibieron infusiones intravenosas de ALC *trans*-10, *cis*-12, ya que se ha reportado que S14 codifica una proteína nuclear que está asociada con la regulación de la síntesis de ácidos grasos en el tejido adiposo y mamario en roedores, lo que podría sugerir que S14 podría ser un componente importante en el mecanismo involucrado en la disminución de la lipogénesis mamaria en rumiantes (Harvatine y Bauman, 2006; Shingfield et al., 2010).

El ácido linoleico conjugado *trans*-10, *cis*-12 es un ácido graso bioactivo que disminuye la síntesis de grasa en leche a través de la subregulación transcripcional de genes involucrados en la síntesis de lípidos mamarios. Se ha mostrado que, durante la depresión de grasa en leche, el isómero de ALC *trans*-10, *cis*-12 incrementa la abundancia de ARNm para la expresión de genes de enzimas claves involucrados en la síntesis de lípidos en los depósitos adiposos (Harvatine et al., 2009).

El tratamiento con ALC causó una reducción en la producción de grasa láctea y en el consumo voluntario resultando en un exceso de energía neta, el cual fue acompañado por un aumento en la expresión de los genes para la síntesis de lípidos en el tejido adiposo y es consistente con el aumento en la partición de la energía a los almacenes de grasa corporal. Se observó un aumento en la expresión de genes del tejido adiposo involucrados en las vías de la síntesis de lípidos, incluyendo sintasa de ácidos grasos, LPL, esteroil-CoA desaturasa y FABP4, lo que demuestra una sobre regulación coordinada de las vías de la síntesis de lípidos, incluyendo aquellas para la absorción, síntesis, desaturación y transporte de ácidos grasos durante la depresión de la grasa en la leche inducida por ALC a corto plazo. La suplementación con ALC incrementó el 69% el SREBP1 y 380% el factor lipogénico S14. La isoforma SREBP1c es altamente expresada en los tejidos involucrados en la síntesis de lípidos y su forma nuclear regula la expresión uniéndose al elemento de respuesta a SREBP en los promotores de los genes (Harvatine et al., 2009).

### **Efecto de la suplementación de ácidos grasos sobre otros componentes de la leche**

En un estudio se observó que la proteína láctea se incrementó conforme disminuyó el grado de insaturación de los ácidos grasos suplementados (Bai et al., 2018). En otro estudio la infusión abomasal de ácido  $\alpha$ -linolénico no afectó el porcentaje de proteína en leche (Moallem et al., 2012).

Varios reportes han demostrado una reducción del contenido de proteína en la leche cuando se suplementa grasa en varias formas como ALC, aceite de linaza y suplementos enriquecidos con C16:0 (Moallem et al., 2018).

Los tratamientos con ALC redujeron las concentraciones de proteína y urea en leche (Moallem et al., 2010; von Soosten et al., 2011; Haubold et al., 2020). Se observó una disminución en la urea en leche de las vacas suplementadas con ALC señalando un déficit de proteína a causa de la tendencia a la disminución del consumo de materia seca y tal vez se enriqueció por la baja en el contenido de proteína (von Soosten et al., 2011).

La producción de proteína en leche no fue afectada por la suplementación con ALC, pero su contenido disminuyó un 10.4% a partir de los 43 d de lactancia, lo que podría haberse debido a un efecto de dilución (von Soosten et al., 2011). Se reportó un efecto similar en la lactancia media, lo que se atribuyó a un efecto de dilución (Pappritz et al., 2011).

Se requieren de estudios adicionales para clarificar los efectos directos de ALC sobre la síntesis de proteína en la glándula mamaria y sobre la acreción de proteínas en todo el cuerpo de las vacas (Haubold et al., 2020).

En el caso de la suplementación con aceite de linaza se observó una disminución en la producción de proteína sin afectar la eficiencia del uso de la materia seca de la dieta o energía en comparación con vacas que no fueron suplementadas (Leduc et al., 2017). Por otra parte, cuando se suplementó con C16:0, la concentración de proteína en la leche fue ligeramente menor, pero no hubo diferencias en su producción de proteína (Lock et al., 2013).

La suplementación con aceite de linaza disminuyó la producción de lactosa sin afectar la eficiencia del uso de la materia seca de la dieta o energía en comparación con vacas que no fueron suplementadas (Leduc et al., 2017). Por otra parte, la producción de lactosa se incrementó en las vacas suplementadas con ALC al haber más glucosa disponible para su síntesis y secreción en la leche (Hötger et al., 2013; Lock et al., 2013). Los cambios en el perfil de ácidos grasos en los tejidos como en el hígado pueden influir en la síntesis y el metabolismo de otros nutrientes y afectar el rendimiento de la lactancia. Al aumentar la gluconeogénesis hepática se podría favorecer la síntesis de lactosa en la glándula mamaria y, potencialmente, la producción de leche (Greco et al., 2015). Además, también se ha reportado un incremento conforme disminuyó el grado de insaturación de los ácidos grasos suplementados (Bai et al., 2018).

La energía en la leche fue menor en las vacas suplementadas con ácido linoleico conjugado encapsulado debido al contenido reducido de grasa (Moallem et al., 2010). La reducción en la energía requerida para la síntesis de grasa en leche cuando se administró ALC directamente en el abomaso fue compensada, parcialmente, por una disminución en el consumo voluntario (Harvatine et al., 2009).

Se han observado concentraciones altas de vitamina A y E en vacas suplementadas con ALC. Una cantidad moderada de una mezcla de ALC causa un aumento significativo en la concentración de retinol y tocoferol en la leche durante las primeras 11 semanas de lactancia de las vacas. Este hallazgo es importante porque al incrementarse las vitaminas A y E en la leche se podría aumentar el valor nutricional de los productos lácteos. Además, la vitamina E es

el antioxidante liposoluble más importante que protege a los ácidos grasos polinsaturados contra la peroxidación de los lípidos, por lo tanto, los productos que se originan de vacas suplementadas con ALC podrían estar mejor protegidos contra el deterioro oxidativo que la leche de las vacas que no consuman ALC. Probablemente, la suplementación con ALC mejoró la absorción intestinal de retinol y  $\alpha$ -tocoferol o estimuló su movilización desde el hígado o los tejidos adiposos (Gessner et al., 2015).

### **Efecto de la suplementación de ácidos grasos sobre la reproducción**

Lograr la salud metabólica óptima es la mejor estrategia para salvaguardar la función ovárica normal y la buena calidad del ovocito y embrión. Una de las estrategias que se han propuesto para enfrentar el rendimiento reproductivo alterado es suplementar ácidos grasos y fuentes de triacilglicerol para mejorar el estado de salud metabólico; sin embargo, se podría tener el efecto contrario al deseado. Es vital considerar que hay tipos diferentes de ácidos grasos que pueden proporcionarse en varias cantidades y proporciones. Dependiendo del tipo de grasa suplementada, se pueden esperar efectos directos a nivel de útero, cuerpo lúteo, folículo, ovocito o embrión, así como efectos indirectos mediados por los cambios en el balance de energía o en la función inmune que impactaría sobre la fisiología reproductiva (Leroy et al., 2013).

Se ha reportado que el ácido linoleico de la dieta y la suplementación de ácido  $\alpha$ -linoleico puede ser una estrategia nutricional para mejorar el rendimiento reproductivo e incrementar el porcentaje de preñez en vacas (Dirandeh et al.,

2013), ya que los ácidos grasos esenciales pueden estimular el crecimiento folicular y la producción de esteroides (Leroy et al., 2013).

La involución uterina en las vacas alimentadas con omega-6 fue más rápida. El día al primer estro y el día a la primera inseminación fueron más rápidos en las vacas que recibieron el tratamiento con omega-3 en comparación con las vacas que consumieron el tratamiento con ácidos grasos saturados, aunque no hubo diferencia significativa con las vacas que recibieron el tratamiento con omega-6 (Dirandeh et al., 2013).

La suplementación con ácidos grasos polinsaturados n-3 puede moderar la secreción de prostaglandina por el endometrio y, por lo tanto, mantener la vida útil del cuerpo lúteo, lo que podría ser benéfico para la supervivencia del embrión (Leroy et al., 2013). La suplementación con sales de Ca enriquecidas con ácido linoleico resultó en incrementos esporádicos de las concentraciones de prostaglandina, no mejoró la salud uterina de los d 8 a 10 postparto, pero aumentó la producción de leche. La gran variabilidad de metabolito de la  $PGF_{2\alpha}$  13,14-dihidro-15-keto (PGFM) en las vacas en el postparto impidió la detección de diferencias consistentes de este metabolito entre las dietas de transición, aunque fueron evidentes incrementos falsos en las vacas alimentadas con aceite de cártamo (Silvestre et al., 2011a).

La respuesta inmune óptima a nivel uterino en el postparto temprano debería prevenir la endometritis, mientras que la suplementación con ácidos grasos n-3 alrededor de la concepción debería salvaguardar la supervivencia embrionaria a través de la función sostenida del cuerpo lúteo (Leroy et al., 2013).

Los efectos de la suplementación de ácidos grasos n-3 sobre la capacidad de los ovocitos podría deberse a cambios en su entorno o a la incorporación de ácidos grasos específicos a la membrana celular y al ambiente intracelular. Aunque se han demostrado algunos efectos benéficos del ácido  $\alpha$ -linolénico sobre la calidad de los ovocitos, se necesita más investigación para esclarecer el mecanismo detrás de estos mecanismos positivos (Moallem et al., 2018).

La progesterona es una hormona esteroidea que es crítica para que se establezca la gestación exitosamente (Hutchinson et al., 2011). Las concentraciones medias de progesterona sérica fueron mayores durante la fase luteal (d 6 a 16 del ciclo) y al tiempo de la inseminación en las vacas suplementadas con omega-3 (ácido linolénico) y omega-6 (Dirandeh et al., 2013). La suplementación con grasa en el periparto tuvo efectos mínimos sobre el número de días a la primera ovulación después del parto; sin embargo, la concentración de progesterona y de IGF-I fue mayor a los 49 d postparto en las vacas suplementadas con sales de Ca de ácidos grasos de aceite de cártamo. Los resultados proporcionan evidencia de la importancia de IGF-I en el control de la esteroidogénesis ovárica y podrían indicar que la suplementación con sales de Ca de ácidos grasos de aceite de cártamo en el periparto podría mejorar el desarrollo y función del cuerpo lúteo en vacas lactantes (Caldari-Torres et al., 2011).

Después de 30 d postparto, la suplementación con sales de Ca enriquecidas con ácidos grasos de la familia n-3 disminuyó las pérdidas gestacionales desde la primera inseminación y se incrementó la proporción acumulada de vacas

gestantes después de las primeras dos inseminaciones artificiales postparto, particularmente cuando las vacas fueron suplementadas con aceite de cártamo en el período de transición. Siguiendo el período de transición, la suplementación con sales de calcio ricas en EPA y DHA durante el periodo reproductivo podría jugar un papel importante en la regulación del endometrio para soportar la gestación, como fue demostrado por los resultados mencionados en las vacas suplementadas con sales de calcio enriquecidas con ácido linoleico durante el período de transición. Por lo tanto, se ha sugerido una estrategia de suplementación de ácidos grasos n-6 durante el período de transición, seguida de EPA y DHA en el período reproductivo para maximizar la producción y la reproducción de la vaca lechera (Silvestre et al., 2011a).

Se ha demostrado la absorción selectiva de ácidos grasos n-3 en los compartimientos ováricos, así como en el esperma de toro y en los becerros nonatos a través de la placenta. La incorporación de estos ácidos grasos al sistema reproductivo influye en muchos procesos y ejerce algunos efectos positivos sobre la fertilidad. Además, los efectos benéficos de ofrecer ácidos grasos n-3 sobre el sistema reproductivo de hembras y machos pueden lograrse con la suplementación de AAL de linaza o ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico del aceite de pescado (Moallem et al., 2018).

El contenido de ácidos grasos polinsaturados en el líquido folicular se correlaciona con el de la ración y, generalmente, se acepta que las alteraciones en el consumo de ácidos grasos causan un cambio similar en el perfil de ácidos grasos del líquido folicular, aunque el ovario puede, hasta cierto punto, amortiguar contra las fluctuaciones de los ácidos grasos n-3 y n-6 en plasma

(Leroy et al., 2013). En general, el perfil de ácidos grasos en el líquido folicular es muy similar al del plasma, indicando el paso relativamente libre de los ácidos grasos del plasma hacia el líquido folicular, lo que es una condición crucial para alterar la actividad ovárica y el ambiente del ovocito a través de la absorción de los ácidos grasos de la sangre exclusivamente de la suplementación de la dieta (Moallem et al., 2018).

Las vacas suplementadas con sales de Ca de aceite de cártamo pueden incrementar el contenido de ácido linoleico y la proporción n-6:n-3 en el tejido caruncular, lo que podría resultar en una disponibilidad mayor de ácido linoleico como precursor para la síntesis de ácido araquidónico y eicosanoides, por lo que la suplementación diaria de sales de Ca de ácidos grasos puede afectar estratégicamente el contenido de ácidos grasos en los tejidos. En la placenta cotiledonaria de la vaca, el intercambio entre la circulación materna y fetal ocurre en el placentoma donde se interdigitan los tejidos carunculares maternos y la membrana corioalantoidea, por lo tanto, la composición de ácidos grasos de la placenta está predispuesta a los cambios en la nutrición materna (Silvestre et al., 2011a).

Los ácidos grasos n-3 de la dieta se incorporan al plasma, líquido seminal y células espermáticas en los toros. La incorporación de los ácidos grasos de cadena larga al espermatozoide fue evidente solo después de 35 d. Además, hay evidencia que la elongación *de novo* de ácidos grasos n-3 cortos a más largo ocurre en los testículos. El enriquecimiento del espermatozoide con ácidos grasos n-3 mejora la supervivencia y calidad del semen fresco y congelado, sugiriendo que

la proporción entre los ácidos grasos n-3 y n-6 juega un papel importante en la función del esperma (Moallem et al., 2018).

La suplementación con ácidos grasos polinsaturados omega-6 después del parto al primer ciclo estral y cambiar a ácidos grasos polinsaturados omega-3 después del primer ciclo estral podría ser una estrategia nutricional para mejorar el rendimiento reproductivo e incrementar el porcentaje de gestaciones por todas las inseminaciones en vacas lactantes (Dirandeh et al., 2013) o la combinación de ofrecer ácidos grasos n-6 adicionales durante el período de transición, y en seguida, ofrecer ácidos grasos n-3 adicionales durante el período de reproducción, representó la mejor combinación para suplementar ácidos grasos en vacas lecheras (Silvestre et al., 2011a).

Ya que la suplementación con ALC reduce la concentración de grasa en la leche, y en consecuencia la producción de energía en la leche, los efectos de la suplementación con ALC sobre la reproducción tienen un interés especial ya que podrían reducir los requerimientos de energía y mejorar el balance energético, especialmente al inicio de la lactancia (Moallem et al., 2010). Sin embargo, en algunos trabajos no se observó ningún efecto de la suplementación de ALC sobre cualquier variable medida del rendimiento reproductivo o características del ciclo estral (Moallem et al., 2010; Hutchinson et al., 2012), mientras que en otras investigaciones sí se han reportado efectos positivos.

Los ALC podrían mejorar las señales endocrinas que pueden mejorar la reproducción. Además, los beneficios parecen estar asociados con el isómero de ALC *trans*-10, *cis*-12 y son independientes del balance energético. Las concentraciones de progesterona tendieron a ser mayores durante la fase luteal

temprana en las vacas suplementadas con la mezcla que contenía la misma cantidad de *cis*-9, *trans*-11 y *trans*-10, *cis*-12, lo que podría relacionarse con una circulación mayor de IGF-I. Sin embargo, no hubo diferencias en el tamaño del folículo ovulatorio ni en la concentración de estradiol y androstenediona con relación a la progesterona en los folículos no atrésicos (Castañeda-Gutierrez et al., 2007). Sin embargo, en otro trabajo no se observaron diferencias en la concentración de progesterona en las vacas suplementadas con ALC (Hutchinson et al., 2011).

Se ha reportado que los niveles de IGF-I se incrementan cuando se suplementa ALC *trans*-10, *cis*-12 al inicio de la lactancia y las vacas que tienen una concentración mayor de IGF-I durante las primeras 12 semanas postparto tienen más probabilidades de concebir y esto se ha asociado con la suplementación de cantidades mayores de *trans*-10, *cis*-12 (Castañeda-Gutierrez et al., 2007). El factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I promueve el desarrollo folicular ovárico y el estradiol producido por los folículos en crecimiento activa los eventos que conducen al pico de LH y a la primera ovulación (de Veth et al., 2009). IGF-I tiene acciones pleiotrópicas en tejidos diferentes y puede ser expresado en combinación con las proteínas de transporte de IGF en una forma paracrina/autocrina. En el ovario, la fuente principal de IGF-I del líquido folicular proviene de la circulación (Fenwick et al., 2008).

La suplementación con 8 g/d de ALC *trans*-10, *cis*-12 condujo una disminución de 8 d en el tiempo a la primera ovulación. Esta dosis óptima fue 2 g/d menor que la predicha para maximizar la gestación, probablemente debido a una disponibilidad menor de datos para predecir el tiempo a la primera ovulación (de

Veth et al., 2009). En otro trabajo el suplemento de ALC fue proporcionado desde la cuarta semana de lactancia y, por lo tanto, no se esperaron efectos sobre el reinicio de la actividad ovárica (Moallem et al., 2010).

Los suplementos con ALC *trans*-10, *cis*-12 mejoraron las tasas de preñez y tiempo de concepción, aunque los efectos parecieron ser independientes de los efectos del estado energético. La suplementación de ALC *trans*-10, *cis*-12 se ha asociado con un incremento en la probabilidad que las vacas quedaran preñadas y una disminución en el tiempo a la concepción conforme se incrementaba la dosis, indicando que la dosis óptima de ALC *trans*-10, *cis*-12 para mejorar la gestación es de 10 g/d aproximadamente, lo que mejoró la probabilidad de que las vacas quedaran preñadas (72 vs 91%) y redujeron el tiempo a la concepción (143 vs 105 d en leche) en comparación con las vacas que no fueron suplementadas con ALC (de Veth et al., 2009). En otro trabajo se reportó una tendencia en la reducción del número de servicios por concepción en vacas suplementadas con ALC (Hutchinson et al., 2011).

La alimentación estratégica con ácidos grasos puede afectar la composición de ácidos grasos de los tejidos (Silvestre et al., 2011a). Se observó la presencia de cantidades de ALC *trans*-10, *cis*-12 relacionadas con la dosis suplementada en la grasa de la leche confirmando la absorción y el uso de los suplementos de ALC por las vacas. Sin embargo, ningún isómero de ALC fue incorporado al tejido endometrial. La incorporación de isómeros de ALC a la grasa de la leche y a los tejidos podría relacionarse con la fracción de lípidos en plasma en el que son transportados. Los investigadores consideraron que una cantidad menor de ALC

fue absorbida en el intestino delgado, lo que podría explicar la falta de incorporación en el endometrio. Por otra parte, se observaron cambios significativos en el perfil de ácidos grasos del líquido folicular, incluyendo aumento de C18:3 y C20:2 y una tendencia a incrementar C22:2 en vacas suplementadas con 76 g/d de una mezcla de ALC encapsulados que proporcionaron 7.1 g/d de *cis*-9, *trans*-11 y *trans*-10, *cis*-12, por igual (Castañeda-Gutierrez et al., 2007).

## Referencias

- Abuelo, A., J. Hernandez, J. L. Benedito y C. Castillo. 2015. The importance of the oxidative status of dairy cattle in the periparturient period: revisiting antioxidant supplementation. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 99: 1003-1016.
- Akter, S. H., S. Häussler, S. Dänicke, U. Müller, D. von Soosten, J. Rehage y H. Sauerwein. 2011. Physiological and conjugated linoleic acid-induced changes of adipocyte size in different fat depots of dairy cows during early lactation. *Journal of Dairy Science* 94: 2871-2882.
- Bai, C., Q. N. Cao, Khas-Erdene, C. J. Ao, P. Gao, Y. Zhang, F. Y. Mi y T. L. Zhang. 2018. Combined effects of oleic, linoleic and linolenic acids on lactation performance and the milk fatty acid profile in lactating dairy cows. *Animal* 12: 983-989.
- Basiricó, L., P. Morera, D. Dispasquale, A. Tröscher y U. Bernabucci. 2017. Comparison between conjugated linoleic acid and essential fatty acids in preventing oxidative stress in bovine mammary epithelial cells. *Journal of Dairy Science* 100: 2299-2309.
- Basiricó, L., P. Morera, D. Dispasquale, A. Tröscher, A. Serra, M. Mele y U. Bernabucci. 2015. Conjugated linoleic acid isomers strongly improve the redox status of bovine mammary epithelial cells (BME-UV1). *Journal of Dairy Science* 98: 7071-7082.

Bauman D., L. H. Baumgard, B. A. Corl y J. M. Griinari. 2000. Biosynthesis of conjugated linoleic acid in ruminants. *Journal of Animal Science* 77: 1-15.

Bauman D.E. y J. M. Griinari. 2003. Nutritional regulation of milk fat synthesis. *Annual Review of Nutrition* 23: 203-227.

Bauman, D. E., K. J. Harvatine y A. L. Lock. 2011. Nutrigenomics, rumen-derived bioactive fatty acids, and the regulation of milk fat synthesis. *Annual Review of Nutrition* 31: 299-319.

Caldari-Torres, C., A. L. Lock, C. R. Staples y L. Badinga. 2011. Performance, metabolic, and endocrine responses of periparturient Holstein cows fed 3 sources of fat. *Journal of Dairy Science* 94: 1500-1510.

Castañeda-Gutierrez E., B. C. Benefield, M. J. de Veth, N. R. Santos, R. O. Gilbert, W. R. Butler y D. E. Bauman. 2007. Evaluation of the mechanism of action of conjugated linoleic acid isomers on reproduction in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 90: 4253-4264.

Chouinard, P. Y., L. Corneau, D. M. Barbano, L. E. Metzger y D. E. Bauman. 1999. Conjugated linoleic acids alter milk fatty acid composition and inhibit milk fat secretion in dairy cows. *The Journal of Nutrition* 129: 1579-1584.

de Veth, M. J., D. E. Bauman, W. Koch, G. E. Mann, A. M. Pfeiffer y W. R. Butler. 2009. Efficacy of conjugated linoleic acid for improving reproduction: a multi-study analysis in early-lactation dairy cows. *Journal of Dairy Science* 92: 2662-2669.

Dewanckele, L., P. G. Toral, B. Vlaeminck y V. Fievez. 2020. Invited review: Role of rumen biohydrogenation intermediates and rumen microbes in diet-induced milk fat depression: an update. *Journal of Dairy Science* 103: 7655-7681.

Dipasquale D., L. Basiricó, P. Morera, R. Primi, A. Tröscher y U. Bernabucci. 2018. Anti-inflammatory effects of conjugated linoleic acid isomers and essential fatty acids in bovine mammary epithelial cells. *Animal* 12: 2108-2114.

Dirandeh, E., A. Towhidi, S. Zeinoaldini, M. Ganjkanlou, Z. Ansari Pirsaraei y A. Fouladi-Nashta. 2013. Effects of different polyunsaturated fatty acid supplementations during the postpartum periods of early lactating dairy cows on milk yield, metabolic responses, and reproductive performances. *Journal of Animal Science* 91: 713-721.

Fenwick, M. A., R. Fitzpatrick, D. A. Kenny, M. G. Diskin, J. Patton, J. J. Murphy y D. C. Wathes. 2008. Interrelationships between negative energy balance (NEB) and IGF regulation in liver of lactating dairy cows. *Domestic Animal Endocrinology* 34: 31-44.

Galamb, E., V. Faigl, M. Keresztes, Z. Csillik, A. Tröscher, P. Elek, M. Kulcsár, G. Huszenicza, H. Febél y F. Husvéth. 2017. Effect of pre- and post-partum supplementation with lipid-encapsulated conjugated linoleic acid on milk yield and metabolic status in multiparous high-producing dairy cows. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 101: 1026-1035.

Gandra, J. R., R. V. Barletta, R. D. Mingoti, L. C. Verdurico, J. E. Freitas Jr., L. J. Oliveira, C. S. Takiya, J. R. Kfoury Jr., M. C. Wiltbank y F. P. Renno. 2016. Effects of whole flaxseed, raw soybeans, and calcium salts of fatty acids on measures of cellular immune function of transition dairy cows. *Journal of Dairy Science* 99: 4590-4606.

Garnsworthy, P. C., L. L. Masson, A. L. Lock y T. T. Mottram. 2006. Variation of milk citrate with stage of lactation and *de novo* fatty acid synthesis in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 89: 1604-1612.

Gessner, D. K., E. Most, G. Schlegel, K. Kupczyk, F. J. Schwarz y K. Eder. 2015. Concentrations of retinol and tocopherols in the milk of cows supplemented with conjugated linoleic acid. *Journal of Animal Physiology and Nutrition* 99: 1039-1046.

Greco, L. F., J. T. Neves Neto, A. Pedrico, R. A. Ferrazza, F. S. Lima, R. S. Bisinotto, N. Martinez, M. Garcia, E. S. Ribeiro, G. C. Gomes, J. H. Shin, M. A. Ballou, W. W. Thatcher, C. R. Staples y J. E. P. Santos. 2015. Effects of altering the ratio of dietary n-6 to n-3 fatty acids on performance and inflammatory responses to a lipopolysaccharide challenge in lactating Holstein cows. *Journal of Dairy Science* 98: 602-617.

Gross, J. J., L. Grossen-Rösti, R. Héritier, A. Tröscher y R. M. Bruckmaier. 2018. Inflammatory and metabolic responses to an intramammary lipopolysaccharide challenge in early lactation cows supplemented with conjugated linoleic acid. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 102: e838-e848.

Grummer, R.R. 2008. Nutritional and management strategies for the prevention of fatty liver in dairy cattle. *The Veterinary Journal* 176: 10-20.

Hanschke, N., M. Kankofer, M. Höltershinken, U. Meyer, J. Frank, S. Dänicke y J. Rehage. 2016. The effect of conjugated linoleic acid supplements on oxidative and antioxidative status of dairy cows. *Journal of Dairy Science* 99: 8090-8102.

Harvatine K. J. y D. E. Bauman. 2011. Characterization of the acute lactational response to *trans*-10, *cis*-12 conjugated linoleic acid. *Journal of Dairy Science* 94: 6047-6056.

Harvatine, K. J. y D. E. Bauman. 2006. SREBP1 and thyroid hormone responsive spot 14 (S14) are involved in the regulation of bovine mammary lipid synthesis during diet-induced milk fat depression and treatment with CLA. *The Journal of Nutrition* 136: 2468-2474.

Harvatine, K. J., J. W. Perfield II y D. E. Bauman. 2009. Expression of enzymes and key regulators of lipid synthesis is upregulated in adipose tissue during CLA-induced milk fat depression in dairy cows. *The Journal of Nutrition* 139: 849-854.

Haubold, S., C. Kröger-Koch, A. Starke, A. Tuschscherer, A. Tröscher, H. Kienberger, M. Rychlik, U. Bernabucci, E. Trevisi y H. M. Hammon. 2020. Effects of abomasal infusion of essential fatty acids and conjugated linoleic acid on performance and fatty acid, antioxidative, and inflammatory status in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 103: 972-991.

Hötger, K., H. M. Hammon, C. Weber, S. Görs, A. Tröscher, R. M. Bruckmaier y C. C. Metges. 2013. Supplementation of conjugated linoleic acid in dairy cows reduces endogenous glucose production during early lactation. *Journal of Dairy Science* 96: 2258-2270.

Hutchinson, I. A., A. A. Hennessy, R. J. Dewhurst, A. C. O. Evans, P. Lonergan y S. T. Butler. 2012. The effect of strategic supplementation with *trans*-10, *cis*-12 conjugated linoleic acid on the milk production, estrous cycle characteristics, and reproductive performance of lactating dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 95: 2442-2451.

Hutchinson, I., M. J. de Veth, C. Stanton, R. J. Dewhurst, P. Lonergan, A. C. O. Evans y S. T. Butler. 2011. Effects of lipid-encapsulated conjugated linoleic acid supplementation on milk production, bioenergetic status and indicators of reproductive performance in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Research* 78: 308-317.

Kemp, P. y D. J. Lander. 1984. Hydrogenation *in vitro* of  $\alpha$ -linolenic acid to stearic acid by mixed cultures of pure strains of rumen bacteria. *Journal of General Microbiology* 130: 527-533.

Khas-Erdene, J. Q. Wang, D. P. Bu, L. Wang, J. K Drackley, Q. S. Liu, G. Yang, H. Y. Wei y L. Y. Zhou. 2010. Short communication: Responses to increasing amounts of free  $\alpha$ -linolenic acid infused into the duodenum of lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science* 93: 1677-1684.

Khiaosa-ard, R., M. Kreuzer y F. Leiber. 2015. Apparent recovery of C18 polyunsaturated fatty acids from feed in cow milk: A meta-analysis of the importance of dietary fatty acids and feeding regimens in diets without fat supplementation. *Journal of Dairy Science* 98: 6399-6414.

Kowalski, Z. M., P. Górka, P. Micek, J. Oprzadek y A. Tröscher. 2019. Effects of rumen-protected conjugated linoleic acid (CLA) on performance of primi- and multiparous cows in the transition period. *Journal of Animal and Feed Sciences* 28: 220-229.

Leduc, M., M. P. Létourneau-Montminy, R. Gervais y P. Y. Chouinard. 2017. Effect of dietary flax seed and oil on milk yield, gross composition, and fatty acid

profile in dairy cows: A meta-analysis and meta-regression. *Journal of Dairy Science* 100: 8906-8927.

Leroy, J. L. M. R., R. G. Sturmey, V. Van Hoeck, J. De Bie, P. J. McKeegan y P. E. J. Bols. 2013. Dietary lipid supplementation on cow reproductive performance and oocyte and embryo viability: a real benefit? *Animal Reproduction* 10: 258-67.

Lock, A. L., C. L. Preseault, J. E. Rico, K. E. DeLand y M. S. Allen. 2013. Feeding a C16:0-enriched fat supplement increased the yield of milk fat and improved conversion of feed to milk. *Journal of Dairy Science* 96: 6650-6659.

Lock, A. L., J. Kraft, B. H. Rice y D. E. Bauman. "Biosynthesis and biological activity of rumenic acid: A natural CLA isomer". En: *Trans Fatty Acid in Human Nutrition*. Bridgewater, UK: The Oily Press, 2009. P. 195-230.

Loor, J. J. y J. H. Herbein. 1998. Exogenous conjugated linoleic acid isomers reduce bovine milk fat concentration and yield by inhibiting de novo fatty acid synthesis. *The Journal of Nutrition* 128: 2411-2419.

Mellenberger, R. W., D. E. Bauman y D. R. Nelson. 2009. Metabolic adaptations during lactogenesis: fatty acid and lactose synthesis in cow mammary tissue. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia* 14: 261-268.

Moallem, U. 2018. Invited review: Roles of dietary n-3 fatty acids in performance, milk fat composition, and reproductive and immune systems in dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 101: 8641-8661.

Moallem, U. y M. Zachut. 2012. Short communication: The effects of supplementation of various n-3 fatty acids to late-pregnant dairy cows on plasma fatty acid composition of the newborn calves. *Journal of Dairy Science* 95: 4055-4058.

Moallem, U., D. Vyas, B. B. Teter, P. Delmonte, M. Zachut y R. A. Erdman. 2012. Transfer rate of  $\alpha$ -linolenic acid from abomasally infused flaxseed oil into milk fat and the effects on milk fatty acid composition in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 95: 5276-5284.

Moallem, U., H. Lehrer, M. Zachut, L. Livshitz y S. Yacoby. 2010. Production performance and pattern of milk fat depression of high-yielding dairy cows supplemented with encapsulated conjugated linoleic acid. *Animal* 4: 641-652.

Palmquist, D. L. "Milk fat: origin of fatty acids and influence of nutritional factors thereon". En: *Advanced Dairy Chemistry*. New York: Springer, 2007. P. 43-92.

Pappritz J., U. Meyer, R. Kramer, E. M. Weber., G. Jahreis, J. Rehage, G. Flachowsky y S. Dänicke. 2011. Effects of long-term supplementation of dairy cow diets with rumen-protected conjugated linoleic acids (CLA) on performance, metabolic parameters and fatty acid profile in milk fat. *Archives of Animal Nutrition* 65: 89-107.

Perfield II, J. W., A. L. Lock, J. M. Griinari, A. Saebo, P. Delmonte, D. A. Dwyer y D. E. Bauman. 2007. *Trans*-9, *cis*-11 conjugated linoleic acid reduces milk fat synthesis in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science* 90: 2211-2218.

Petzold, M., U. Meyer, S. Kersten, J. Spilke, G. Breves y S. Dänicke. 2015. Impacts of CLA and dietary concentrate proportion on blood metabolite concentration and proliferation of peripheral blood mononuclear cells of periparturient dairy cows. *Animal* 9: 481-489.

Renner, L., S. Kersten, A. Duevel, H. J. Schuberth y S. Dänicke. 2013. Effects of *cis*-9, *trans*-11 and *trans*-10, *cis*-12 conjugated linoleic acid, linoleic acid, phytanic

acid and the combination of various fatty acids on proliferation and cytokine expression of bovine peripheral blood mononuclear cells. *Nutrients* 5: 2667-2683.

Rezamand, P., B. P. Hatch, K. G. Carnahan y M. A. McGuire. 2016. Effects of  $\alpha$ -linolenic acid-enriched diets on gene expression of key inflammatory mediators in immune and milk cells obtained from Holstein dairy cows. *Journal of Dairy Research* 83: 20-27.

Ryman, V. E., N. Packiriswamy, B. Norby, S. E. Schmidt, A. L. Lock, y L. M. Sordillo. 2017. Supplementation of linoleic acid (C18:2n-6) or  $\alpha$ -linolenic acid (C18:3n-3) changes microbial agonist-induced oxylipid biosynthesis. *Journal of Dairy Science* 100: 1870-1887.

Sadri, H., S. Dänicke, U. Meyer, J. Rehage, J. Frank y H. Sauerwien. 2015. Tocopherols and tocotrienols in serum and liver of dairy cows receiving conjugated linoleic acids or a control fat supplement during early lactation. *Journal of Dairy Science* 98: 7034-7043.

Shingfield, K. J., L. Bernard, C. Leroux y Y. Chilliard. 2010. Role of *trans* fatty acids in the nutritional regulation of mammary lipogenesis in ruminants. *Animal* 4: 1140-1166.

Shokryzadan, P., M. A. Rajion, G. Y. Meng, L. J. Boo, M. Ebrahimi, M. Royan, M. Sahebi, P. Azizi, R. Abiri y M. F. Jahromi. 2017. Conjugated linoleic acid: A potent fatty acid linked to animal and human health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 57:2737-2748.

Silvestre F. T., T. S. M. Carvalho, N. Francisco, J. E. P. Santos, C. R. Staples, T. Jenkins y W. W. Tatcher. 2011a. Effects of differential supplementation of fatty

acids during the peripartum and breeding periods of Holstein cows: I. Uterine and metabolic responses, reproduction, and lactation. *Journal of Dairy Science* 94: 189-204.

Silvestre F. T., T. S. M. Carvalho, P. C. Crawford, J. E. P. Santos, C. R. Staples, T. Jenkins y W. W. Tatcher. 2011b. Effects of differential supplementation of fatty acids during the peripartum and breeding periods of Holstein cows: II. Neutrophil fatty acids and function, and acute phase proteins. *Journal of Dairy Science* 94: 2285-2301.

Singh, S. P., S. Häussler, J. F. L. Heinz, B. Saremi, B. Mielenz, J. Rehage, S. Dänicke, M. Mielenz y H. Sauerwein. 2014. Supplementation with conjugated linoleic acids extends the adiponectin deficit during early lactation in dairy cows. *General and Comparative Endocrinology* 198: 13-21.

Sordillo, L. M y W. Rapahel. 2013. Significance of metabolic stress, lipid mobilization, and inflammation on transition cow disorders. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 29: 267-278.

Sordillo, L. M. 2016. Nutritional strategies to optimize dairy cattle immunity. *Journal of Dairy Science* 99: 4967-4982.

Stoffel, C. M., P. M. Crump y L. E. Armentano. 2015. Effect of dietary fatty acid supplements, varying in fatty acid composition, on milk fat secretion in dairy cattle fed diets supplemented to less than 3% total fatty acids. *Journal of Dairy Science* 98: 431-442.

Sun, Y., D. P. Bu, J. Q. Wang, H. Cui, X. W. Zhao, X. Y. Xu, P. Sun y L. Y. Zhou. 2013. Supplementing different ratios of short- and médium-chain fatty acids to

long-chain fatty acids in dairy cows: Changes of milk fat production and milk fatty acids composition. *Journal of Dairy Science* 96: 2366-2373.

von Soosten, D., U. Meyer, E. M. Weber, J. Rehage, G. Flachowsky y S. Dänicke. 2011. Effect of *trans*-10, *cis*-12 conjugated linoleic acid on performance, adipose depot weights, and liver weight in early lactation dairy cows. *Journal of Dairy Science* 94: 2859-2870.

von Soosten, D., U. Meyer, M. Piechotta, G. Flachowsky y S. Dänicke. 2012. Effect of conjugated linoleic acid supplementation on body composition, body fat mobilization, protein accretion, and energy utilization in early lactation dairy cows. *Journal of Dairy Science* 95: 1222-1239.

Yanting, C., Q. Y. Yang, G. L. Ma, M. Du, J. H. Harrison y E. Block. 2018. Dose- and type-dependent effects of long-chain fatty acids on adipogenesis and lipogenesis of bovine adipocytes. *Journal of Dairy Science* 101: 1601-1615.