



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



**EFFECTO DE LA COMPLEMENTACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS ω -3 SOBRE LAS
CONCENTRACIONES SÉRICAS DE TRIACILGLICERIDOS Y COLESTEROL EN
GATOS EN CRECIMIENTO.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

PRESENTA

GUSTAVO GARCÍA MARTÍNEZ

ASESORES

Dr en C MPA MVZ Dipl. Carlos Gutiérrez Olvera

M en C MVZ Esp Est. María Guadalupe Sánchez González



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

| | |
|--|----|
| Resumen | 1 |
| 1. Introducción | 3 |
| 1.1 Antecedentes | 3 |
| 1.1.1 Los gatos | 3 |
| 1.1.1.1 El gato a través de la historia | 3 |
| 1.1.1.2 El gato como animal de compañía | 5 |
| 1.1.2 Nutracéuticos..... | 6 |
| 1.1.3 Ácidos grasos omega tres y seis | 6 |
| 1.1.3.1 Definición y derivados..... | 6 |
| 1.1.3.2 Antecedentes históricos..... | 9 |
| 1.1.3.3 Efectos de los ácidos grasos ω -3 en la salud humana | 10 |
| 1.1.3.4 Estudios de los efectos de los ácidos grasos ω -3 en la alimentación y salud felina. | 12 |
| 1.1.4 Metabolismo lipídico | 13 |
| 1.1.4.1 Metabolismo de los lípidos en general..... | 13 |
| 1.1.5 Hiperlipidemia felina..... | 17 |
| 1.1.5.1 Definición..... | 17 |
| 1.1.5.2 Patogenia | 19 |
| 1.1.5.3 Signos..... | 19 |
| 1.1.5.4 Tratamiento | 20 |
| 2. Justificación | 21 |
| 3. Hipótesis | 22 |
| 4. Objetivos | 23 |
| 4.1 Objetivo general | 23 |
| 4.2 Objetivos específicos | 23 |
| 5. Material y métodos..... | 24 |
| 5.1 Fuente de ácidos grasos omega tres | 24 |
| 5.2 Modelo animal | 26 |
| 5.3 Diseño experimental | 31 |
| 5.3.1 Alimentación | 31 |
| 5.3.2 Tratamientos..... | 32 |
| 5.4 Obtención de muestras | 34 |

| | |
|---|----|
| 5.5 Análisis de datos | 35 |
| 6. Resultados | 36 |
| 6.1 Analitos para evaluación hepática..... | 36 |
| 6.1.1 Enzima Alaninoaminotransferasa (ALT) | 36 |
| 6.1.2 Enzima Fosfatasa Alcalina (FA)..... | 37 |
| 6.1.3 Amilasa | 38 |
| 6.1.4 Albúmina | 39 |
| 6.1.5 Bilirrubinas Totales | 40 |
| 6.2 Otros analitos | 41 |
| 6.2.1 Creatinina | 41 |
| 6.3 Niveles plasmáticos de colesterol y TAG | 42 |
| 6.3.1 Colesterol..... | 42 |
| 6.3.2 Triacilglicéridos | 43 |
| 7. Discusión..... | 44 |
| 8. Conclusiones | 47 |
| 9. Bibliografía..... | 48 |

Imágenes

| | |
|--|----|
| Ilustración 1 Estructura del ALA ω -3 | 8 |
| Ilustración 2 Estructura del GLA ω -6..... | 8 |
| Ilustración 3 Estructura del AA ω -6 | 9 |
| Ilustración 4 Estructura del EPA ω -3..... | 9 |
| Ilustración 5 Estructura del DHA ω -3 | 9 |
| Ilustración 6 Estructura de una micela..... | 13 |
| Ilustración 7 Acción de la lipasa pancreática..... | 14 |
| Ilustración 8 Circulación de los ácidos grasos en el organismo. | 15 |

Tablas

| | |
|--|----|
| Tabla 1 AQP Omegamex®..... | 25 |
| Tabla 2 AQP alimento balanceado | 31 |
| Tabla 3 Interacción entre los tratamientos en FA. | 37 |
| Tabla 4 Promedio +/- DE en tiempo de amilasa. | 38 |
| Tabla 5 Interacción entre los tratamientos en albúmina. | 39 |
| Tabla 6 Promedio +/- DE en tiempo de creatinina..... | 41 |
| Tabla 7 Interacciones de tiempo en colesterol. | 42 |
| Tabla 8 Interacciones de tiempo en TAG's..... | 43 |

Gráficas

| | |
|---|----|
| Gráfica 1 Concentración sérica media de FA los días cero y 60. | 37 |
| Gráfica 2 Promedio de amilasa a través del tiempo. | 38 |
| Gráfica 3 Concentración sérica media de albúmina los días cero y 60. | 39 |
| Gráfica 4 Promedio de creatinina a través del tiempo. | 41 |
| Gráfica 5 Promedio de colesterol a través del tiempo. | 42 |
| Gráfica 6 Promedio de TAG's a través del tiempo. | 43 |

Resumen

GUSTAVO GARCÍA MARTÍNEZ. Efecto de la complementación de ácidos grasos ω -3 sobre las concentraciones séricas de triacilglicéridos y colesterol en gatos en crecimiento. Bajo la dirección de: (Dr en C MPA MVZ Dipl. Carlos Gutiérrez Olvera y M en C MVZ Esp Est. María Guadalupe Sánchez González).

En la actualidad, el gato es considerado el animal de compañía ideal para las ciudades. El empleo de nutracéuticos en la complementación alimenticia de pacientes sanos y enfermos ha tomado mucha fuerza, debido a nuevas tendencias en el consumo de productos que pueden o no ayudar en la salud de pacientes humanos y animales, por lo que estudiar los efectos de algunos nutracéuticos como los ácidos grasos ω -3 en esta especie toma una gran importancia.

La limitada existencia de información acerca de los ω -3 en el metabolismo lipídico de los gatos brinda la oportunidad para que su estudio pueda crear conocimiento nuevo que auxilie en el tratamiento de las enfermedades primarias y secundarias a hipertriacilglicéridemias, aumentando la probabilidad de éxito del tratamiento farmacológico y mejorando la calidad y expectativa de vida de los pacientes.

El presente estudio está enfocado a determinar el efecto hipolipídico de los ácidos grasos ω -3 en gatos en crecimiento a mediano plazo y su potencial de hepatopatía por cúmulo de lípidos. Se emplearon 21 gatos (15 hembras y seis machos) divididos en tres grupos, un grupo control, un grupo al cual se le complementó ω -3 en dosis de 50 mg/kg y un tercer grupo que se le complementó ω -3 en dosis de 100 mg/kg. El complemento alimenticio empleado fue el producto Omegamex®. Para la

evaluación del efecto del tratamiento, se tomaron muestras sanguíneas de todos los gatos los días cero y 60 del estudio para determinar las concentraciones séricas de albúmina, fosfatasa alcalina, creatinina, bilirrubinas totales y ALT y los días cero, 30 y 60 del estudio para colesterol y TAG's. Los datos obtenidos fueron analizados mediante MANOVA usando el programa JMP versión 6 con un nivel de significancia de ($P < 0.05$). Se encontró interacción de tratamiento en los analitos FA y albúmina con una significancia de ($P < 0.05$), interacción de tiempo en los analitos, amilasa, CREA, COL y TAG's con significancia de ($P < 0.05$) concluyendo que no hubo efecto en la concentración de COL y TAG's séricos tras la complementación de ω -3 ni efectos hepáticos adversos.

Se recomienda hacer futuros estudios con gatos hiperlipidémicos y a dosis más altas de ω -3 para evidenciar más claramente sus efectos benéficos en la salud de los gatos.

PALABRAS CLAVE: ácidos grasos omega 3, triacilglicéridos, colesterol, gatos e hiperlipidemia.

1. Introducción

1.1 Antecedentes

1.1.1 Los gatos

1.1.1.1 El gato a través de la historia

Los gatos modernos comparten un antepasado común con el resto de los felinos actuales que probablemente esté relacionado con los miacis. El origen de los felinos está mal documentado en el registro de los fósiles ya que los antepasados de los félicos vivían normalmente en zonas tropicales, que no ofrecen buenas condiciones de fosilización. Estos pequeños carnívoros de los bosques aparecieron hace alrededor de 60 millones de años y tenían la velocidad y la talla de las jinetas actuales, con un cuerpo alargado y una larga cola. (MCClellan, 2010)

Las especies desaparecidas consideradas más cercanas al antepasado de los felinos serían el *proailurus* (pequeño carnívoro europeo y arborícola aparecido hace 40 millones de años) y el *pseudaelurus* que vivía hace de 9 a 20 millones de años en Europa y en Asia, y de los que se apartaron los felinos actuales hace 10,8 millones de años.

Durante el oligoceno, los félicos se repartieron en dos subfamilias. La primera era de la clase *Nimravidae*, y la segunda de la *Felidae*. Es en esta última clase donde se encuentra el antepasado común de los félicos actuales, el *proailurus*. Durante el mioceno, los descendientes de este último, los *pseudaelurus*, se diversificaron y entraron en África y América.

Unos diez millones de años a. C. formaron la raíz de los félidos modernos, favorecidos por las estepas y las sabanas ricas en presas herbívoras. El linaje de pequeños y grandes felinos aparece hace cinco millones de años siendo originarios de Asia, se dispersan por todo el mundo en el plio-pleistoceno, excepto en Australia, Antártida y Madagascar.

Los primeros descubrimientos paleontológicos sitúan los primeros focos de domesticación del gato en Egipto hacia el 2000 a. C., pero el descubrimiento en 2004 de los restos de un gato al lado de los de un humano en una tumba en Chipre aplaza el inicio de esta relación de 7500 a 7000 años a. C. El gato descubierto presenta una morfología muy cercana a la del gato salvaje africano, sin las modificaciones del esqueleto debidas a la domesticación. (Bailey, 2008) La cohabitación de los gatos y los hombres empezó probablemente con la aparición de la agricultura, el almacenaje del cereal atrajo a los ratones y a las ratas que a su vez atrajeron a los gatos, sus depredadores naturales.

Se cree que la domesticación del gato tuvo lugar en Egipto durante el tercer milenio a. C. Se convirtió en un animal de compañía apreciado por su gracia y su indolencia, pero el gato fue sobre todo un animal protector. Al cazar pequeños roedores, protegía los silos donde los egipcios guardaban su cosecha. Al cazar ratas, el gato eliminaba un vector de enfermedades, además, al cazar serpientes hacía más seguros los alrededores de los hogares próximos a donde establecía su territorio. (Aniorte, 2016)

El respeto de los egipcios hacia los gatos se demostró en el año 525 a. C., cuando los persas asediaban Pelusio. Cambises II tuvo la idea de atar gatos en los escudos

de los 600 soldados, con esto, los egipcios no se atrevieron a contraatacar por miedo a herir a los gatos por lo que la ciudad cayó en manos de los invasores persas.

En la edad media, la inquisición, el papa Inocencio VII y su edicto de 1484 hicieron que se sacrificaran gatos para las fiestas populares, lo que marcó un gran período de persecución para los gatos.

Se consideraba que el diablo se disfrazaba de gato en sus visitas a la tierra y fue condenado al igual que sus supuestos maestros, los brujos y las brujas; se creó que muchos gatos fueron quemados vivos en las plazas públicas aunque no existe registro de estos actos.

El Renacimiento significó un cierto cambio en la suerte de los gatos, especialmente debido a su acción preventiva contra los roedores.

No fue hasta 1648 cuando el rey Luis XIV, gran amante de los gatos, prohibiera quemar a los gatos en la hoguera de la noche de San Juan. (MCClellan, 2010)

1.1.1.2 El gato como animal de compañía

En la actualidad, el gato es considerado el animal de compañía ideal, teniendo en cuenta la expansión de las ciudades alrededor del mundo, la reducción de espacio habitacional dentro de las mismas y el tiempo que el ser humano tiene que dedicar a la obtención de recursos financieros para llevar una vida cómoda y digna, lo posiciona como la opción ideal ya que son animales sumamente independientes del ser humano, a los cuales por su comportamiento alimenticio, se le puede dotar de alimento para todo el día y es fácilmente adaptable a entornos de espacio “reducido”

como lo sería un departamento, ya que su espacio territorial incluye diferentes niveles de altura. (McClellan, 2010)

1.1.2 Nutracéuticos

En la actualidad, el empleo de nutracéuticos en la complementación alimenticia de pacientes sanos y enfermos ha tomado mucha fuerza, debido a las nuevas tendencias filosóficas que siguen algunas personas como la tendencia holística, natural, etc. El término nutracéutico fue acuñado por el Dr Stephen DeFelice en el año de 1989 y se define como productos de origen animal con propiedades biológicas activas, beneficiosas para la salud y con capacidad preventiva y/o terapéutica definida. (Espín, et al., 2007)

Al hablar de nutracéuticos hacemos referencia a medicamentos con una amplia categoría de productos que deben cumplir con los siguientes criterios:

- Ser productos de origen natural.
- Que aporten efectos beneficiosos comprobados para la salud.
- Con análisis de estabilidad y toxicología.
- Que posean estudios reproducibles de sus propiedades bioactivas.
- Proceso de desarrollo y validación siguiendo criterios científicos equiparables a cualquier otro medicamento (criterios FDA)

1.1.3 Ácidos grasos omega tres y seis

1.1.3.1 Definición y derivados

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI's) omega tres (ω -3) son cadenas hidrocarbonadas cuyo precursor es el ácido alfa-linolénico (ALA por sus siglas en

ingles), mientras que los ácidos grasos poliinsaturados omega seis (ω -6) son cadenas hidrocarbonadas cuyo precursor es el ácido gamma-linoleico (GLA por sus siglas en ingles). Se trata de un tipo de lípidos saponificables, simples y poliinsaturados, es decir, cuentan con dos o más dobles enlaces en su cadena carbonada y el primero de ellos se encuentra en el tercer carbono de la cadena (en el caso de la familia de los ω -3) y en el sexto carbono (En el caso de la familia ω -6), contando a partir del grupo metilo, también llamado carbono omega. (Mc Donald, et al., 2006)

El ALA es uno de los AGPI's esenciales y contiene 18 átomos de carbono con tres dobles ligaduras ($18:03\Delta^{9,12,15}$). Una vez dentro del organismo, por medio de las reacciones enzimáticas que ocasionan elongaciones, desaturaciones e insaturaciones, se forman sus derivados. Siendo los más importantes por sus efectos en la salud, el ácido eicosapentanoico (EPA por sus siglas en ingles) el cual cuenta con una cadena de 20 carbonos, cinco dobles enlaces teniendo el primer doble enlace en el tercer carbono a partir del grupo metilo ($20:05\Delta^{5,8,11,14,17}$) y el ácido docosahexaenoico (DHA por sus siglas en inglés) que está formado por una cadena de 22 carbonos y seis dobles enlaces siendo el primer doble enlace el presente en el carbono número tres enumerando desde el grupo metilo ($22:06\Delta^{4,7,10,13,16,19}$).

El GLA es un AGPI esencial que presenta 18 carbonos con tres dobles ligaduras ($18:03\Delta^{6,9,12}$) al igual que el ALA, solamente que, en este caso, el primer doble enlace se encuentra en el carbono seis, contando a partir del grupo metilo. Dentro del organismo, estos AGPI dan origen al ácido araquidónico (AA por sus siglas en ingles), el cual, está formado por 20 carbonos y cuatro dobles enlaces siendo el

sexto carbono el que posee el primer doble enlace enumerando desde el grupo metilo (20:04 $\Delta^{5,8,11,14}$).

Para la formación de estos derivados se emplean las mismas enzimas que actúan sobre ambas familias de AGPI, es decir, las familias ω -3 y ω -6, por lo que existe competencia por dichas enzimas. Además, en una de las reacciones para la síntesis de estos derivados, una desaturación por la alfa-6 desaturasa, (de la cual el gato es una especie deficiente en dicha enzima) limita el ritmo de dicha síntesis de modo que la producción puede ser lenta y hacer conveniente el aporte exógeno de EPA Y DHA. (Mc Donald, et al., 2006) (Rodríguez-Cruz, et al., 2005)

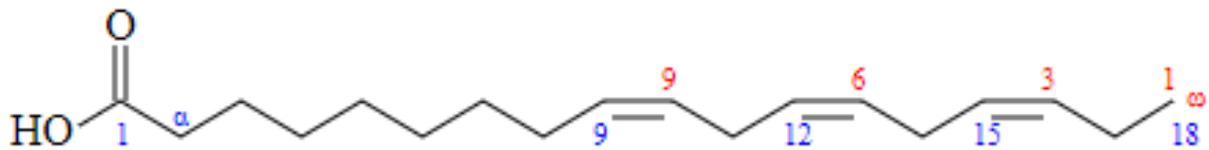


Ilustración 1 Estructura del ALA ω -3

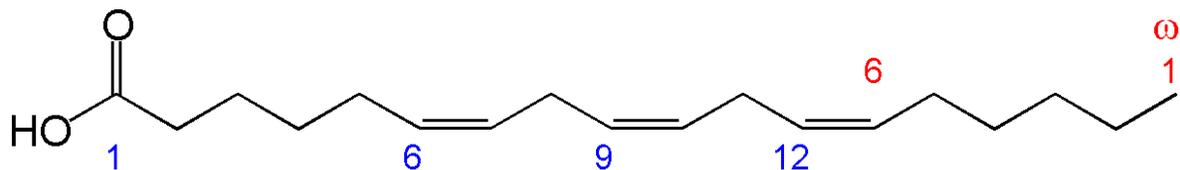


Ilustración 2 Estructura del GLA ω -6

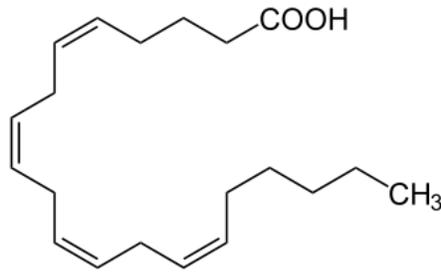


Ilustración 3 Estructura del AA ω -6

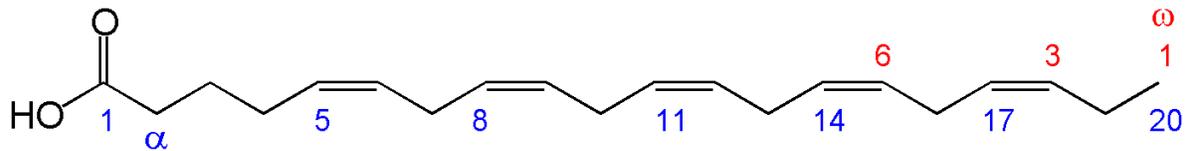


Ilustración 4 Estructura del EPA ω -3

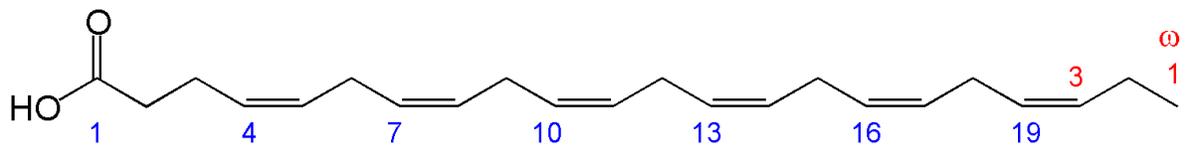


Ilustración 5 Estructura del DHA ω -3

1.1.3.2 Antecedentes históricos

En la década de los setenta, estudios epidemiológicos en la población esquimal de los Inuit en Groenlandia mostraron que la morbilidad de enfermedades cardiovasculares en ellos y su perfil lipídico era significativamente diferente a la población danesa, pareados por edad y sexo. La tasa de enfermedades cardiovasculares, los niveles de triacilglicéridos (TAG) y la concentración de HDL (High Density Lipoprotein; lipoproteína de transporte reverso del colesterol) eran mucho más bajas entre los esquimales. Marginando la temperatura ambiental en las diferentes poblaciones, el estudio epidemiológico arrojó que lo único diferente

entre las poblaciones era la dieta, la de los esquimales a pesar de tener mayor contenido graso que la dieta danesa, su origen era de pescados y mamíferos marinos por lo que sus contenidos de AGPI's ω -3 eran importantes. Desde entonces se estableció el nexo entre estos lípidos y la reducción de TAG, así como de la protección cardiovascular; los estudios de estos y otros efectos se ha incrementado en las últimas décadas. (Ros & Laguna, 2006).

La evolución de la industria agroalimentaria ha cambiado en los últimos 100 años el balance de ω -3: ω -6 que el ser humano consumía, específicamente EPA yDHA; ya que los animales de producción son alimentados con granos ricos en ω -6 y pobres en ω -3 (EPA y DHA), con lo cual, al consumir la carne de estos animales, se consume altas cantidades de ω -6 y muy bajas cantidades de ω -3. (Simopoulos, 1991) Siendo estos mismos animales de los que proceden los alimentos empleados en alimentación cacerera y nuevas tendencias alimentarias para mascotas, debe tenerse en cuenta el desbalance actual que existe en estos AGPI's.

1.1.3.3 Efectos de los ácidos grasos ω -3 en la salud humana

Son muchos y diversos los estudios que se han hecho en la salud humana sobre los efectos de los ω -3, Simopoulos en su artículo de revisión del año 1994 ofrece un vasto informe sobre los mismos (Simopoulos, 1991). De igual manera Rodríguez-Cruz y colaboradores, en el año 2005 enfocan su revisión en los mecanismos moleculares de estos lípidos y sus beneficios sobre la salud (Rodríguez-Cruz, et al., 2005). De estas revisiones se puede resumir que los efectos benéficos que otorgan los ácidos ALA, EPA y DHA son los siguientes (Valenzuela B., et al., 2011):

- Ácido eicosapentanoico (EPA)
 - a. Efecto hipotriacilgliceridémico a nivel de la lipoproteína de baja densidad (LDL por sus siglas en inglés) y de la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL por sus siglas en inglés).
 - b. Efecto hipocolesterolémico, aumentando el flujo biliar y de transporte reverso de colesterol.
 - c. Efecto antitrombótico por la formación de eicosanoides de la serie 3.
 - d. Efecto antiinflamatorio por la formación de leucotrienos de la serie 5.
 - e. Efecto hipotensor por su efecto de relajación de la musculatura vascular al inducir la producción de óxido nítrico.
- Ácido docosahexaenoico (DHA)
 - a. Aumenta la fluidez de las membranas neuronales, gliales, así como de los conos y bastones retinianos al unirse a la bicapa de fosfolípidos membranales y modificar su fluidez y permeabilidad.
 - b. Disminuye la apoptosis neuronal al evitar la acumulación de calcio en las neuronas.
 - c. Regula la expresión de enzimas involucradas en el metabolismo de lípidos ya que se ve involucrado en la expresión de LPL dependiente de hormonas.
 - d. Disminuye la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos (muscular y adiposo) ya que participa en la activación de la LPL sensible a hormonas.

Los efectos hipolipidémicos se deben a que los ácidos grasos ω -3 reemplazan a los ácidos grasos saturados presentes en la dieta, disminuyendo las concentraciones plasmáticas del colesterol y de los TAG de manera estable. La reducción inducida

por los ω -3 puede deberse a una reducción en la síntesis endógena de TAG (a nivel de VLDL); a un catabolismo acelerado mediante la lipoproteínlipasa (LPL), o a una combinación de ambos efectos. Algunos estudios cinéticos con VLDL radiomarcados han demostrado que los ω -3 reducen la síntesis de VLDL. Ahora pues, dado que las VLDL y los quilomicrones compiten por el mismo mecanismo de deslipidación dependiente de la LPL, es claro que la disminución de VLDL promoverá el catabolismo de quilomicrones, reduciendo así la respuesta lipídica postprandial.

1.1.3.4 Estudios de los efectos de los ácidos grasos ω -3 en la alimentación y salud felina.

Numerosos estudios en perros han demostrado beneficios de los ω -3 en el sistema cardiovascular, función renal, piel y desarrollo neuronal, sin embargo, en gatos donde el número de estudios es por mucho menor en cantidad y solo se han estudiado pocos parámetros como la asimilación de los ω -3 en los fosfolípidos; además, en varios de estos estudios no se describe adecuadamente la forma de complementación alimenticia que permita deducir claramente los efectos directos de estos lípidos sobre los parámetros medidos. En esta especie, se han medido los efectos antitrombóticos (Britght, et al., 1994), la inflamación (Chew, et al., 2000), dermatitis (Lechowsky, et al., 1998), sensibilidad a la insulina (Wilkins, et al., 2004), la conversión de LA y ALA a AA y DHA respectivamente (Pawlosky, et al., 1994) y el metabolismo de los ácidos grasos ω -3 en diferentes etapas de vida (Bauer, 2006)

1.1.4 Metabolismo lipídico.

1.1.4.1 Metabolismo de los lípidos en general

Comienza tras la ingesta de lípidos dietarios, los TAG's y otras grasas como los omega tres de la dieta son insolubles en el agua, lo que dificulta su absorción. Para lograrlo, las grasas son descompuestas en pequeñas partículas que aumentan el área de la superficie expuesta a las enzimas digestivas, a esto le llamamos emulsificación. Las grasas se descomponen en pequeñas partículas por una acción detergente, la acción detergente es producida por los jugos digestivos en especial por las sales biliares. Las sales biliares, tales como el ácido cólico, tienen una parte hidrofóbica (insoluble en agua) y otra hidrofílica (soluble en agua), esto permite que se disuelvan en una interfaz óleo-acuosa llamadas micelas, en la cual, la superficie hidrofóbica está en contacto con el lípido y la superficie hidrofílica entra en contacto con el medio acuoso del intestino.

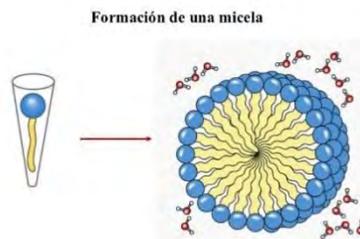


Ilustración 6 Estructura de una micela.

Una vez formadas las micelas, las grasas son hidrolizadas por enzimas secretadas por el páncreas. La enzima más importante es la lipasa pancreática, la cual descompone los enlaces éster en la posición uno y tres del TAG. Esto convierte los TAG en dos ácidos grasos libres y un monoacilglicérido. En promedio, menos del 10% de los triglicéridos quedan sin hidrolizar en el intestino.

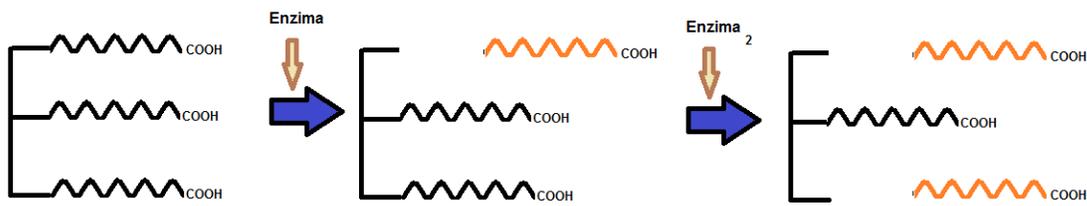


Ilustración 7 Acción de la lipasa pancreática.

Los ácidos grasos de cadena corta penetran por difusión pasiva a los enterocitos de forma directa, siendo utilizados como fuente de energía inmediata y algunos otros restantes pasan a la circulación sanguínea de forma directa; pero la mayoría de los ácidos grasos son re-esterificados con glicerol dentro del enterocito para volver a formar TAG's que se incorporan en la sangre vía linfática como quilomicrones inmaduros. Una vez en vía linfática maduran adquiriendo las apoproteínas Apo E y la Apo CII procedentes de las HDL (lipoproteína de alta densidad por sus siglas en inglés), son transportadas en linfa a través del ducto torácico y desembocando en el ángulo formado por la vena subclavia izquierda y la vena yugular interna izquierda para incorporarse a la circulación sanguínea. Ya en torrente sanguíneo, la LPL endotelial se activa por la presencia de la Apo CII y actúa sobre estos quilomicrones maduros para liberar TAG's en tejido muscular y adiposo y que estos, tras ser hidrolizados en las células, sean utilizados como energía en cualquier tejido con

mitocondrias (mediante la beta oxidación), dejando como residuo a quilomicrones remanentes, los cuales están formados por las mismas apoproteínas de un quilomicrón pero con una concentración mucho más baja de TAG's, los cuales, posteriormente serán convertidos en unas lipoproteínas llamadas VLDL en el hígado para ser exportados al resto del organismo, transportar los lípidos a otros tejidos y mediante la LPL, donar AGL para que obtengan energía o puedan almacenarse como grasa en el tejido adiposo.

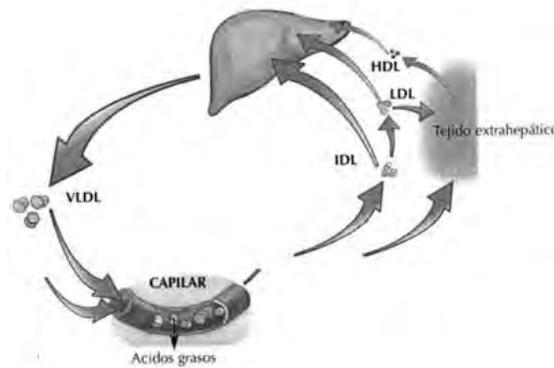


Ilustración 8 Circulación de los ácidos grasos en el organismo.

Las apoproteínas son elaboradas por el hígado y células entéricas y se han descrito cuatro grupos (A, B, C y E). Cumplen un papel importante en el metabolismo de los lípidos ya que funcionan como activadores enzimáticos o puntos de reconocimiento de receptores celulares de superficie.

El gato posee cuatro grupos mayores de lipoproteínas; sobre la base de sus diferencias en su densidad y movilidad electroforética se clasifican en: quilomicrones, VLDL, LDL y HDL. (Jones, 1997)

El transporte de los lípidos entre los lugares de absorción, depósito, utilización y eliminación puede agruparse en dos grandes vías, la exógena y la endógena. La

vía exógena transporta la grasa dietética en forma de quilomicrones desde el intestino a los tejidos periféricos y al hígado durante los periodos postprandiales. La LPL, localizada en el endotelio vascular, hidroliza los TAG de los quilomicrones activada por la presencia de la Apo CII y permite la captación de los ácidos grasos libres (AGL) resultantes por las células musculares y adipocitos. Lo remanentes de los quilomicrones que contienen colesterol de origen dietético, son captados por receptores hepáticos gracias a la interacción con la APO E y regresando las Apo E y Apo CII a los HDL.

La vía endógena proporciona la energía necesaria a los tejidos en forma de monoacilglicéridos obtenidos de la hidrólisis de TAG durante los periodos interprandiales y depende de la secreción hepática de lipoproteínas ricas en TAG (LPR-TAG, VLDL de origen hepático, quilomicrones de origen intestinal y remanentes resultantes), las VLDL, que también son deslipidadas por la LPL endotelial y eventualmente se convierten en LDL, las partículas que transportan el colesterol a los tejidos. Las HDL movilizan al colesterol desde los tejidos periféricos al hígado para su utilización y posterior eliminación por la bilis (transporte reverso del colesterol). Es importante destacar que cuanto más eficiente es la lipólisis de las LPR-TAG, más altas son las cifras de HDL; esto explica la relación inversa entre la triacilgliceridemia y HDL. (Ros & Laguna, 2006) (Simopoulos, 1991) (Thomason & Flatland, 2005)

La tasa de síntesis hepática de VLDL debida al ensamblaje de TAG, colesterol y APO B es muy variable y depende de la cantidad de ácidos grasos con que dispone el hígado.

En la circulación, las VLDL son objeto de la acción de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP por sus siglas en inglés), que permite el intercambio de TAG por ésteres de colesterol con las LDL y las HDL. Éste intercambio de lípidos ocurre también entre las propias VLDL, proceso que, en conjunto con la LPL, permite la disminución progresiva del tamaño de estas partículas y su conversión a LDL. (Rodríguez-Cruz, et al., 2005) (Ros & Laguna, 2006).

Cuando el proceso de deslipidación de las LPR-TAG es eficiente, se mantiene una triacilgliceridemia y una concentración de HDL normales, además de unas LDL con una composición adecuada para su captación por los receptores celulares específicos. Sin embargo, en condiciones de aumento de la lipogénesis (por exceso de grasa saturada, azúcares simples en la dieta, o bien, tratamiento estrogénico) o de aporte excesivo de ácidos grasos al hígado por la lipólisis periférica acentuada (como en la obesidad y la diabetes mellitus no insulino dependiente), la síntesis y la secreción de VLDL aumentan, lo que puede causar hipertriacilgliceridemia (HTG). Otra causa es una lipólisis deficiente por hipoactividad de la LPL, sea de causa genética (defecto de la LPL) o adquirida (diabetes descompensada, insuficiencia renal). (Rodríguez-Cruz, et al., 2005) (Ros & Laguna, 2006).

1.1.5 Hiperlipidemia felina.

1.1.5.1 Definición.

El término hiperlipidemia refiere un incremento de TAG en las concentraciones sanguíneas, de colesterol y/o ambos, tanto en animales no humanos como en humanos con más de 12 horas de ayuno. (Case, et al., 2001) (Thomason & Flatland, 2005) (Watson & Barrie, 1993). Cuando este aumento es solo de los TAG se habla

de una hipertriacilgliceridemia (HTAG) y en el caso del colesterol se habla de hipercolesterolemia. (Jones, 1993) (Thomason & Flatland, 2005).

En ayunas, la hiperlipidemia es un hallazgo anormal en la química sanguínea y puede deberse a una producción acelerada o a una degradación retardada de las lipoproteínas.

El diagnóstico de la hipertriacilgliceridemia está dado por el incremento en la concentración plasmática de TAG, que en condiciones normales en los gatos va de 50 a 100 mg/dL (0.56 a 1.13 mmol/L) y que en estados patológicos puede alcanzar rangos que van desde 150 a más de 950 mg/dL (1.69 a más de 10.73 mmol/L). (Jones, 1993) (Thomason & Flatland, 2005) (Watson & Barrie, 1993).

La hiperlipidemia se puede clasificar en:

- Hiperlipidemia postprandial: La cual es la causa número uno de hiperlipidemias en gatos. Es una manifestación normal fisiológica posterior a la ingesta de alimentos con contenido graso.
- Hiperlipidemia primaria: Incluye la hiperlipidemia familiar felina, la cual es caracterizada como una hiperquilomicronemia en ayunas con un ligero aumento en las partículas de VLDL. El defecto se debe a la producción de una forma inactiva de lipoproteína lipasa.
- Hiperlipidemias secundarias: Las causas de estas hiperlipidemias son diversas dentro de las cuales encontramos:
 - Hipotiroidismo
 - Diabetes mellitus

- Hiperadrenocorticismo
- Pancreatitis
- Colestasis
- Insuficiencia hepática
- Síndrome nefrótico
- Hiperlipidemias inducidas por fármacos como glucocorticoides y más específicamente en gatos con acetato de megestrol. (Elliot, 2003)

1.1.5.2 Patogenia

La hipertriacilgliceridemia puede desarrollarse secundaria a una mayor producción de quilomicrones (ingesta excesiva de lípidos), eliminación ineficaz del quilomicron, aumento de la producción de VLDL (consumo excesivo de lípidos y / o carbohidratos en la dieta, producción endógena excesiva o movilización de lípidos) y eliminación ineficaz de la VLDL. La hipercolesterolemia puede surgir a partir de la producción aumentada del precursor de LDL (VLDL) o como resultado de la eliminación reducida de LDL o de HDL. (Elliot, 2003)

1.1.5.3 Signos

Entre los signos asociados a esta condición están los dolores abdominales, vómitos, diarreas, anorexia, convulsiones, parálisis de los nervios periféricos y un depósito anormal de lípidos en ciertos tejidos, como lo xantomas en el caso de los gatos. (Jones, 1993) (Thomason & Flatland, 2005) (Watson & Barrie, 1993).

1.1.5.4 Tratamiento

Se afirma que todas las manifestaciones clínicas de la hipertriacilgliceridemia en perros y gatos son reversibles con la reducción de las concentraciones plasmáticas de TAG y que dicha reversión se observa entre las cuatro y 12 semanas después de que los niveles plasmáticos han descendido. (Case, et al., 2001) (Jones, 1993) (Watson & Barrie, 1993).

Entre las opciones para el tratamiento de la hipertriacilgliceridemia se incluyen: el tratamiento de las enfermedades subyacentes, una modificación dietética y la intervención farmacológica y, dentro de esta última, el empleo de ácidos grasos ω -3 (EPA y DHA) se ha documentado ampliamente en humanos.

Dentro de la intervención farmacológica, para el descenso plasmático de las concentraciones de TAG, el empleo de ácidos grasos ω -3 en medicina veterinaria se ha basado en la información humana donde ha demostrado el efecto hipotriacilgliceridémico (desde 32% hasta el 58% en pacientes con hipertriacilgliceridemia). (Simopoulos, 1991) (Thomason & Flatland, 2005) (Watson & Barrie, 1993).

Algunos reportes en perros recomiendan dosis que van de los 30 a los 200 mg/kg/día de aceite de pescado (que es fuente de ω -3); sin embargo, no hay estudios que midan su efecto clínico a largo plazo. Como ya se mencionó en gatos el efecto terapéutico de la complementación con ω -3, así como de su seguridad y eficacia, está poco documentado. (Case, et al., 2001) (Simopoulos, 1991) (Thomason & Flatland, 2005).

2. Justificación

Dado que los perros tienen una habilidad limitada para sintetizar EPA y DHA a partir de ALA y se ha demostrado en ellos efectos positivos con la complementación de estos AGPI's ω -3; es posible que los gatos, quienes son deficientes en la enzima Δ 6-desaturasa, puedan responder de manera similar ante el uso de estos nutracéuticos.

Igualmente, la poca existencia de información sobre ácidos grasos ω -3 en el metabolismo lipídico de los gatos brinda la oportunidad para que su estudio pueda arrojar más información que auxilie en el tratamiento de las enfermedades primarias y secundarias de hipertriacilgliceridemia, aumentando la probabilidad de éxito del tratamiento farmacológico y mejorando de la calidad de vida de los pacientes.

3. Hipótesis

Los niveles plasmáticos de triacilglicéridos en gatos en crecimiento se ven disminuidos a consecuencia de un suplemento alimenticio con ácidos grasos ω -3 con un aumento de enzimas hepáticas como indicador de una predisposición para el desarrollo temprano de enfermedad hepática (lipidosis) como en el caso de la hiperlipidemia familiar felina.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Determinar el efecto hipolipídico de los ácidos grasos ω -3 en gatos en crecimiento a mediano plazo y su potencial de hepatopatía por cúmulo de lípidos.

4.2 Objetivos específicos

- 1 Determinar la concentración de triacilglicéridos en sangre mediante una prueba de bioquímica sanguínea de gatos sanos en crecimiento alimentados con una dieta adecuada para su etapa de desarrollo y suplementación con ácidos grasos ω -3 a una dosis de 50mg/kg diarios durante 60 días.
- 2 Determinar la concentración de triacilglicéridos en sangre mediante una prueba de bioquímica sanguínea de gatos sanos en crecimiento alimentados con una dieta adecuada para su etapa de desarrollo y suplementados con ácidos grasos ω -3 a una dosis de 100mg/kg diarios por 60 días.
- 3 Determinar la concentración de triacilglicéridos en sangre mediante una prueba de bioquímica sanguínea de gatos sanos en crecimiento alimentados con una dieta adecuada para su etapa de desarrollo sin complementación alimenticia.
- 4 Evaluar la función hepática de los animales mediante dos pruebas bioquímicas para la medición de enzimas y proteínas hepáticas (ALT, FA, albumina, bilirrubinas totales y creatinina), al inicio y al final de la fase experimental de la investigación.

5 Material y métodos

5.1 Fuente de ácidos grasos omega tres

Debido a la falta de regulación sanitaria de los nutraceuticos en México, la variedad de marcas y presentaciones de productos que se anuncian como fuentes de AG ω -3 es muy amplia pero la certeza de su contenido, pureza y biodisponibilidad prácticamente es nula.

Para este estudio, la selección del producto a emplear como complemento alimenticio para gatos se basó en los siguientes criterios:

- Presentación: Debido a la posología, debe ser una presentación líquida que garantice la adecuada dosificación en gatos.
- Contenido lipídico: La presencia de los derivados EPA y DHA, así como su contenido en mg/mL es un factor clave.
- Contenido de una fuente de antioxidante: Para garantizar la preservación de todos los ácidos grasos contenidos.
- Confiabilidad de pureza: El producto debía contar con un respaldo científico y legal del contenido de lípidos que declarara en la etiqueta.

Bajo estos criterios, el producto Omegamex® contiene los derivados de interés y es un aceite extraído en frío y sin solventes de manera exclusiva de los ojos y orbitales de atún. Este Producto garantiza su perfil lipídico mediante un certificado expedido por el Laboratorio de Cromatografía de Gases del Centro de Investigaciones Biológicas del Noreste S.C. (CINBOR) que analiza las muestras de cada lote enviadas por la empresa y le reporta el contenido de cada ácido graso presente.

La presentación del producto es en gotero de 50 mL de aceite de pescado y cuya información nutrimental es la siguiente:

Tabla 1 AQP Omegamex®

| Tamaño de la porción 30 gotas. 45 porciones por frasco. | |
|---|----------------|
| Contenido por | Porción |
| Grasas totales | 1000 mg |
| De las cuales | (mg) |
| ω -3 | 400 |
| DHA | 30 |
| EPA | 70 |
| Saturadas | 200 |
| Monoinsaturadas | 180 |
| Poliinsaturadas | 220 |
| Vitamina E | 15 |
| Sodio | 0 |
| Carbohidratos | 0 |
| Energía aproximada | 9 Kcal (37 Kj) |
| * De forma natural varía de 40 a 56%, de 30 a 45% y de 7 a 12% para ω -3, DHA y EPA respectivamente. | |

Se adquirieron en una sola compra los frascos necesarios para poder realizar la complementación durante el tiempo que duró el trabajo experimental, verificando que pertenecieran al mismo lote para que el contenido de los derivados de ω -3 no variara y que la fecha de caducidad fuera mayor al tiempo proyectado de fin del experimento.

Todos los goteros fueron almacenados en refrigeración desde su recepción, exponiéndose a temperatura ambiente solo durante el tiempo que se preparaban las dosificaciones de cada animal (cinco minutos en promedio al día). No se observaron cambios organolépticos en el aceite que indicará una descomposición del producto y cada frasco duró en uso, en promedio, dos semanas.

5.2 Modelo animal

Los animales estuvieron desde el momento de su llegada bajo manejo y lineamiento aprobados por el Subcomité Institucional para el Cuidado de Animales en Experimentación (SICUAE).

Se emplearon 21 gatos (15 hembras y seis machos) procedentes de diferentes camadas ubicadas en diversos puntos de la ciudad de México. Se alojaron en un domicilio particular al norte de esta, en el área metropolitana. Su edad estaba en un rango de tres a cuatro meses y un peso promedio al inicio del estudio de 1.35 kg.

Todos los animales fueron sometidos a la prueba de Leucemia Viral Felina, SIDA felino y filaria felina antes de entrar al estudio mediante el empleo del SNAP triple

felino del laboratorio IDEXX®. Todos los gatos dieron negativo a la prueba y fueron considerados aptos para su ingreso a la colonia.

Los gatos estuvieron en cuarentena de 36 días antes de iniciar el estudio, durante la cual, fueron desparasitados externamente con fipronil a 0.25% (Frontline® spray de Merial®) a su ingreso y quince días después. Internamente se desparasitaron con albendazol 25 mg/kg y prazicuantel 6.3 mg/kg PO dos veces, con quince días entre cada una de ellas. A todos ellos se les aplicaron los biológicos de rinotraqueitis viral felina, calicivirus felino y panleucopenia viral felina (virus vivo-modificados) y Chlamydia psittaci (bacterina) mediante PureVax™ Feline 4 de laboratorio Merial® (lote 04218, caducidad 10 febrero de 2018) dos veces, con un intervalo de 15 días entre cada aplicación.

De esta manera, todos los gatos iniciaron y se mantuvieron clínicamente sanos durante todo el estudio (temperatura corporal, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria dentro de rangos normales, libres de parásitos internos y externos) y reproductivamente enteros.

Los gatos estuvieron alojados en cuartos con las siguientes características: dos habitaciones de 16 x 25 m², dos ventanas con vista exterior de 2 x 3 m² y 2 x 2m², un pasillo de 0.5 m de ancho por 5m de largo y una terraza exterior de 2 x 3 m² a la que tuvieron acceso tres veces al día por periodos de 20 minutos.

Siguiendo las recomendaciones de Olfert, 1998, en su manual sobre cuidado y uso de animales de experimentación se buscó garantizar el bienestar de los animales manteniendo los niveles de estrés al mínimo posible. Por lo tanto, cada cuarto de

alojamiento contó con las zonas requeridas por la especie y buscando la estimulación de su comportamiento específico y natural como: alimentación, eliminación, marcaje, casería, descanso y exploración.

Para el área de exploración se contó con ventanas que le otorgaron al gato certidumbre sobre el ambiente externo; igualmente se contó con diez repisas de madera con dimensiones de 50 x 30 cm a 200 x 30 cm colocadas a diferentes alturas del suelo de madera de manera que pudieron ir de una a otra, permitiendo con esto el desarrollo de la conducta natural de exploración y que también funcionaron como zonas de descanso y/o aislamiento. (McCune & Moesta, 2014)

Para la conducta de rascado (marcaje) se colocaron postes rectangulares de madera de 10 x 20 cm recubiertos de henequén de dos cabos en toda la longitud de los postes. posicionados verticalmente, asegurados en las paredes y distribuidos de la siguiente manera:

- Uno a cada lado de la puerta
- Dos debajo de los extremos de las ventanas
- Dos por cada pared

En el caso de las zonas de descanso y refugio se distribuyeron en la habitación de tres a cuatro cajas de plástico (30x20x35 cm), tres cojines (35x40 cm) y cobijas que se limpiaron diariamente y se lavaron cada semana.

Para las áreas de alimentación, cada gato contó con un plato de acero inoxidable para 9 onzas cada uno empleados para el alimento y cinco platos con capacidad para 25 onzas que se distribuyeron en toda el área con agua.

El área de eliminación contó con cinco areneros (50x42x38 cm) rellenos con tres a cuatro kilogramos de arena aglutinante de marca comercial, los terrones de orina y las heces fueron retirados por las mañanas y por las noches diariamente, la arena se cambió en su totalidad cada semana después del vaciado completo de los areneros y su limpieza. (McCune & Moesta, 2014)

Igualmente se contó con un programa de enriquecimiento social con el que se logró:

1. Estimulación de ejercicio a través del juego (pelotas, cuerdas, bolsas de plástico, bolsas de papel entre otros)
2. Estimulación social a través del acicalamiento por medio de cepillado, caricias, entre otros. El mantenimiento del manto se reforzó con un cepillado a la semana en los gatitos de pelo corto y dos en el caso de los animales de pelo largo.
3. Estimulación auditiva con música “clásica” por dos a tres horas (Bach, Mozart, Betoween, Verdi, entre otros)
4. Estimulación de la conducta de exploración a través del uso de marcadores olfativos por medio de esencias como vainilla, rosas y otras. Esta misma conducta se estimuló con el empleo de repisas y cajas de cartón, así como la colocación de los platos para agua en diferentes puntos de la habitación.
5. Estimulación visual con objetos de diversos colores y texturas (juguetes de preescolares, muñecos de peluche, pelotas de colores, colgantes y péndulos)
6. Estimulación social humano – animal mediante la convivencia con niños de tres a cuatro años, adolescentes con edades de nueve a 15 años y adultos

entre 30 a 60 años, todos ellos bajo la supervisión de los encargados del desarrollo de la investigación.

7. Estimulación multisistémica (visual, auditiva y de exploración) mediante la introducción de objetos y juguetes nuevos/novedosos de forma diaria.

5.3 Diseño experimental

5.3.1 Alimentación

Durante todo el estudio, los grupos contaron con un alimento de alta calidad propio para la etapa de desarrollo de los gatos. El alimento tiene una densidad energética aproximada de 425 kcal por cada 100 g de producto y la cantidad a otorgar diariamente dependió de la demanda energética diaria de cada gatito individualmente, la cual en promedio fue de 82 g por gato durante el tiempo que duró el estudio con un peso promedio por gatito de 1.6 kg las primeras cuatro semanas del estudio y 2.0 kg las siguientes cuatro semanas. La duración total de la alimentación con este alimento fue de 71 días.

La información nutrimental del alimento es la siguiente:

| Análisis Químico Proximal de alimento balanceado para gatos en etapa de cachorro | |
|--|---------------|
| Tabla de análisis | % |
| Proteínas brutas | 34.0 |
| Grasas | 25.0 |
| Fibras alimentarias | 6.2 |
| Humedad | 5.5 |
| Extracto libre de nitrógeno (ELN) | 26.9 |
| Energía metabolizable (Kcal/kg) (Según NRC85) | 4256.5 |
| Celulosa bruta | 1.9 |
| Ácido linoleico | 5.1 |
| Ácido araquidónico | 0.1 |
| Ácidos grasos esenciales ω -3 | 1.0 |
| Ácidos grasos esenciales ω -6 | 5.4 |
| EPA / DHA | 0.4 |
| Almidón | 22.6 |
| Ca mínimo | 1.1 |
| P mínimo | 1.0 |
| Na mínimo | 0.6 |
| Mg mínimo | 0.1 |

Tabla 2 AQP alimento balanceado

Ingredientes: carne de ave deshidratada, grasas animales (ave) preservada con butil hidroxil anisol, arroz, gluten de trigo, harina de maíz, hidrolizado de proteínas animales (ave), fibras vegetales, levaduras deshidratadas, pulpa de remolacha deshidratada (sin azúcar), L-lisina, aceite de soja, aceite de pescado, minerales (calcio, fósforo, sodio, magnesio), fructo-oligosacáridos (FOS), huevo de gallina deshidratado, hidrolizado de levaduras deshidratadas (fuente de manano-oligosacáridos, MOS), D,L-metionina, extracto de caléndula (fuente de luteína), L-carnitina y vitaminas (A, C, E, D3).

5.3.2 Tratamientos

Los gatos fueron asignados aleatoriamente en tres grupos de siete integrantes cada uno. Dos de los grupos fueron experimentales:

- Grupo 1: Tuvo una complementación alimenticia de 50 mg/kg de aceite de orbital de atún.
- Grupo 2: Tuvo una complementación alimenticia de 100 mg/kg de aceite de orbital de atún.
- Grupo 3: Fue asignado como el grupo control y se le fue administrado un placebo (agua de garrafón), el cual, fue almacenado bajo las mismas condiciones de temperatura que el complemento alimenticio.

La administración de los tratamientos se hizo a partir del día uno al día 60 cada 24 horas durante el tiempo que duró el trabajo experimental.

La dosificación de los tratamientos se calculó cada semana de acuerdo con el peso de los animales y fue administrada vía oral con jeringas desechables de tipo insulina con la misma técnica que se emplea normalmente para medicar un gato por dicha vía. (Núñez Ochoa, 2016)

5.4 Obtención de muestras

Durante la cuarentena y el trabajo experimental se llevó un registro semanal de peso corporal de cada gato, este registro se hizo con una báscula digital y bajo las mismas condiciones todas las veces (por la mañana, antes de la primera comida).

Los días cero, 30 y 60 del experimento se tomaron muestras sanguíneas por venopunción yugular a cada uno de los gatos; para esto se empleó jeringas para insulina de plástico estéril y desechable con aguja de calibre 20 G X 13 mm. Se obtuvo en promedio 1 mL de sangre entera colocada en tubos Vacutainer® de 1mL sin anticoagulante y almacenados en refrigeración (luego de una adecuada atemperización de la muestra) hasta su empleo en el equipo de laboratorio, el mismo día de la toma de sangre (Núñez Ochoa, 2016). La medición de los analitos de interés se realizó mediante un analizador de química sanguínea veterinario IDEXX VET TEST® y se midieron siete analitos en total: triacilglicéridos también llamados triglicéridos (mg/dL), albúmina (U/L), fosfatasa alcalina (U/L), ALT (U/L), colesterol (mg/dL), creatinina (mg/dL) y bilirrubinas totales (mg/dL).

Los siete analitos se midieron en dos ocasiones durante el estudio (día cero y día 60), mientras que el colesterol y los triacilglicéridos fueron medidos en tres ocasiones (día cero, día 30 y día 60).

5.5 Análisis de datos

Para determinar el potencial de hepatopatía en gatos por acúmulo de lípidos debido a la complementación alimenticia con ácidos grasos ω -3 y para evaluar el efecto de dicha complementación sobre los niveles sanguíneos de lípidos, se realizó un diseño experimental de un factor completamente al azar con mediciones repetidas (MANOVA); las variables albúmina, fosfatasa alcalina, ALT, bilirrubinas totales y creatinina se midieron los días cero y 60 del estudio, mientras que las variables colesterol y TAG's fueron medidas los días cero, 30 y 60 del estudio, , mediante el programa JMP versión 6. El nivel de significancia empleado fue de ($P < 0.05$).

6. Resultados

Todos los datos cumplieron con los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas.

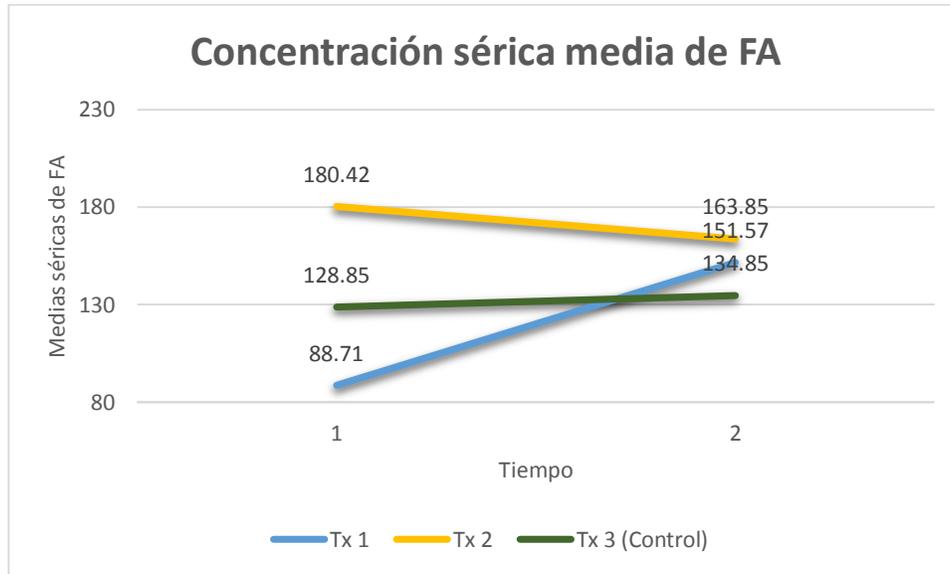
6.1 Analitos para evaluación hepática

6.1.1 Enzima Alaninoaminotransferasa (ALT)

No se encontró evidencia significativa ($P > 0.05$) que indicara que la ALT tuviera diferencias en la interacción tiempo-tratamiento, algún efecto de tiempo o tratamiento entre las concentraciones medias reportadas tras 60 días con la complementación con los ácidos grasos ω -3.

6.1.2 Enzima Fosfatasa Alcalina (FA)

El análisis muestra una interacción significativa entre los tratamientos uno y tres ($P < 0.05$) en las concentraciones séricas medias de FA como se muestra en la gráfica uno y tabla tres.



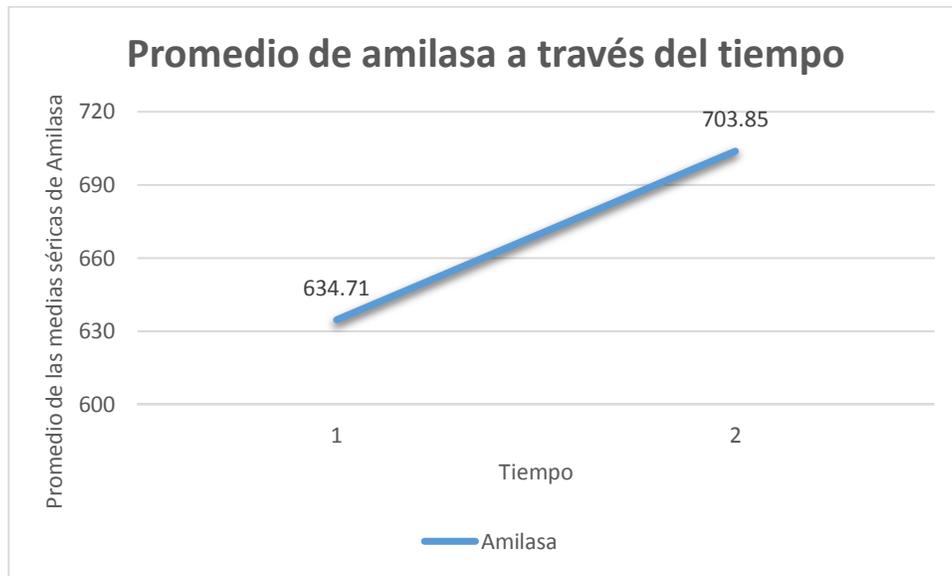
Gráfica 1 Concentración sérica media de FA los días cero y 60.

| FA | Tiempo | |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| | 1 | 2 |
| Tx | | |
| 1 (50 mg/Kg) | 88.71 ± 20.55 a | 151.57 ± 16.05 b |
| 2 (100 mg/kg) | 180.42 ± 59.13 c | 163.85 ± 26.62 d |
| 3 (control) | 128.85 ± 49.53 c | 134.85 ± 7.86 d |
| (P<0.05) | | |

Tabla 3 Interacción entre los tratamientos en FA.

6.1.3 Amilasa

El análisis muestra que hay efecto significativo del tiempo ($P < 0.05$) en las concentraciones plasmáticas medias de amilasa como se muestra en la gráfica dos y tabla cuatro.



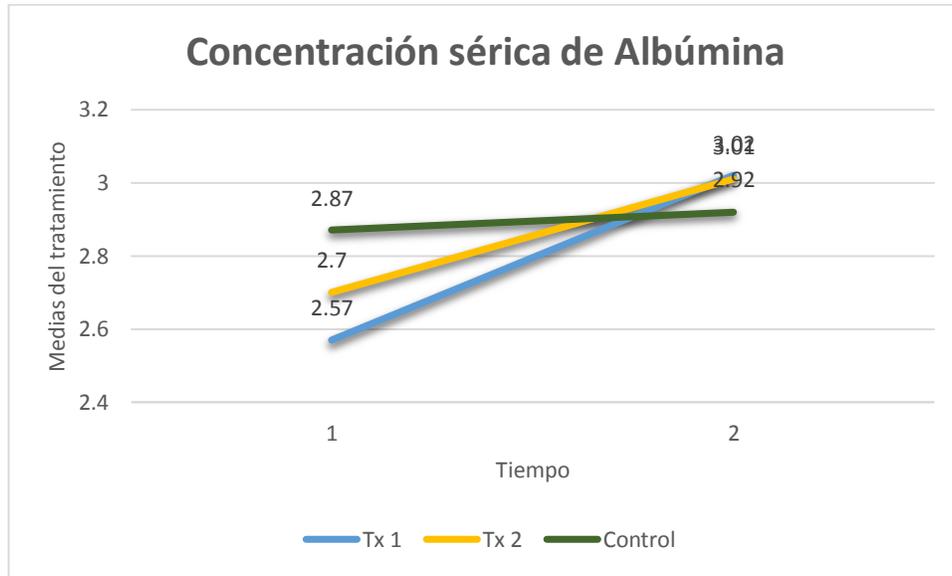
Gráfica 2 Promedio de amilasa a través del tiempo.

| Amilasa | |
|------------|------------------------------|
| Tiempo | Promedio \pm DE en tiempo |
| 1 Día cero | 634.71 \pm 152.70 a |
| 2 Día 60 | 703.85 \pm 130.76 b |

Tabla 4 Promedio \pm DE en tiempo de amilasa.

6.1.4 Albúmina

El análisis muestra una interacción significativa entre los tratamientos uno y dos, así como entre los tratamientos dos y tres ($P < 0.05$) en las concentraciones plasmáticas medias de albumina como se muestra en la gráfica tres y tabla cinco.



Gráfica 3 Concentración sérica media de albúmina los días cero y 60.

| Albúmina Tx | Tiempo | |
|--------------------|----------------------|----------------------|
| | 1 | 2 |
| 1 (50 mg/kg) | 2.57 ± 0.13 a | 3.02 ± 0.12 b |
| 2 (100 mg/kg) | 2.7 ± 0.37 c | 3.01 ± 0.23 d |
| 3 (Control) | 2.87 ± 0.14 a | 2.92 ± 0.21 b |
| (P<0.05) | | |

Tabla 5 Interacción entre los tratamientos en albúmina.

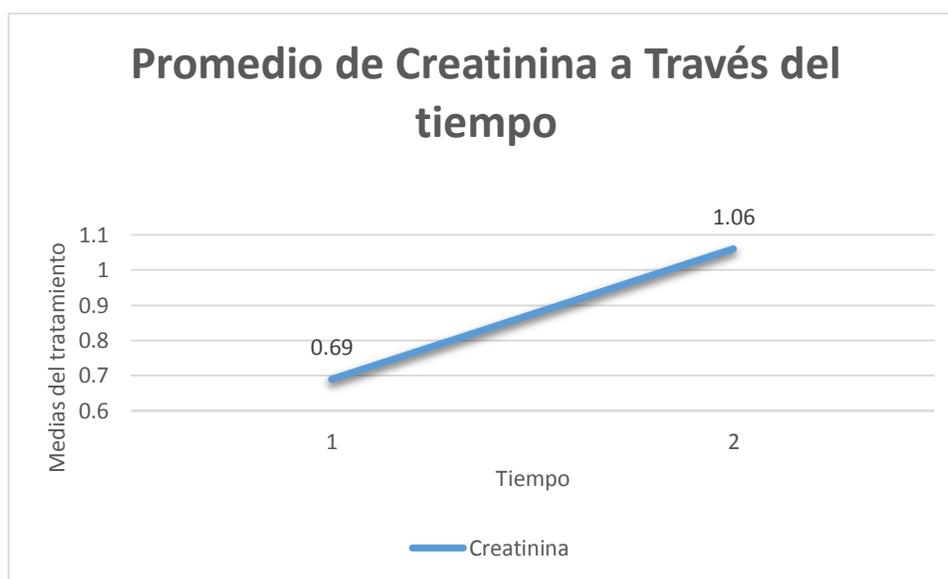
6.1.5 Bilirrubinas Totales

No se encontró evidencia significativa ($P>0.05$) que indicara que las bilirrubinas totales tuvieran diferencias en la interacción tiempo-tratamiento, algún efecto de tiempo o tratamiento entre las concentraciones medias reportadas tras 60 días con la complementación con los ácidos grasos ω -3.

6.2 Otros analitos

6.2.1 Creatinina

El análisis muestra que hay efecto significativo del tiempo ($P < 0.05$) en las concentraciones plasmáticas medias de Creatinina como se muestra en la gráfica cuatro y tabla seis.



Gráfica 4 Promedio de creatinina a través del tiempo.

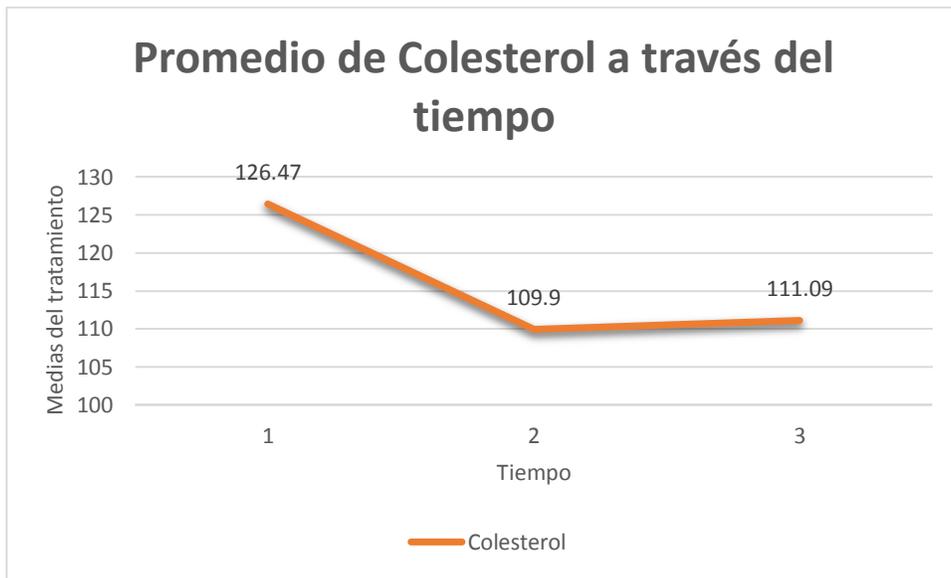
| Creatinina | |
|------------|-----------------------------|
| Tiempo | Promedio \pm DE en tiempo |
| 1 Día cero | 0.69 \pm 0.14 a |
| 2 Día 60 | 1.06 \pm 0.12 b |

Tabla 6 Promedio \pm DE en tiempo de creatinina.

6.3 Niveles plasmáticos de colesterol y TAG

6.3.1 Colesterol

El análisis de varianza multivariado muestra que hay efecto de tiempo significativo ($P < 0.05$) entre la toma de muestra uno y dos, en las concentraciones plasmáticas medias de Colesterol como se muestra en la gráfica cinco y tabla siete.



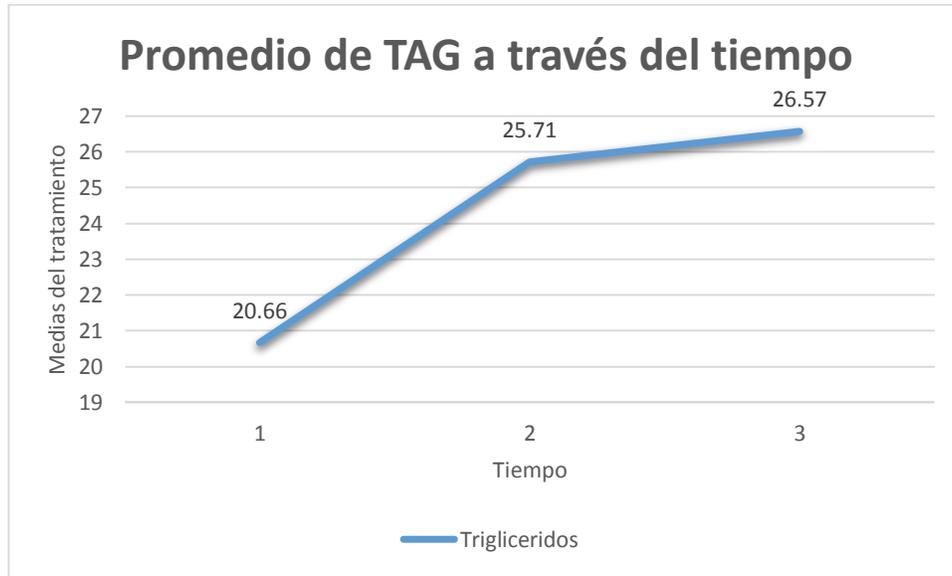
Gráfica 5 Promedio de colesterol a través del tiempo.

| Colesterol |
|--|
| Interacciones de tiempo |
| Interacción día cero al 30 significativa ($P < 0.05$) |
| Interacción día 30 al 60 NO significativa ($P > 0.05$) |

Tabla 7 Interacciones de tiempo en colesterol.

6.3.2 Triacilglicéridos

El análisis de varianza multivariado muestra que hay efecto significativo de tiempo ($P < 0.05$) entre la toma de muestra uno y dos, y dos y tres en las concentraciones plasmáticas medias de TAG's como se muestra en la gráfica seis y tabla ocho.



Gráfica 6 Promedio de TAG's a través del tiempo.

| TAG's |
|---|
| Interacciones de tiempo |
| Interacción día cero al 30 significativa ($P < 0.05$) |
| Interacción día 30 al 60 significativa ($P < 0.05$) |

Tabla 8 Interacciones de tiempo en TAG's.

7. Discusión

El efecto benéfico de los ácidos grasos ω -3 en humanos y perros está ampliamente documentado, desde efectos positivos en el desarrollo neuronal, reduciendo la respuesta inflamatoria y plaquetaria al competir con los mismos receptores de prostaglandinas y tromboxanos altamente reactivos y mejorando el perfil lipídico sérico en pacientes con altas concentraciones de quilomicrones y VLDL como lo discuten Valenzuela y Nieto en su estudio realizado en humanos el año 2003 y Simopoulos en el año 1991, y en perros por Galaviz Galán en su tesis del año 2013. Park y Harris mostraron en su estudio del año 2003, una relación directa entre la complementación de ácidos grasos ω -3 y la reducción en la concentración sérica de quilomicrones y TAG's libres en humanos, sin embargo, el metabolismo energético de los gatos difiere bastante con el de los humanos al ser un carnívoro estricto; es decir, su fuente primaria de energía no es la glucosa dietética, sino la obtenida mediante la gluconeogénesis a partir de proteínas y lípidos (Case, et al., 2001). (Bauer, 2011) menciona dosis de 600 a 700 mg/día de ácidos grasos ω -3 EPA y DHA en gatos por tres meses en donde se evidenciaron efectos terapéuticos evidenciados en otras especies; esto puede explicar que en comparación con el estudio de Park y Harris y el de Bauer, en este estudio, la complementación alimentaria de gatos en crecimientos con AGPI's ω -3 a mediano plazo, no tuvo efecto hipolipidémico en dosis de 50 mg y 100mg /kg en comparación con el grupo control, lo cual es probable que se deba a que el metabolismo energético del gato en crecimiento influyera en actividad esperada de los ω -3 y que estos fueran usados

como fuente energética en la gluconeogénesis hepática antes que pudieran ejercer su efecto terapéutico. A pesar que los niveles de ALKP aumentaron al valor de 60 U/L en promedio en el grupo experimental uno, y disminuyó a 27 U/L en promedio en el grupo experimental dos, clínicamente no resultan significativos, puesto que los valores se mantuvieron dentro del rango de normalidad que es <107 U/L., de la misma manera, el aumento de albúmina y creatinina registrados en el día 60 en comparación con el día cero en los tres grupos, carecen de importancia clínica al mantenerse dentro de los rangos normales que van de 2.6 a 3.9 g/dL (26 - 39 g/L) en albumina, y de 0.7 a 1.6 mg/dL (<175 µmol/L) en la creatinina. Estos cambios se explican por la naturaleza metabólica de un organismo en crecimiento, por ejemplo, los aumentos en FA son hallazgos esperados en individuos que están continuamente formando y degradando tejido óseo como es el caso de un animal en crecimiento y la creatinina se ve elevada en una relación directa con el aumento de la masa muscular. (Núñez Ochoa, 2016)

Filburn y Griffin, 2005, manejaron complementación alimenticia en gatos adultos con un aceite enriquecido con DHA de aceite de salmón a dosis promedio de 75 mg/gato y además de los parámetros evaluados, (integración de los AG a membranas y cantidad de estos en AG totales plasmáticos por cromatografía de gases) a todos los gatos se les realizó hemograma y bioquímica sanguínea en el día cero y al término de la complementación (28 días). En el panel bioquímico se observó un descenso de urea, nitrógeno, calcio, sodio, cloro y en la relación urea/creatinina estadísticamente significativos en el tiempo, pero sin importancia clínica por permanecer dentro de los valores de referencia. Igualmente, en el presente estudio,

tanto a una dosis más baja (50 mg/kg) y otra más alta (100 mg/kg) se apreciaron aumentos estadísticamente significativos de creatinina, albumina y FA pero sin relevancia clínica al permanecer dentro de rangos de referencia. Como ya se mencionó, el aumento de FA se debe en gran medida a que los gatos y otros organismos en crecimiento tienen valores muy variables de distintos analitos en la química sérica debido a la acción del metabolismo energético y anabólico que presentan los individuos en crecimiento, sin mencionar que más específicamente, en gatos en crecimiento, no existen valores de referencia estandarizados para los analitos en la química sérica. (Evans & Duncan, 2005)

Saker, 1998, determinó los efectos de dietas enriquecidas con AGPI's en ω -3 en la alteración de la agregación plaquetaria durante 120 días y determinó que el tiempo de coagulación se incrementó en aquellos gatos alimentados con la dieta enriquecida con AGPI's ω -3 ($P < 0.05$). Saker sugiere que éste incremento en los tiempos de coagulación pudieran presentarse en periodos más cortos con dietas de este tipo. A pesar de que el presente estudio no se diseñó para medir tiempos de coagulación, en ningún momento de las tomas de muestra, se apreciaron largos tiempos para lograr una total oclusión de las venas puncionadas.

8. Conclusiones

Con los resultados obtenidos y analizados se concluye que la complementación alimenticia con AGPI's ω -3 a dosis de 50 y 100 mg/kg los niveles séricos de colesterol y TAG en gatos sanos en crecimiento no se ven afectados a lo largo del tiempo, así mismo, este tipo de complementación no afecta negativamente la función hepática en el mediano plazo a estas dosis y condiciones de manejo.

La complementación alimenticia con AGPI's ω -3 en gatos para control lipídico en sangre requiere mayor investigación tanto en individuos normolipídicos como hiperlipídicos a fin de determinar la dosis efecto en caso de que su acción sea similar a la comprobada en humanos.

También se sugiere evaluar en el futuro que dosis-efecto en gatos complementados con ácidos grasos ω -3 es la más adecuada sabiendo que el metabolismo energético de los gatos pueda estar usando parte de los AGPI's como fuente para la síntesis de tejidos y en menor medida como fuente energética debido al balance energético negativo normal de un individuo en crecimiento, impidiendo que estos hagan la función terapéutica esperada.

9. Bibliografía

1. Anierte, C., 2016. *Diario ABC*. [En línea] Available at: http://www.abc.es/sociedad/abci-historia-y-leyenda-gatos-companeros-legiones-signo-brujeria-201602242159_noticia.html [Último acceso: 02 11 2017].
2. Bailey, P., 2008. *UCDAVIS*. [En línea] Available at: <https://www.ucdavis.edu/news/cats-family-tree-rooted-fertile-crescent-study-confirms/> [Último acceso: 13 noviembre 2017].
3. Bauer, J. E., 2006. Metabolic basis of the essential nature os fatty acids and the unique dietary fatty acid requirements of cats. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 229(11), pp. 1729-1732.
4. Bauer, J. E., 2011. Terapeutic use of fish oils in companion animals. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 239(11), pp. 1441-1452.
5. Britght, J., Sullivan, P., Schneider, J. & McDonald, T., 1994. The effects of n-3 fatty acid supplementation on bleeding time, plasma fatty acid composition and in vitro platelet aggregation in cats.. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 8, pp. 247-252.
6. Case, L., Hirakawa, D., Carey, D. & Daristotle, L., 2001. Peculiaridades nutricionales del gato. En: *Nutrición Canina y Felina*. Madrid, España: Harcourt, pp. 389-394.
7. Case, L., Hirakawa, D., Carey, D. & Daristotle, L., 2001. Transtornos hereditarios que afectan el metabolismo de los nutrientes. En: *Nutrición canina y felina*.. Madrid, España: Harcourt, pp. 389-394.
8. Chew, B. y otros, 2000. Role of Omega-3 Fatty Acids on Inmmunitary and Inflammation in Cats.. En: *Recent Advances in canine and feline nutrition*.. Wilmington, Ohio, USA: Orangefrazer Press, pp. 55-67.
9. Elliot, D. A., 2003. Disorders of Metabolism. En: *Small Animal Internal Medicine*. St Louis, Missouri: Mosby, pp. 822-827.
10. Espín, J. C., García-Conesa, M. T. & Tomás-Barberán, F. A., 2007. Nutraceuticals: Fact and Fiction. *Phytochemistry*, pp. 2986-3008.
11. Evans, E. W. & Duncan, J. R., 2005. Proteínas, Lípidos y Carbohidratos. En: *Patología Clínica Veterinaria*. NR: Multimédica Ediciones Veterinarias, pp. 199-232.

12. Galaviz Galán, C. M., 2013. *Efecto de la complementación de ácidos grasos omega 3 sobre la concentración de triacilglicéridos séricos en perros sanos de raza pequeña*. Ciudad de México: s.n.
13. Jones, B., 1997. Hiperlipidemia Felina. En: *Medicina Interna Veterinaria*. Buenos Aires: Inter-Médica, pp. 1709-1714.
14. Jones, B. R., 1993. Inherited hyperchylomicronaemia in the cat. *Journal of Small Animal Practice* 34, pp. 393-399.
15. Lechowsky, R., Sawosz, E. & Klucinski, W., 1998. The effect of the addition of oil preparation with increases content of n-3 fatty acids on serum lipid profile and clinical condition of cats with miliary dermatitis.. *Zentralbl Veterinarmed A*. 45, pp. 417-424.
16. Mc Donald, P., Edwards, R. A., Greenhalg, J. & Morgan, C., 2006. Lípidos.. En: *Nutrición Animal*. Zaragoza, España.: Acribia, pp. 27 - 45.
17. MCClellan, L., 2010. *National Geographic*. [En línea] Available at: <http://www.nationalgeographic.es/animales/gato-domestico> [Último acceso: 06 11 2017].
18. McCune, S. & Moesta, A., 2014. *National Center for the Replacement Refinement & Reduction of Animals in Research*. [En línea] Available at: <https://www.nc3rs.org.uk/3rs-resources/housing-and-husbandry/housing-and-husbandry-cats> [Último acceso: 15 Noviembre 2017].
19. Núñez Ochoa, L., 2016. Medicina de Laboratorio. En: *Metodología Diagnóstica, Medicina de Laboratorio e Imagenología*. Ciudad de México: UNAM - FMVZ, pp. 87-89.
20. Núñez Ochoa, L., 2016. Medicina de Laboratorio en Problemas Digestivos. En: *Metodología Diagnóstica, Medicina de Laboratorio e Imagenología*. Ciudad de México: UNAM - FMVZ, pp. 161-188.
21. Olfert, E. D., Cross, B. M. & McWilliam, A. A., 1998. Manual sobre el cuidado y uso de animales de experimentación. *Canadian Council on Animal Care*, Volumen 1, pp. 1 - 299.
22. P. Simopoulos, A., 1991. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *American Society for Clinical Nutrition*, pp. 438-63.
23. Pawlosky, R., Barnes, A. & Norman, S. J., 1994. Essential fatty acid metabolism in the feline: relation between liver and brain production of long-chain polyunsaturated fatty acids.. *Journal of Lipid Research*, pp. 2032-2040.
24. Rodríguez-Cruz, M., Tovar, A. R., Del Prado, M. & Torres, N., 2005. Mecanismos moleculares de acción de los ácidos grasos poliinsaturados y

- sus beneficios en la salud.. *Revista de Investigación Clínica* 57 (3), pp. 465-472.
25. Ros, E. & Laguna, J., 2006. Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega tres. *Revista Española de Cardiología Vol 6* , pp. 52D-61D.
 26. Simopoulos, A., 1991. Omega-3 fatty acids in health and disease in growth and development. *American Journal of Clinical Nutrition* 54, pp. 438-463.
 27. Thomason, J. D. & Flatland, C. C., 2005. Hyperlipidemia in dogs and cats. *Veterinary Medicine* 102 (9), pp. 588-599.
 28. Valenzuela B., R., Tapia O., G., González E., M. & Valenzuela B., R., 2011. Ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) y sus aplicaciones en diversas situaciones clínicas. *Revista Chilena de Nutrición*, 38(3), pp. 356-367.
 29. Valenzuela B, A. & Nieto K, S., 2003. Ácidos grasos omega-6 y omega-3 en la nutrición perinatal: su importancia en el desarrollo del sistema nervioso y visual. *Revista Chilena de Pediatría*, pp. 149-157.
 30. Watson, T. & Barrie, J., 1993. Lipoprotein metabolism and hiperlipidemia in dog and the cat. *Journal of Small Animal Practice* 34, pp. 246-257.
 31. Wilkins, C. y otros, 2004. Assessment of the influence of fatty acids on incidence of insulin sensitivity and myocellular lipid content by use of magnetic resonance spectroscopy in cats.. *American Journal of Veterinary Research* 64, pp. 1090-1099.
 32. Y, P. & Harris, W. S., 2003. Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. *Journal of Lipid Reseach.*, pp. 455-463.

...: POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU :...

México, Pumas, ¡UNIVERSIDAD!

2018