



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

---

MAESTRIA EN CIENCIAS DE LA  
PRODUCCION Y DE LA SALUD ANIMAL

“SUPLEMENTACION DE SELENIO EN CORDEROS DESTETADOS”

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS

P R E S E N T A

MARIANO MADERA LOPEZ

TUTOR: DR. JORGE LUIS TORTORA PEREZ  
COMITE TUTORAL: DR. MAXIMINO HUERTA BRAVO  
DR. RENE ROSILES MARTINEZ

CUAUTITLAN IZCALLI

2010



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.

## **Dedicatoria**

A mis padres: Herminio Madera López y Delfina López López, gracias por ese apoyo incondicional y al respeto de mis decisiones, lo cual me dio confianza para seguir explorando lo desconocido.

Reynaldo Fera: Por tener la oportunidad de conocerte a tiempo ya que fuiste un modelo a seguir y que me ayudo a tomar una decisión en los tiempos de incertidumbre.

A mis Hermanos: Leticia, Delfina, Verónica, Miguel Ángel, Alberto y Jesús, quienes fueron testigos de lo difícil que es emprender el estudio y alcanzar alguna meta.

A mi esposa Alejandrina: quién me brindó su apoyo incondicionalmente del cuál estoy muy agradecido.

A mis hijos: Ivonne, Jonatan Eduardo: quienes tarde o temprano comprenderán que este ideal no fue inútil ni nada fácil y que algún día este sacrificio brinde los resultados que todos deseamos. Gracias por su apoyo.

Gracias a todas aquellas personas que no confiaron en mí.

## Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México por darme la oportunidad de haber estado en sus instalaciones, retomando los conceptos necesarios para ser mejor día con día.

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán y a todos los Profesores que ahí laboran quienes formaron parte de una u otra forma en mí Profesión.

Al apoyo financiero otorgado por P A P I I T IN 209 906-2.

Al Doctor Jorge Luis Tórtora Pérez: quién estuvo pendiente de que el trabajo no se detuviera, así como sus atinadas opiniones en los momentos más difíciles que como estudiante llega uno a sentir, ya que en el transcurso de la carrera se dio el momento de dejar el difícil camino emprendido y él sin saberlo hacia sus comentarios que me hacían sentir que todavía valía la pena el esfuerzo y que debería continuar. De no haber sido así no se qué hubiera pasado.

Al Doctor Maximino Huerta Bravo: quién tuvo la paciencia para explicarme lo que debería ser obvio y así poder entender mejor los conceptos necesarios de nuestro trabajo incluyendo principalmente datos estadísticos.

Al Doctor René Rosiles Martínez: quién también me asesoró incondicionalmente en el desarrollo y término de este trabajo.

A la Doctora Raquel López Arellano quién también me asesoró incondicionalmente en el desarrollo total de este Trabajo de investigación.

Al personal que estuvo atento en sus respectivos Laboratorios como los de Juriquilla, Querétaro; F.E.S.-Cuautitlán campo I y F.E.S- Cuautitlán campo IV U.N.A.M.

Como no agradecer a todos los compañeros alumnos que se vieron involucrados en este trabajo.

# Índice de contenido

<i>Dedicatoria</i> .....	2
<i>Agradecimientos</i> .....	3
<i>Índice de contenido</i> .....	4
<i>Índice de cuadros</i> .....	6
<i>Índice de gráficas</i> .....	7
<i>Abstract</i> .....	8
<i>Resumen</i> .....	9
<i>Introducción</i> .....	11
<i>Generalidades</i> .....	11
<i>Selenio</i> .....	11
<i>Selenio inespecífico contenido en proteínas</i> .....	13
<i>Suelos seleníferos no tóxicos</i> .....	14
<i>Suelos selenodeficientes</i> .....	14
<i>Se en plantas</i> .....	16
<i>Se en animales</i> .....	17
<i>Deficiencia de Se en México</i> .....	18
<i>Metabolismo de sales de Se inorgánicas</i> .....	19
<i>Absorción</i> .....	19
<i>Distribución y retención en tejidos</i> .....	20
<i>Excreción</i> .....	21
<i>Fuentes de Se</i> .....	21
<i>Complementación parenteral</i> .....	21
<i>Interrelaciones</i> .....	22
<i>Yodo</i> .....	23

<i>Glándula tiroides</i> .....	24
<i>Mecanismo de acción</i> .....	24
<i>Justificación</i> .....	25
<i>Hipótesis</i> .....	25
<i>Objetivo general</i> .....	25
<i>Objetivos particulares</i> .....	25
<i>Material y métodos</i> .....	26
<i>Plan experimental</i> .....	26
<i>Variables de respuesta medidas</i> .....	27
<i>Tratamientos de las muestras</i> .....	29
<i>Métodos Estadísticos</i> .....	32
<i>Resultados</i> .....	34
<i>Cantidades de Se en plasma en los primeros 6 días</i> .....	34
<i>Cantidades de Se en plasma en la primera y segunda aplicación</i> .....	35
<i>Cantidades de Se en sangre completa en la primera y segunda aplicación</i> .....	37
<i>Resultados histológicos</i> .....	41
<i>Relación Se en plasma y Se en sangre</i> .....	42
<i>Incremento neto de Se en plasma</i> .....	43
<i>Discusión</i> .....	44
<i>Conclusiones</i> .....	48
<i>Bibliografía</i> .....	49

## Índice de cuadros

<i>Cuadro 1: Distribución de las selenoproteínas en los tejidos y cantidad de residuos de selenocisteína en cada uno de ellas.....</i>	<i>16</i>
<i>Cuadro 2: Cantidades de Se en suero sanguíneo (ng/ml) en diferentes especies animales según el laboratorio de diagnóstico de la Universidad de Michigan. USA.....</i>	<i>18</i>
<i>Cuadro 3: Ingredientes de cada dieta y composición química de cada una.....</i>	<i>28</i>
<i>Cuadro 4: Requerimientos ( R ) para ovinos de 12.75 kg promedio, Dieta 1 (D1); 17.40 kg, Dieta 2 (D2) y 27.15 kg Dieta 3 (D3).....</i>	<i>28</i>
<i>Cuadro 5: Requerimientos ( R ) de macro y microminerales para ovinos de 12.75 kg promedio (D1), 17.40 kg (D2) y 27.15 kg (D3) para una ganancia de 250 g/d, los datos de la dieta son valores estimados en función de tablas.....</i>	<i>29</i>
<i>Cuadro 6: Características que conformaron a los diferentes grupos de corderos complementados.....</i>	<i>30</i>
<i>Cuadro 7: Niveles de significancia de los factores considerados en los primeros 6 días.....</i>	<i>34</i>
<i>Cuadro 8: Niveles de significancia de los factores considerados en la primera y segunda aplicación de Se en plasma.....</i>	<i>36</i>
<i>Cuadro 9: Niveles de significancia de los factores considerados en la primera y segunda aplicación de Se en sangre completa.....</i>	<i>37</i>
<i>Cuadro 10: relación entre Se plasmático y ganancia de peso en cada una de las sales aplicadas incluyendo al control.....</i>	<i>38</i>
<i>Cuadro 11: Medias de cuadrados mínimos para peso vivo, ganancia diaria de peso (GDP), Se tisular y concentración plasmática de T 3 en los diferentes grupos experimentales (<math>p &lt; 0.05</math>).....</i>	<i>41</i>
<i>Cuadro 12: Niveles de significancia para incrementos netos de Se en plasma sanguíneo.....</i>	<i>43</i>
<i>Cuadro 13: Incrementos netos de Se en plasma por efecto de la aplicación de Se de 0 a 81 y 81 a 123 días del experimento en relación con el control.....</i>	<i>44</i>

## Índice de gráficas

<i>Gráfica 1: Modelos estadísticos empleados.....</i>	<i>31</i>
<i>Gráfica 2: Cantidades de Se en plasma en los primeros 6 días, considerando el muestreo inicial (día 0) previo a los tratamientos como control sin tratamiento.....</i>	<i>35</i>
<i>Gráfica 3: Cantidades de (Se) en plasma de corderos suplementados durante el periodo experimental.....</i>	<i>36</i>
<i>Gráfica 4: Concentraciones de (Se) en sangre completa de corderos durante el periodo experimental.....</i>	<i>37</i>
<i>Gráfica 5: Relación de las cantidades de Se plasmáticas con la ganancia de peso en corderos complementados con <math>K_2SeO_4</math>.....</i>	<i>38</i>
<i>Gráfica 6: Relación de las cantidades de Se plasmático con la ganancia de peso en corderos complementados con <math>Na_2SeO_3</math>.....</i>	<i>39</i>
<i>Gráfica 7: Relación de las cantidades de Se plasmáticas con la ganancia de peso en corderos complementados con <math>BaSeO_4</math>.....</i>	<i>39</i>
<i>Gráfica 8: Relación de las cantidades de Se plasmáticas con la ganancia de peso en corderos no complementados.....</i>	<i>40</i>
<i>Gráfica 9: relación de Se en sangre/ Se en plasma.....</i>	<i>43</i>



## Abstract

### “Selenium Supplementation in weaner Lambs”.

Selenium (Se) is unevenly distributed on the Earth's crust with differences between regions around the world. Diverse forms of supplementation had been suggested. The present research addresses the effects of subcutaneous administration of  $K_2SeO_4$ ,  $Na_2SeO_3$  and  $BaSeO_4$  in weaner lambs on tissues (thyroid, liver and kidney), whole blood, and plasma Se concentrations. In addition  $T_3$  thyroid hormone, weight gain data were also examined.

Twenty-four, F1 Pelibuey-Katahdin weaner lambs were allocated in four groups, each group was homogenized based on sex, weight and twin-born-lambs. Group (A) was used as a control; while supplemented animals were distributed in groups: B)  $K_2SeO_4$  (Versel), C)  $Na_2SeO_3$  and D)  $BaSeO_4$ . Selenium dosage was 0.1 mg/kg live weight (LW), every Se solution was adjusted to 1.5 mg/ml, all supplemented animals were treated with two dosages at days 0 and 8. The experiment lasted 123 days when animals were sent to slaughter. Plasma samples were collected during the first 6 days, followed by weekly collections of whole blood, plasma and sera from all animals, for the duration of the experiment. At slaughter thyroid glands, liver and kidney samples were obtained to determine Se and  $T_3$  hormone concentration from each animal. Heart and skeletal muscle samples were collected for routine H&E histopathology.

The Se concentrations in plasma, whole blood, liver, kidney, thyroid and lamb feeding were determined by atomic absorption spectrophotometry with hydride generation. Serum thyroid  $T_3$  was measured by a radioimmuno assay.

Plasma Se concentrations increased during the first 6 days in animals supplemented with  $Na_2SeO_3$  ( $p < 0.0001$ ) and  $K_2SeO_4$  ( $p < 0.05$ ) and no change was observed for  $BaSeO_4$ . High Se concentrations were found in the used diets. Three different diets were used during the experiment, in two of those Se concentrations were 0.77 and 0.66  $\mu\text{g/g}$  which is almost the double of the lamb requirement and a third one almost triple (1.9  $\mu\text{g/g}$ ). Regardless of the Se concentration in the feed diets differences were observed within the different treated groups. Plasma and blood Se concentration for  $K_2SeO_4$  and  $Na_2SeO_3$  raised at day 11 post treatment (PT), while  $BaSeO_4$  increased on days 11, 46, 67 and 102 ( $p < 0.05$ ). Whole blood Se levels increased on day 25 ( $K_2SeO_4$ ); days 39 and 46 ( $Na_2SeO_3$ ) and days 39, 67 and 88 for  $BaSeO_4$  ( $p < 0.0001$ ). No significant differences were observed in liver, kidney or thyroid gland Se concentrations, nor the thyroid  $T_3$  hormone levels with respect to the control group ( $p > 0.05$ ). Muscular dystrophy lesions suggestive of Se deficiency were observed by histopathology. No differences on weight gain and thyroid  $T_3$  hormone levels were observed between experimental groups. Results show that requirements and Se intoxication risk should be reevaluated; the research gives evidence that the animals could maintain Se homeostasis, even in the case of high parenteral treatment with Se and a high Se diet.

## Resumen

### “Suplementación de selenio en corderos destetados”

El selenio (Se) es deficiente en varias partes del mundo. Los suelos volcánicos de México exacerban el problema y se requiere complementación. Las formas de complementación siguen siendo discutidas, en este trabajo se evaluó el efecto de la administración de  $K_2SeO_4$ ,  $Na_2SeO_3$  y  $BaSeO_4$  por vía subcutánea en la concentración de Se en plasma, sangre completa, tiroides, hígado y riñón. Así como la concentración de la hormona tiroidea  $T_3$  y la ganancia de peso, en corderos destetados.

Se emplearon 24 corderos F1 Pelibuey-Katahdin, divididos en cuatro grupos de 6 corderos cada uno homogenizados de acuerdo al sexo, peso y parto gemelar. El grupo (A) se usó como control, al (B) se le aplicó  $K_2SeO_4$  (Versel), al (C)  $Na_2SeO_3$  y al (D)  $BaSeO_4$ . Todas las soluciones con concentraciones de 1.5 mg de Se/ml a dosis de 0.1 mg/kg de peso vivo (PV) en dos ocasiones en los días 0 y 81 del ensayo que duró 123 días. Se tomaron muestras de plasma durante los primeros 6 días, después muestras semanales de plasma, suero y sangre completa durante los 123 días a todos los grupos. Al sacrificio se obtuvieron muestras de tiroides, hígado y riñón para medir las cantidades de Se y de tiroides, músculo cardíaco y esquelético para observación histológica.

En las muestras de plasma, sangre completa, hígado, riñón, tiroides y alimento, se determinó Se por espectrofotometría de absorción atómica con generador de hidruros. En las de suero se determinaron las cantidades de  $T_3$  por radioinmunoanálisis.

En los primeros 6 días se elevó la cantidad de Se plasmático en los ovinos tratados con  $Na_2SeO_3$  ( $p < 0.0001$ ), y con  $K_2SeO_4$  ( $p < 0.05$ ) el  $BaSeO_4$  no ocasionó en este periodo modificaciones en las concentraciones de Se.

Las dietas proporcionadas resultaron con altas cantidades de Se, de las tres dietas empleadas, dos tenían algo más del doble del requerimiento de Se 0.77 y 0.66  $\mu\text{g/g}$  y la otra presentó cantidades seis veces superiores al requerimiento 1.9  $\mu\text{g/g}$ . A pesar de esto se observó respuesta, con elevación de Se en plasma y sangre en algunos días postratamiento (PT). El  $K_2SeO_4$ , y el  $Na_2SeO_3$  incrementaron las cantidades de Se plasmático el día 11 (PT), el  $BaSeO_4$  las incrementó significativamente en los días 11, 46, 67 y 102 ( $p < 0.05$ ).

Las cantidades de Se en sangre completa en los ovinos tratados con  $K_2SeO_4$  aumentaron en el día 25, con  $Na_2SeO_3$  los días 39 y 46, y con  $BaSeO_4$  los días 39, 67 y 88 ( $p < 0.0001$ ). No se observaron cambios significativos en las concentraciones de Se en hígado, riñón y tiroides ni en las cantidades de  $T_3$  en relación al control ( $p > 0.05$ ). El examen histológico demostró lesiones sugestivas de distrofia muscular por deficiencia de Se. La ganancia de peso y las concentraciones de  $T_3$  en los diferentes grupos de animales no fueron influidos por los tratamientos.

Los resultados obtenidos indican que los requerimientos de Se y los riesgos de intoxicación deben ser revalorados, los animales demostraron capacidad para realizar la homeostasis del elemento pese a las altas cantidades de Se en la dieta a lo que se sumó la aplicación subcutánea.

# Introducción

## Generalidades

Los animales necesitan numerosos elementos entre ellos minerales, en su nutrición. Las enzimas y proteínas utilizan ínfimas cantidades de minerales estructurales y alrededor del 40% de todas las proteínas contienen algún metal, los más frecuentes son: hierro, cobre, molibdeno, zinc, manganeso, cobalto, selenio, fósforo, sodio, cloro, yodo y potasio (Hill *et al.*, 2004).

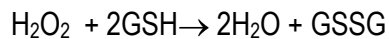
La producción, reproducción, inmunidad y sobrevivencia de los pequeños rumiantes dependen de que los minerales en su dieta estén dentro de los rangos recomendados. Hay 14 elementos que son esenciales y deben ser adicionados a la dieta (macrominerales y microminerales). Los macrominerales calcio, fósforo, sodio, cloro, potasio, magnesio y azufre. Los microminerales cobalto, cobre, yodo, hierro, manganeso, selenio y zinc. La principal fuente de minerales son los alimentos, sin embargo bajo ciertas circunstancias, el agua puede contribuir en cantidades significativas en algunos minerales como el sodio, cloro, magnesio, azufre, yodo, hierro y manganeso. En general los forrajes son fuentes ricas de potasio y hierro, deficientes en sodio y tienen una concentración variable del resto de los minerales. Los cereales son fuentes ricas de fósforo y pobres en calcio, sodio y probablemente hierro, potasio, cobre, zinc, manganeso, yodo, y cobalto. Las leguminosas son invariablemente más ricas en todos los minerales, excepto manganeso, que los forrajes o cereales. La concentración de minerales depende del pH y fertilidad del suelo, la especie del forraje, estado de madurez, estación, irrigación y presión atmosférica. Los suelos ácidos (pH < 6.0) pueden limitar la absorción del calcio, fósforo, potasio, magnesio, azufre y selenio por la planta, sin embargo pueden incrementar la absorción de zinc, cobre, hierro, manganeso y boro. Un exceso de molibdeno y selenio y la deficiencia de hierro, cobre, zinc, boro y manganeso pueden ocurrir en animales alimentados con forrajes que crecieron en suelos alcalinos. Los suelos arenosos son pobres en nutrientes por su poca materia orgánica y retención de agua. Algunas especies de *Astragalus* crecen en suelos seleníferos y llegan a contener más de 5000 mg de Se kg<sup>-1</sup> de materia seca. Cuando el forraje madura, su contenido en proteínas y minerales declina. La interacción puede ocurrir en la relación suelo-planta-animal durante la absorción, transporte, fuera de la célula, intracelular o en los sitios de almacenamiento o de excreción. Existe una demanda especial y temporal en cada evento de la vida como la lactación, crecimiento, crecimiento estacional de lana y pelo (NRC, 2007).

## Selenio

El Se es un no metal que se encuentra en la serie del oxígeno y tiene tres estados de oxidación (-2, +4 y +6), el elemento puede sustituir al azufre y ser constituyente de aminoácidos que forman proteínas (Burk y Levander, 1999). El elemento se estudió por primera vez alrededor de 1930, posteriormente se observó que las vacas que consumían plantas que crecían en suelos con altas cantidades de Se sufrían la denominada enfermedad del álcali. La deficiencia de Se en ovinos, comenzó a estudiarse en 1957 y se estableció que el Se era un micronutriente esencial.

En 1973 se descubrió su función bioquímica, como componente de la enzima glutatión peroxidasa (GSHPx) (Burk y Levander, 1999). Científicos chinos demostraron que niños que vivían en áreas selenodeficientes sufrían una cardiomiopatía conocida como enfermedad de Keshan, los síntomas de esta enfermedad revertían cuando se le agregaba Se a la dieta (Burk y Levander, 1999).

Aproximadamente 30% del Se está contenido en selenoproteínas, casi todas ellas con actividad enzimática, en el hígado, 15% en riñón, 30% en músculo y 10% en el plasma. Varias enzimas contienen Se, la primera descubierta fue la GSHPx (Arthur *et al.*, 1996) y la tioredoxin reductasa (Howie *et al.*, 1998), las cuales están involucradas en controlar las altas concentraciones de oxígeno reactivo derivado de distintos procesos metabólicos. Estos compuestos están en bajas concentraciones en las células del sistema inmune, pero si se producen en exceso son altamente tóxicos, el papel del Se en la GSHPx citosólica fue estudiado por primera vez en 1973. Durante el estrés, infecciones y el daño de tejidos, las selenoenzimas pueden proteger contra la lesión por radicales libres, en particular peróxido de hidrógeno. Estas enzimas catalizan la eliminación del peróxido de hidrógeno, oxidando el glutatión de acuerdo con la siguiente reacción:



Donde GSH es glutatión y GSSG es su forma oxidada. Existen 6 formas de GSHPx; que difieren en su distribución en los tejidos y en su sensibilidad a la carencia de Se (Arthur *et al.*, 1996; Behne y Kyriakopoulos, 2001; NRC, 2007). La actividad de la GSHPx de hígado y plasma, cae rápidamente en la deficiencia temprana de Se. En contraste la forma de GSHPx asociada específicamente con fosfolípidos de membranas es preservada en la deficiencia de Se y se cree que tiene una importante función metabólica en la síntesis de prostaglandinas (Mairrino *et al.*, 1991).

La expresión de selenoproteínas ocurre con una estricta jerarquía cuando la fuente de Se es limitada, en esta jerarquía el cerebro es seguido de la médula espinal, glándula pituitaria, tiroides, ovario, adrenales, corazón, músculo e hígado (Behne y Kyriakopoulos, 2001). El tejido endócrino está bien adaptado para mantener la expresión de selenoproteínas en deficiencia de Se, conservando la expresión de las deiodinasas, contra la glutatión peroxidasa (GPX)1, la cual se pierde rápidamente (Behne *et al.*, 1988; Bermano *et al.*, 1995; Bermano *et al.*, 1996; Crosley *et al.*, 2003). El stress oxidativo induce tioredoxina reductasa (TR) 1 y GPX (Sun *et al.*, 1999) y los isotiocianatos, inducen TR 1 (Zhang *et al.*, 2003).

El contenido de Se en los alimentos varía ampliamente entre regiones del mundo. Las plantas adquieren el Se del suelo y por lo tanto varía su contenido dependiendo de la región donde crezcan (Groff *et al.*, 1995). Frutas y vegetales crecen sin depender del Se y en consecuencia tienen baja cantidad de este mineral. Mientras algunos alimentos son conocidos por contener altas cantidades de Se. En general, los productos de origen animal, especialmente las carnes, tienen más Se que las plantas (Burk y Levander, 1999; Groff *et al.*, 1995). Una práctica común en lugares donde el suelo es pobre en Se, es la adición de selenito de sodio a los alimentos de los

animales. Los mariscos, excepto algunos pescados, son una buena fuente de Se (Groff *et al.*, 1995). Parece ser que las fuentes de Se de origen animal son más altas que las de origen vegetal (Groff *et al.*, 1995).

Las selenoproteínas son de importancia en las actividades de regulación metabólica y se ha demostrado que en todos los casos el Se se incorpora a las proteínas como selenocisteína (Beckett y Arthur, 2005; Köhrle *et al.*, 2007) (cuadro 1).

## **Selenio inespecífico contenido en proteínas**

Una parte de selenometionina en la dieta es metabolizada de la misma forma que otros compuestos de Se. Sin embargo un porcentaje es incorporado inespecíficamente en las proteínas en lugar de metionina y por lo tanto se encuentra en altas concentraciones principalmente en las proteínas ricas en metionina presentes en el organismo. La cantidad de Se incorporado inespecíficamente, aumenta con el consumo de selenometionina y con dietas pobres en metionina (Behne y Kyriakopoulos, 2001).

El Se es componente estructural de las llamadas selenoproteínas, agrupadas en 6 glutatión peroxidasa (GPx), 3 deiodinasas, 3 tioredoxin reductasas, selenofosfato sintetasa, selenoproteína P, selenoproteína W (Behne y Kyriakopoulos, 2001; Köhrle *et al.*, 2007; Sunde, 1997).

La función de las peroxidasa es proteger a las células del daño oxidativo y conservar la integridad de la membrana mitocondrial, de glóbulos rojos y células gastrointestinales (Behne y Kyriakopoulos, 2001). Las deiodinasas controlan la disponibilidad de T<sub>3</sub> y su participación sobre el crecimiento, desarrollo, diferenciación y metabolismo de los animales (NRC, 2007). La selenoenzima tioredoxin reductasa contiene 2 grupos de selenocisteína por molécula y son componentes del sistema redox, con una variedad de funciones, entre ellas degradar localmente la excesiva concentración tóxica de peróxidos de hidrógeno, que inducirían muerte celular y atrofia tisular (Mairino *et al.*, 1991). La selenofosfato sintetasa es la enzima requerida para convertir el selenato en selenofosfato, que donará el Se durante la síntesis de selenocisteína. Todas las fuentes de Se necesitan ser transformadas en selenato para su incorporación en la selenoproteína específica como selenocisteína (Behne y Kyriakopoulos, 2001). La selenoproteína P contiene cerca del 50% del Se del plasma y probablemente funciona como transportador de Se y antioxidante. La concentración de la selenoproteína W es la más abundante en el músculo esquelético y cardíaco del borrego (NRC, 2007). Posteriormente se identificó la relación del Se con la actividad tiroidea, al describirse el papel de la peroxidasa tiroidea, otra selenoenzima, fundamental en el proceso de síntesis hormonal (Gärtner *et al.*, 2002; Schomburg *et al.*, 2007).

## **Suelos seleníferos no tóxicos**

La relación suelo, planta y animal es compleja y existen factores que afectan la cantidad de minerales en las plantas y por tanto la cantidad consumida por el rumiante; estos factores son: suelo, condiciones climáticas, madurez de la planta y genética de las plantas (Conrad y Avila, 1976). El Se está presente en el suelo como selenuro, Se elemental, selenito, selenato y Se orgánico (selenocisteína y selenometionina). El selenio oxidado, selenito o selenato, es la forma biológicamente activa y el Se elemental es pobremente absorbido (Sunde, 1997).

Los suelos de Hawaii contienen de 6 a 15 ppm y los suelos de Puerto Rico de 1 a 10 ppm de Se, pero la vegetación no es selenífera. Los suelos seleníferos no tóxicos de Hawaii y Puerto Rico tienen un pH entre 4.5 a 6.5 que con la presencia de hidróxido férrico provocan que el Se no sea disponible para las plantas (Mc-Dowell, 1992). En cuanto a los óxidos, hidróxidos y óxido-hidróxidos, los hay de aluminio, hierro, silicio, titanio y manganeso. El comportamiento del Se en los suelos podría estar afectado por los óxidos de manganeso, los cuales tienen mayores cargas negativas superficiales que los óxidos de aluminio o hierro (Saeki *et al.*, 1995). Los óxidos de manganeso adsorben el selenito de manera uniforme dada la dominancia de cargas superficiales negativas a un pH < 4. Mientras los óxidos de aluminio y de hierro fijan el selenito fuertemente, los óxidos de manganeso y titanio lo liberan fácilmente a la fase líquida, con otros aniones como los fosfatos (Saeki y Matsumoto, 1994).

## **Suelos selenodeficientes**

Los suelos volcánicos son bajos en Se. Muchos de los suelos carentes de Se en E.U. contienen menos de 0.5 ppm (NRC, 2007). La deficiencia en el elemento ocurre cuando los suelos son pobres en Se ó contienen cantidades elevadas de otros minerales que compiten su utilización por las plantas. Se consideran cantidades insuficientes en el suelo < 0.5 mg/kg (Camps, 2001; Pugh, 2002). Como es de esperar se han establecido claras correlaciones entre la presencia de Se en el suelo, plantas y los tejidos animales (Abd Elghany *et al.*, 2008; Ramirez *et al.*, 2001). En suelos con cantidades elevadas de Se, la presencia de otros minerales: calcio, azufre, cobre y arsénico, pueden interferir su incorporación por la planta y la presencia en la dieta de estos mismos elementos o de grasas poliinsaturadas y nitratos, reducen su absorción en el intestino delgado (Pugh, 2002).

Cuadro 1: Distribución de las selenoproteínas en los tejidos y cantidad de residuos de selenocisteína en cada uno de ellas

Proteínas	Distribución en tejidos	en R	Proteínas	Distribución en tejidos	en R
GSHPx Fosfolípidos hidroperoxidasa	Todos y tiroides	1	Iodotironina deiodinasa 3	Tejido graso pardo, S.N.C. y placenta	1
GSHPx citosólica	Todos y tiroides	1	Selenoproteína W	Músculo	1
GSHPx Gastrointestinal	Tracto gastrointestinal	1	Tioredoxin reductasa	Todos y tiroides	1 ó 2
GSHPx Extracelular	Plasma y tiroides	1	Selenoproteína de la cápsula espermática	Cola espermatozoide	3
Iodotironina deiodinasa 1	Hígado tiroides	riñón 1	Selenoproteína P	Plasma	10
Iodotironina deiodinasa 2	(S.N.C.) y pituitaria	1			

R= Cantidad de residuos de selenocisteína contenidos en las selenoproteínas, GSHPx= Glutación peroxidasa.  
(Arthur *et al.*, 1996)

## Se en plantas

Los forrajes son ricos en potasio y hierro pero bajos en sodio y tienen concentraciones distintas en el resto de los minerales. Los cereales son ricos en fósforo, pero bajos en Ca, Na, Fe, K, Cu, Zn, Mn, I y Co, sin embargo también dependen del pH del suelo, fertilidad, especie del forraje, estado de maduración, clima y agua. Un suelo con pH < 6.0 limita la absorción de P, K, S, Ca, Mg y Se. Pero aumenta la absorción de Fe, Mn, B, Cu y Zinc por la planta. Por lo tanto exceso de Mo y Se y deficiencia en Hierro, Cu, Zn, B y Mn pueden ser encontrados en animales alimentados con forrajes cultivados en suelos alcalinos (NRC, 2007).

Los análogos de Se en aminoácidos corresponden a los que contienen azufre, la sustitución es posible por la similitud química entre Se y azufre, estas analogías hacen que el Se se incorpore a las proteínas de las plantas (Groff *et al.*, 1995).



Los vegetales pueden o no acumular Se. Cuando no lo hacen, se denominan plantas no acumuladoras. Cuando acumulan Se, son denominadas plantas acumuladoras o indicatoras, dado que permiten identificar los suelos seleníferos (Moxon y Olson, 1974).

Las plantas se pueden clasificar en tres grupos, de acuerdo a la utilización del Se:

Las plantas indicatoras: necesitan acumular Se para su crecimiento, corresponden a este grupo, especies de los géneros *Astragalus*, *Stanleya*, *Oonopsis* y *Xilorrhiza* (Moxon y Olson, 1974; Sunde, 1997). Una gran proporción del mineral se encuentra como selenocistationina y metilselenocisteína (Sunde, 1997)

Las plantas facultativas: acumulan Se, pero pueden vivir en suelos con Se o sin él, los géneros conocidos son: *Aster spp*, *Atriplex spp*, *Castilleja spp*, *Gravia spp*, *Grindelia spp*, *Comadra pallida*, *Penstemo spp*, *Sieranthus spp* (Moxon y Olson, 1974).

En las plantas no acumuladoras, una gran proporción de este mineral se encuentra en las proteínas como selenometionina (Butler y Peterson, 1961; Sunde, 1997). No todo el Se que es absorbido queda en la planta, ya que los vegetales pueden, a lo largo de su crecimiento, perder una parte del mismo por volatilización bajo la forma de selenatos.

En el forraje, valores < 90 ng/ g de Se se consideran como deficientes, considerando que lo adecuado es de 100 ng/g. El Se en la planta, es metabolizado por las hojas y almacenado en las raíces. La distribución de Se es decreciente: de raíces, tallos, hojas, flores y frutas (Minson, 1990).

## **Se en animales**

Hasta el momento no existe acuerdo entre los distintos autores en lo que respecta a los valores que se pueden considerar normales. Para; Blood y Radostits, 1989; Hidioglou y Proulx, 1985; McDowell *et al.*, 1990; 30 µg/l (3µg/100 ml) en suero sanguíneo de vacas, es considerado el límite por debajo del cual existiría deficiencia del mineral. Para Smith *et al.*, 1988 este límite ascendería a 70 µg/l (7 µg/100 ml) en sangre completa, este valor sería de 200 µg/l (20µg/100ml). En ovinos se refieren cantidades de Se plasmático a diferentes edades en comparación con otras especies (cuadro 2).

También existe discrepancia respecto de las concentraciones mínimas de Se en hígado: 200 µg/kg de M.S. (Hidioglou y Proulx, 1985; McDowell *et al.*, 1990) 300 µg/kg (Van Saun, 1990). Para Gerloff, 1992 y Stowe y Herdt, 1992, el valor normal de Se en hígado varía de 1200 a 2000 µg/kg.

Cuadro 2: Cantidades de Se en suero sanguíneo (ng/ml) en diferentes especies animales según el laboratorio de diagnóstico de la Universidad de Michigan. USA.

EDAD, DIAS	BOVINOS	EQUINOS	CERDOS	OVINOS
< 1	50-70	70-90	70-90	50-80
1-9	50-70	70-90	70-120	60-90
10-29	55-75	80-100	70-120	70-100
30-70	60-80	90-110	100-160	80-110
71-180	60-80	90-110	140-190	80-110
181-300	60-80	90-110	180-220	80-110
301-700	65-90	100-130	180-220	90-120
>700	70-100	130-160	180-220	120-160

(Stowe y Herdt, 1992)

## Deficiencia de Se en México

En México, la enfermedad del músculo blanco fue reportada por primera vez en becerros por Aluja y Adame, 1977. La principal manifestación de la deficiencia de Se es la enfermedad del músculo blanco y esta puede ser congénita o adquirida, los borregos son más susceptibles que los bovinos a la deficiencia de Se. En cabras deficientes, en el Estado de Tlaxcala, de 74 cabritos, 49 murieron por enfermedad del músculo blanco (Ramírez *et al.*, 2001).

## Metabolismo de sales de Se inorgánicas

El azufre y el Se tienen una química muy similar. El bajo potencial de reducción del azufre con respecto al Se hacen que éste último tienda a ser reducido mientras que el azufre tiende a ser oxidado (Sunde, 1997). En la célula el selenato se reduce a selenito y se incorpora por la actividad de la selenofosfato sintetasa al RNA de transferencia de la serina, formando la selenocisteína que se agrega a la cadena polipeptídica de la selenoproteína. El selenuro es utilizado para unirse a proteínas alternativamente, es el sustrato para la selenofosfato sintetasa que media la síntesis de selenoproteínas por una serie de pasos que convierte al Se inorgánico a

la forma orgánica en los tejidos de los mamíferos. La reducción del selenato a selenito ocurre rápidamente y la progenie roja en la médula ósea lo metaboliza usándolo en la síntesis de GSHPx (Sunde, 1997).

## **Absorción**

Como selenito en la dieta el 84% es absorbido y almacenado y el 18% es eliminado en las heces en los 12 días posteriores de la ingestión, el 17% es eliminado en la orina en las primeras 2 horas después de la ingestión. El 76% del Se absorbido se mueve dentro del compartimiento plasmático alcanzando la máxima cantidad 2 horas después de la ingestión y desaparece en 20 minutos. El resto del Se absorbido aparece en el compartimiento plasmático y alcanza el máximo nivel 10 horas después de la ingestión y desaparece en 3 horas, en estos 2 modelos más del 90% del Se pasa por el hígado. En humanos el 58% del Se hepático regresa al aparato digestivo vía bilis y puede ser parcialmente reabsorbido. El Se del hígado es liberado nuevamente al plasma alcanzando la máxima cantidad 13 horas después de la ingestión y desaparece en 12 horas (Sunde, 1997).

Con selenometionina la absorción es del 98% y la retención es más alta, eliminándose en los 12 días siguientes de la ingestión solo 4% del aporte en las heces y el 15% en la orina (Sunde, 1997).

En aquellas partes del mundo donde las cantidades de Se en la dieta natural son bajas, los alimentos del animal deben ser complementados, el selenito de sodio es una opción en este sentido (Groff *et al.*, 1995). Sin embargo el factor limitante en la utilización del Se de la dieta, más que su absorción, es la posibilidad de que el animal convierta la sal a formas biológicamente activas, como GSHPx ó 5'-deodinasa (Contempre *et al.*, 1996). La absorción del Se se realiza principalmente en intestino delgado (duodeno) (Thompson *et al.*, 1981). Para las sales de Se inorgánico, el 90 % del Se absorbido es transportado por una proteína y parece ser que lo que más afectaría la absorción es su forma química (Burk y Levander, 1999) el  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  es más rápidamente absorbido que el  $\text{BaSeO}_4$  (Kuttler *et al.*, 1961).

## **Distribución y retención en tejidos**

Es probable que el Se absorbido sea transportado en el plasma unido a una proteína específica, la proteína P, de igual manera que ocurre en la rata (Himeno *et al.*, 1996). En la sangre, el 80% del Se se encuentra en los glóbulos rojos y el 20 % restante en el plasma unido a las proteínas plasmáticas. En el hígado, en una primera etapa, el Se se encuentra en la fracción soluble que constituiría a la vez el lugar de entrada y el de intercambio metabólico de este mineral; en este estadio el 61% del Se está unido a las proteínas y es transferido al resto de la célula (Mc Connel, 1965).

La distribución del microelemento en el organismo de los ovinos es; en músculo esquelético (33.51%), lana (17.41%), tracto digestivo (10.08%), sangre (8.57%), hueso (7.3%), piel (7.16%), riñones (6.5%), hígado (4.4%), pulmón (2.63%), músculo cardiaco (.99%), bazo (.48%), páncreas (.46%), cerebro (.46%) (Grace y Clark, 1991).

En las ovejas se ha señalado que las mayores concentraciones de Se son en riñón y decrecen en hígado, corazón y páncreas (Combs y Combs, 1986), sin embargo otros trabajos indican que en corderos recién nacidos las mayores cantidades del elemento ocurren en riñón, hígado y corazón (Rock *et al.*, 2001). Por otra parte se ha indicado que las cantidades de Se en hígado, riñón, corazón y músculos se incrementan con los mayores aportes en dieta (Cristaldi *et al.*, 2005). Por lo que los resultados aparentemente contradictorios en ovejas y corderos, pudieron estar influidos por requerimientos de los órganos, movilización del elemento y condiciones de aporte a los animales en diferentes condiciones fisiológicas y de edad, el cordero funciona como monogástrico y utilizaría mejor el Se de la dieta. Un aspecto más interesante en la formación de las selenoproteínas de mamíferos es la existencia de una jerarquía en la expresión de las selenoproteínas, cuando hay una disminución en la concentración de Se en hígado, músculo esquelético y sangre, el cerebro aun contiene un 60% de la concentración encontrada en animales control. En este orden el cerebro es seguido por la médula espinal, glándula pituitaria, tiroides, ovarios, adrenales, corazón, músculo e hígado (Behne y Kyriakopoulos, 2001).

Dentro de los tejidos, la fosfolípido hidroxidroxidasa (PHGPx) es la enzima más sintetizada, mientras que la glutatión peroxidasa celular (c GPx) y la glutatión peroxidasa plasmática (pGPx) fueron las últimas en ser sintetizadas por el animal deficiente, en la jerarquización de procesos de síntesis ya señalada (Behne y Kyriakopoulos, 2001).

## Excreción

Aparentemente, la edad del animal tendría influencia sobre la vía preponderante de excreción, ya que corderos que recibieron 1 ppm de Se radioactivo en la dieta, excretaron entre un 35 y 40 % del mismo por las heces y un 29 a 34 % por orina (Ehlig *et al.*, 1967). Mientras que ovinos adultos consumiendo trébol al que se le incorporó <sup>75</sup>Se, eliminaron el 50 % de la radioactividad por materia fecal y un 1 a 10 % por orina (Peterson y Spedding, 1976). Después de algunas horas de su inyección se encuentra Se en la leche unido tanto a la caseína como a las proteínas del suero (Mc Connel y Roth, 1962). El organismo tiene forma de eliminar el excedente de Se pasando de selenato – selenito - selenuro o de selenometionina o de selenocisteína a selenuro; a partir del selenuro formado a partir de cualquiera de las 2 vías anteriormente mencionadas se forma metil-selenol a dimetil-selenol, el cual es eliminado en pulmones y cuando es convertido a trimetil-selenol se elimina por vía urinaria (Burk y Levander, 1999; Groff *et al.*, 1995)

## Fuentes de Se

La complementación del elemento se puede realizar a través de compuestos orgánicos como selenometionina y selenocisteína, pero son costosas e inadecuadas. Las fuentes de complementación, en sales inorgánicas resultan la mejor alternativa y se realizan por administración parenteral, subcutánea, intramuscular (I.M.), oral directa (sales y cápsulas) y oral indirecta (fertilización de forrajes con Se) (Robles, 2006)

## Complementación parenteral

Las diferentes formas de complementación tienen ventajas y desventajas. En el caso de la administración parenteral resulta buen método para restaurar las concentraciones del elemento cuando es necesario corregir deficiencias agudas, por ejemplo, durante la preñez en donde la demanda de microelementos es mayor. Otra ventaja de la ruta parenteral es que se conoce la cantidad del elemento introducido al animal. El mal uso del elemento cuando no se conoce sus dosis, puede provocar intoxicaciones por exceso (Ramírez, 1995).

El feto y los recién nacidos obtienen Se por vía placentaria y a través del calostro y la leche, en cantidades variables según la condición de la madre. La madre sacrifica su propia condición para mantener el transporte placentario del elemento al feto, en general se observa una reducción de las cantidades plasmáticas de Se en la medida en que progresa la gestación (Abd Elghany *et al.*, 2008; Beckett y Arthur, 2005; Koller *et al.*, 1984). En ovejas de primer parto las concentraciones fetales de Se declinan ligeramente en el último tercio de gestación de 0.29 a 0.20 mg/kg de MS del día 100 al 148 (Abd Elghany *et al.*, 2008; Grace *et al.*, 1986; Langland *et al.*, 1982). En la actualidad se han realizado varios trabajos de investigación en donde de acuerdo a las circunstancias de cada estudio se han empleado diferentes dosis, 0.25 µg Se kg de peso vivo (P.V.) y 0.5 mg Se kg de P.V incrementando la concentración de Se en sangre de corderos, siendo ambas dosis efectivas para prevenir la enfermedad del músculo blanco (Ramírez *et al.*, 2004). En cabras lecheras Se y vitamina E se usaron dosis de: 0.06 mg de Se + 0.81 UI vitamina E / kg de P.V., 0.125 mg de Se + 1.71 UI de vitamina E / kg de P.V., 0.25 mg Se + 3.41 UI de vitamina E / kg de P.V., 0.31 mg de Se + 4.2 UI de vitamina E / kg de P.V. y 0.6 mg de Se + 8.41 UI de vitamina E / kg de P.V. Después de la aplicación, las cantidades de Se en sangre se incrementaron, protegiéndolas de la enfermedad del músculo blanco (Ramírez *et al.*, 2005). El uso de la dosis para ovinos depende de la presentación del producto y de la deficiencia en los animales (Ramírez *et al.*, 2005). Si se inyecta selenito de sodio radioactivo en forma subcutánea en ovinos adultos, se puede observar una acumulación del Se en la corteza renal e hígado, mientras que el músculo retiene bajas cantidades (Andrews *et al.*, 1976; Jacobsson, 1966). En cambio, la administración de Selenometionina o Selenocisteína determina, principalmente, su acumulación pancreática (Jacobsson, 1966). En corderos, el riñón sería el órgano que más concentra Se (Cousins y Cairney, 1961) cuando el consumo dietético de Se es bajo, llegando a

concentraciones más elevadas que el hígado, revirtiéndose esta situación al ser complementados con el mineral (Mc-Dowell, 1992).

## Interrelaciones

Los minerales la mayoría de las veces no pueden considerarse independientes, pero si con una función propia y también pueden interrelacionarse uno con otros. Los mecanismos de antagonismo entre elementos varían con los diferentes pares de combinaciones. Sin embargo el porcentaje de absorción de un elemento afectará a otro. Altas concentraciones de un elemento reducen las concentraciones de otro y por consecuencia la distribución en los diferentes órganos y fluidos del animal (Underwood, 1999). Altas cantidades de azufre en la dieta interfiere con la absorción y utilización de cobre y Se; Las cantidades altas de hierro en forrajes (549 a 990 mg Fe/kg de materia seca) pueden causar deficiencia de cobre en corderos, un metabolismo antagónico existe entre manganeso y hierro. Altas cantidades de manganeso puede interferir con el metabolismo del hierro con reducción de hierro en corazón y plasma (NRC, 2007). Las interrelaciones del Se con otros elementos afectarían su uso. Si la vitamina E es deficiente, la plata es capaz de inducir signos de deficiencia de Se en animales, probablemente a través de la formación de complejos Ag-Se poco absorbibles. (Groff *et al.*, 1995). Aunque este mecanismo no es claro, el hecho es que ambos elementos se unen al grupo sulfhidrilo (Groff *et al.*, 1995). La interacción mineral del Se puede ser sinérgica con vitamina E, Cu, Zn y Mn ya que forman parte de la superóxido Cu-Zn dismutasa (CuZnSOD), de la superóxido Mn dismutasa (MnSOD) y de la glutatión peroxidasa (GSH-Px) donde actúan en forma independiente. La interacción mineral puede ser antagónica con el Fe, Zn, S, Cd, As y Hg (Georgievskii *et al.*, 1982; Mc Dowell, 1992). Altas cantidades de de azufre interfiere con la absorción y utilización del cobre y si mejora el cobre mejora el Se (NRC, 2007). El Se con molibdeno antagonizan y podrán estar en cantidades altas de Se y sin embargo pueden estar deficientes de éste. Las dietas bajas de molibdeno (<1mg/kg MS) incrementa la absorción del cobre y esto puede ocasionar intoxicación por cobre (NRC, 2007). La absorción puede estar limitada por la unión a metalotioneína y puede ser afectado por la presencia de calcio, selenio, cobre y cadmio (NRC, 2007).

## Yodo

La principal función del yodo se relaciona con la síntesis de las hormonas tiroideas, tetrayodotironina (T<sub>4</sub> inactiva) y la triyodotironina (T<sub>3</sub> activa). La activación y desactivación de hormonas tiroideas requiere de selenoenzimas yodotironinadeiodinasas (Behne and Kyriakopoulos, 2001). Las glándulas tiroideas contienen 80 % del yodo del cuerpo. Las hormonas tiroideas controlan la oxidación y la síntesis proteica en todas las células, regulan el desarrollo del feto, el metabolismo basal, la regulación térmica, influyen en la digestión, la función muscular, el sistema inmune y la estacionalidad reproductiva. El yodo es absorbido (80-90%) en el tracto intestinal, permitiendo el reciclaje con el secretado en el abomaso. Dependiendo de las cantidades de yodo en el animal (20-65%) y en la dieta este puede ser incorporado por la

glándula tiroidea, almacenarse en músculo e hígado y una mínima porción mantenerse como yodo libre. El exceso de yodo es excretado por la orina o secretado en la leche. Los requerimientos de yodo en borregos son 0.50 mg l/kg de materia seca (MS) para animales en crecimiento. La deficiencia de yodo se manifiesta clínicamente por un aumento de tamaño de la glándula tiroidea y resulta una deficiente producción de hormonas tiroideas. Una deficiencia de yodo puede afectar el desarrollo del cerebro en recién nacidos y causar nacidos muertos, nacidos débiles, pérdida de pelo en jóvenes, infertilidad, esterilidad y pobre concepción. Los requerimientos se incrementan con el estrés por frío y con la producción de leche. La deficiencia puede ocurrir cuando el yodo no es suficiente durante el desarrollo (áreas deficientes en yodo) o cuando agentes bociógenos interfieren con la actividad de la glándula tiroidea (coles, plantas crucíferas). Otros elementos traza como el Se y el hierro se pueden asociar funcionalmente y generar cuadros tiroideos junto con factores ambientales como el estrés por frío. El principal efecto de la deficiencia de yodo es la mortalidad de corderos que puede ser de 25 - 66%. La toxicidad por yodo es improbable en rumiantes, por el amplio margen entre el requerimiento (0.5 mg/kg MS) y el nivel tolerable (50 mg/kg MS) en sus dietas (NRC, 2007).

## **Glándula tiroidea**

La glándula tiroidea mantiene el óptimo metabolismo en los tejidos para su función normal. Las hormonas tiroideas estimulan el consumo de oxígeno de las células, ayudan a regular el metabolismo de los lípidos y carbohidratos y son necesarias para el crecimiento y maduración normal. La secreción excesiva de hormonas tiroideas ocasiona desgaste corporal, nerviosismo, taquicardia, temblor y producción excesiva de calor. La tiroidea está conformada por múltiples folículos esféricos rodeados por una sola capa de células y llenos de material proteínico de tinción rosa con la eosina, denominado coloide. Cuando la glándula está inactiva, el coloide es abundante, los folículos son grandes y las células que lo cubren son planas. Cuando la glándula está activa, los folículos son pequeños, las células son cúbicas o cilíndricas y el borde del coloide es ondulado y forma numerosas pequeñas "lagunas de absorción". Las hormonas que secreta la tiroidea son la tiroxina  $T_4$  y la triyodotironina  $T_3$ . La  $T_3$  se forma en los tejidos periféricos por la deiodinación de  $T_4$  por enzimas dependientes de Se, la forma inversa de  $T_3$  es inactiva. Estas hormonas son derivados del aminoácido tirosina (Ganong, 2006).

## **Mecanismo de acción**

En la mayoría de sus acciones  $T_3$  actúa con más rapidez y es de 3-5 veces más potente que  $T_4$ . Asociado a la importancia de las selenoenzimas en la función de la glándula, esta contiene mayor cantidad de Se por gramo de tejido que cualquier otro órgano del sistema y recientemente se ha demostrado el incremento de apoptosis en tiroidea de animales con carencia de Se (Beckett y Arthur, 2005). La relación del Se con la actividad tiroidea no solo está asociada a la actividad de la peroxidasa y la reductasa en la síntesis de las hormonas tiroideas, sino también a la actividad

de las deiodinasas tiroideas, también selenoenzimas, que catalizan la activación de  $T_3$  a partir de  $T_4$  (Beckett *et al.*, 1987; Beckett y Arthur, 2005; Combs y Combs, 1986; Holben, 1999).

Las deiodinasas  $D_1$ ,  $D_2$  y  $D_3$  de 29-33 KDa, integradas a las proteínas de la membrana, muestran una secuencia idéntica del 50%, con un residuo de selenocisteína que confiere la alta actividad catalítica a la enzima. Las deiodinasas tienen diferente sustrato específico y de distribución en tejidos (Bianco *et al.*, 2002). La enzima puede catalizar y eliminar el yodo de la posición 5 a 5' de la yodotironina y por eso es que tiene una importante función regulatoria en la activación y desactivación de la hormona tiroidea en todo los tejidos.



## **Justificación**

El Se es deficiente en varias partes del mundo y en México la presencia de suelos volcánicos exacerba el problema en particular en el Altiplano central. El Se es deficiente en el Valle de México encontrándose la enfermedad del músculo blanco en bovinos (Aluja y Adame, 1977), en ovinos y caprinos (Ramírez, 1995). En ovinos es más marcada la deficiencia (NRC, 2007) y por eso en la ovinocultura es complementada en diversas formas: bolos orales, Se orgánico, sales de Se, bolos de liberación prolongada en rumen e inyectables (Robles, 2006). Dado que las formas y las dosis de complementación siguen siendo discutidas, en este trabajo se evaluaron formas inyectables del  $K_2SeO_4$  y  $BaSeO_4$  y  $Na_2SeO_3$  en corderos destetados.

## **Hipótesis**

El complementar con sales inorgánicas de Se a corderos destetados, determinará una mejor ganancia de peso, incrementará las cantidades de Se plasmático y tisular, mejorará las cantidades de hormona  $T_3$  disponibles y se evitarán lesiones en tiroides y músculos cardíaco y esquelético.

## **Objetivo general**

Evaluar el efecto de la administración de  $K_2SeO_4$   $Na_2SeO_3$  y  $BaSeO_4$  por vía subcutánea en las cantidades de Se plasmático, sangre completa, tiroides, hígado y riñón, así como en las cantidades de hormona tiroidea  $T_3$  y la ganancia de peso, en corderos destetados.

## **Objetivos particulares**

- 1.- Evaluar el efecto de la complementación parenteral de Se en sales inorgánicas en las cantidades de Se en plasma, sangre y sus concentraciones finales en tiroides, hígado y riñón.
- 2.- Analizar el efecto de la complementación en la ganancia de peso de los corderos.
- 3.- Evaluar el efecto de la complementación en las cantidades séricas de la hormona tiroidea  $T_3$ .
- 4.- Examinar la posible presencia de lesiones microscópicas en tiroides, músculo cardíaco y esquelético en corderos complementados y controles.
- 5.- Establecer la relación entre las cantidades de Se plasmático y el de sangre completa.

## Material y métodos

El trabajo se realizó en los meses de febrero a julio del 2007 en las instalaciones de la F.E.S.-Cuautitlán campo IV U.N.A.M. Estado de México ubicado a 19° 41' 38.47" N y 99° 11' 25.73" O, a una altura sobre el nivel del mar de 2259 m.

### Plan experimental

Para poder comparar el efecto del  $K_2SeO_4$ ,  $Na_2SeO_3$  y  $BaSeO_4$  en el presente trabajo se utilizó un diseño experimental que permitiera cuantificar las diferencias que se pudieran presentar en la utilización de las 3 sales, en un diseño de un factor (tratamiento) en 4 grupos:

- Grupo (A) se usó como control
- Grupo (B) se le aplicó  $K_2SeO_4$  (Versel)
- Grupo (C) se le aplicó  $Na_2SeO_3$
- Grupo (D) se le aplicó  $BaSeO_4$

Se incluyeron 6 corderos F1 Pelibuey-Katahdin en cada grupo. El peso promedio de los corderos fue de 11 kg con edades entre 60 y 70 días. Los 3 productos utilizados en el experimento tuvieron una concentración de 1.5 mg de Se/ ml y la dosis aplicada de cada producto fue de 0.1 mg de Se/ kg de peso vivo por vía subcutánea. Los productos con  $Na_2SeO_3$   $BaSeO_4$ , fueron elaborados por el laboratorio de ensayos de desarrollo farmacéutico (LEDEFAR) de la F.E.S.Cuautitlán. En el caso del  $K_2SeO_4$  se utilizó un producto comercial (Versel).

Los 24 corderos utilizados en el experimento fueron, hijos de grupo de ovejas: Complementadas con  $Na_2SeO_3$  por vía oral 3 mg/animal una sola vez, 7 semanas antes del parto. Complementadas con  $Na_2SeO_3$  por vía subcutánea 0.1 mg/kg de peso vivo (PV) en la semanas 7 y 3 antes del parto y 1 semana después del parto y las no complementadas y sus corderos mostraron cantidades de selenio plasmático 0.025  $\mu\text{g/g}$  y de 0.022  $\mu\text{g/g}$  respectivamente hasta la cuarta semana del destete, declinando posteriormente a 0.017  $\mu\text{g/g}$  en la semana 8 (Abd Elghany *et al.*, 2008).

Al destetarse se tomaron en cuenta estas características y se distribuyeron los corderos en los grupos experimentales intentando homogenizar por peso, sexo, hermanos gemelares, madres complementadas y de madres no complementadas con Se.

## Variables de respuesta medidas

A cada una de las unidades experimentales se le aplicó 2 veces el producto especificado en cada grupo. Al inicio los grupos B, C y D fueron complementados a una dosis de 0.1 mg/ kg de PV por vía subcutánea; se muestreó sangre diariamente por 6 días para obtener plasma y posteriormente, cada semana, plasma, sangre completa, suero sanguíneo y se pesaron los animales, en los 4 meses que duró el trabajo. Todas las muestras fueron conservadas en refrigeración a -86°C. Las mediciones que se hicieron en cada unidad experimental fueron:

- Se en plasma en los días 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 18, 25, 32, 39, 46, 67, 81, 88, 95, 102, 109, 116 y 123
- Se en sangre total 18, 25, 32, 39, 46, 67, 81, 88, 95, 102, 109, 116 y 123
- T<sub>3</sub> en suero sanguíneo 0, 11, 18, 25, 32, 39, 46, 53, 67, 81, 88, 95, 102, 109, 116 y 123
- Peso de la unidad experimental 0, 11, 18, 25, 32, 39, 46, 53, 67, 81, 88, 95, 102, 109, 116 y 123

Los corderos fueron alimentados con tres dietas en función de su desarrollo en los primeros 18 días del experimento con la dieta 1 (D1), del día 19 al día 60 la dieta 2 (D2) y del día 61 al día 123 con la dieta 3 (D3) se realizó un análisis químico proximal según rutina a cada dieta (cuadro 3).

Al finalizar el trabajo a los 123 días del tratamiento, los animales fueron sacrificados en rastro y se tomaron muestras de miocardio, diafragma y tiroides para examen histológico. Fragmentos de 1cm de espesor se colocaron en formol al 10% para su procesamiento por inclusión y corte en parafina. Las muestras ya incluidas se cortaron a 5 micras de espesor y se colorearon con hematoxilina y eosina (HE), según rutina. Parte de las muestras de hígado riñón y tiroides, se conservaron en congelación para la determinación de Se.

Cuadro 3: Ingredientes de cada dieta y composición química de cada una

Ingredientes	Dieta 1 (%)	Dieta 2 (%)	Dieta 3 (%)
Alfalfa henificada	13	30.61	5
Maíz molido	15	27.55	60
Pasta de soya	36	28.57	23
Zacate de maíz	36	13.27	12
Composición química de las dietas (%)			
Materia seca	100.00	100.00	100.00
Humedad total	7.24	6.83	7.94
Extracto etéreo	3.23	2.72	2.27
Cenizas	8.25	7.89	5.93
Proteína cruda	21.51	23.12	18.61
Contenido de Selenio	0.7744 $\mu\text{g/g}$ de muestra	1.8972 $\mu\text{g/g}$ de muestra	0.6645 $\mu\text{g/g}$ de muestra

Análisis efectuados en el laboratorio de Bromatología de la F.E.S.-Cuautitlán, campo IV. El análisis del Se se realizó con la técnica de espectrofotometría de absorción atómica con generador de hidruros (SpectrAA800) en el laboratorio de Química Analítica de la F.E.S.-Cuautitlán, Campo I U.N.A.M.

Cuadro 4: Requerimientos ( R) para ovinos de 12.75 kg promedio, Dieta 1 (D1); 17.40 kg, Dieta 2 (D2) y 27.15 kg Dieta 3 (D3).

Nutrientes	(D1)		(D2)		(D3)	
	R	A	R	A	R	A
EM (Mcal/día)	3.2	2.5	3.2	2.7	3.2	3.0
PC %	14	<u>22.1</u>	14	<u>21.4</u>	14	<u>17.7</u>
MS (kg/d)	0.674	0.90	0.851	0.88	1.189	0.90

A= Aporte de nutrientes estimados en base a las tablas del NRC en cada una de las dietas. Los números subrayados indican exceso con respecto a las tablas del NRC 2007.

Cuadro 5: Requerimientos ( R ) de macro y microminerales para ovinos de 12.75 kg promedio (D1), 17.40 kg (D2) y 27.15 kg (D3) para una ganancia de 250 g/d, los datos de la dieta son valores estimados en función de tablas.

Macrominerales (%)	Dieta 1		Dieta 2		Dieta 3	
	R	A	R	A	R	A
Ca	0.73	0.369	0.56	0.569	0.39	<u>*0.186</u>
P	0.4517	0.393	0.3538	0.429	0.2584	0.388
Na	0.06	<u>*0.04</u>	0.059	<u>*0.046</u>	0.052	<u>*0.023</u>
Cl	0.052	0.075	0.0466	0.17	0.041	0.056
K	0.44	<u>1.712</u>	0.548	<u>1.794</u>	0.753	<u>1.068</u>
Mg	0.1228	<u>0.25</u>	0.1069	<u>0.25</u>	0.0998	0.18
S	0.18	<u>0.278</u>	0.18	<u>0.255</u>	0.18	<u>0.207</u>
Microminerales;						
(mg/kg MS)						
Co	0.1-0.2	0.11	0.1-0.2	0.14	0.1-0.2	<u>*0.05</u>
Cu	1.08	<u>9.4</u>	1.39	<u>8.3</u>	2.04	<u>6.6</u>
I	0.5	<u>*0.02</u>	0.5	<u>*0.05</u>	0.5	<u>*0.01</u>
Fe	74.15	<u>203</u>	74.80	<u>216</u>	76.16	<u>116</u>
Mn	15.69	<u>39</u>	15.70	<u>33</u>	15.72	<u>21</u>
Se	0.2115	<u>0.77</u>	0.2126	<u>1.9</u>	0.2151	<u>0.66</u>
Zn	20.96	<u>32</u>	21.32	<u>31</u>	22.06	<u>31</u>

A= Aporte de nutrientes estimados en base a las tablas del NRC en cada una de las dietas.

Los números con \* detallan deficiencia y los números en negrillas indican exceso en base a las tablas del NRC 2007.

## Tratamiento de las muestras

Al inicio del proyecto se pesaron los animales de los 4 grupos y antes de aplicar la sal de Se, se tomaron muestras de sangre completa, de la vena yugular en tubos vacutainer de 2.5 ml con anticoagulante (EDTA). La sangre se centrifugó a 4000 g durante 10 minutos y se obtuvo el plasma el cual se usó para medir las cantidades de Se nivel basal. Al mismo tiempo, en otro tubo vacutainer con gel separador, se tomó otra muestra de sangre y después de centrifugarla a 4000 g por 10 minutos, se obtuvo el suero el cual se usó para medir las cantidades de T<sub>3</sub>. Todas las muestras se congelaron a -86 o C. Se tomaron muestras de plasma en los siguientes 6 días consecutivos a la aplicación del Se en sus diferentes formas en esta primera evaluación, el control fue el nivel de Se del día cero, nivel basal, previo al tratamiento, luego se muestreo plasma, sangre completa y suero una vez por semana, hasta finalizar el experimento. En el caso de sangre completa, se inició el muestreo desde el día 18 del ensayo.

Todas las muestras de plasma, sangre completa, hígado, riñón, tiroides y alimento se prepararon para su digestión y posteriormente se les determinó Se con la técnica de espectrofotometría de absorción atómica con generador de hidruros (SpectrAA800) en el laboratorio de Química Analítica de la F.E.S.- Cuautitlán Campo I U.N.A.M. (Abd Elghany, 2007). En las muestras de suero se determinó T<sub>3</sub> por radioinmunoanálisis en el Centro de Neurobiología de la U.N.A.M. en Juriquilla, Querétaro. Las muestras de tiroides, músculo cardíaco y esquelético fueron preparadas para su observación histológica. Los animales se pesaron semanalmente durante todo el experimento.

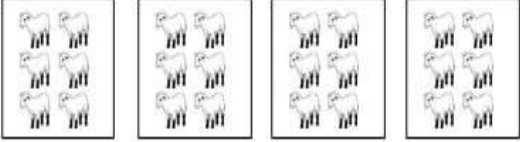


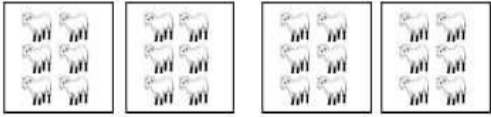

Cuadro 6: Características que conformaron a los diferentes grupos de corderos complementados

	(A) control	(B) K <sub>2</sub> SeO <sub>4</sub>	(C) Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub>	(D) BaSeO <sub>4</sub>
Aretes	152,153,155,171,162,174	151,161,160,172,177	154,157,156,168,176	169,163,165,166,170,173
Sexo	3 (H) y 3 (M)	2 (H) y 3 (M)	2 (H) y 3 (M)	2 (H) y 4 (M)
Peso Kg	11.5±2.7	11±4.1	10.66±3.2	10.7±4
Madres	3(SC) 2(CVO) 1(CVS)	3(SC)1(CVO)1(CVS)	3(SC)1(CVO)1(CVS)	5 (CVS) 1(CVO)
Gemelos	(6)	(3)	(2)	(4)

Madres complementadas con Se por vía oral (CVO), complementadas por vía subcutánea (CVS) y sin complementar (SC)

Al inicio los grupos fueron conformados por 6 corderos cada uno pero hubo dos decesos en el trabajo experimental, quedando dos grupos de 6 corderos y dos de 5 corderos con las características señaladas.

Gráfica 1: Modelos estadísticos empleados

Fase del estudio	Día del estudio	Modelo considerado para el estudio	Grupos de Unidades experimentales (A=Control B=K <sub>2</sub> SeO <sub>4</sub> C=Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub> D=Ba <sub>2</sub> SeO <sub>4</sub> )
0	0		 <p style="text-align: center;"><b>A      B      C      D</b></p>
1	1-6 1ª. Aplicación de dosis	$Y_{ijk} = \mu + T_i + D_k + (T * D)_{ik} + E_{ijk}$	 <p style="text-align: center;"><b>B      C      D</b></p>
2	11-80	$Y_{ijk} = \mu + T_i + S_j + TS_{ij} + S_k + TS_{ik} + SS_{jk} + TSS_{ijk} + PV + E_{ijk}$	 <p style="text-align: center;"><b>A      B      C      D</b></p>
3	81-123 2ª. Aplicación de dosis	$Y_{ijk} = \mu + T_i + S_j + TS_{ij} + S_k + TS_{ik} + SS_{jk} + TSS_{ijk} + PV + E_{ijk}$	 <p style="text-align: center;"><b>A      B      C      D</b></p>
4	123 Sacrificio de las UE	$Y_{ij} = \mu + T_i + E_{ij}$	 <p style="text-align: center;"><b>A      B      C      D</b></p>

## Modelos Estadísticos

El modelo estadístico utilizado para Se en plasma en los primeros 6 días fue el siguiente:

$$Y_{ijk} = \mu + T_i + D_k + (T * D)_{ik} + E_{ijk}$$

En el modelo estadístico se estableció:

$Y_{ijk}$  = Variable de respuesta (Se en plasma) correspondiente al i-ésimo tratamiento, de la j-ésima repetición en el k-ésimo día

$T_i$  = Efecto del i-ésimo tratamiento ( $i = 1 \dots 3$ )

$D_k$  = Efecto del k-ésimo día, ( $k = 0, 1, 2, 4, 5, 6$ )

$(T * D)_{ik}$  = Efecto del i-ésimo tratamiento por k-ésimo día

$E_{ijk}$  = Error experimental

Solo en estos primeros 6 días se tomó como control el día cero sobre los días 1,2,3,4,5 y 6

Los resultados de Se en plasma fueron analizados con el procedimiento Mixed de SAS (SAS Institute 2004).

Se aplicó separadamente en dos fases establecidas por la aplicación de Se del día 0 al día 80 y del 81 al 123 el modelo Proc. GLM de SAS 2004

Para la primera aplicación que abarcó del día 0 hasta el día 80 del experimento tomando de referencia al grupo no complementado (control) quedando: Tratamiento  $i$  = efecto del i-ésimo tratamiento ( $i = 1 \dots 4$ ) y como se muestreo plasma cada semana por 7 semanas quedando semana  $j$  = efecto del j-ésimo semana del experimento ( $j = 0, 1 \dots 7$ ) y de sangre completa por 5 semanas quedando semana  $j$  = efecto del j-ésimo semana del experimento ( $j = 0, 1 \dots 5$ ).

El modelo estadístico es:

$$Y_{ijk} = \mu + T_i + S_j + TS_{ij} + S_k + TS_{ij} + SS_{jk} + TSS_{ijk} + PV + E_{ijk}$$

$Y_{ijk} = \mu + T_i + semana_j + (tratamiento * semana)_{ij} + sexo_k + (tratamiento * sexo)_{ij} + (semana * sexo)_{jk} + (tratamiento * semana * sexo)_{ijk} + peso\ vivo + error_{ijk}$

$Y_{ijk}$  = Variable de respuesta (Se en plasma) correspondiente al i-ésimo tratamiento, de la j-ésima repetición en el k-ésimo semana.

$T_i$  = Efecto del i-ésimo tratamiento ( $i = 1 \dots 4$ )

$S_j$  = Efecto del j-ésimo semana del experimento ( $j = 0, 1 \dots 7$ )

$TS_{ij}$  = Efecto de la interacción del i-ésimo tratamiento por j-ésimo semana

$S_k$  = Sexo



$TS_{ij}$  = Tratamiento \* Sexo

$SS_{jk}$  = Semana \* Sexo

$TSS_{ijk}$  = Tratamiento \*Semana\*Sexo

PV = Peso vivo inicial

$E_{ijk}$  = Error experimental en el i-ésimo tratamiento, j-ésimo semana y k-ésimo cordero.

Para la segunda aplicación que abarco del día 81 del experimento hasta el día 123 del experimento con referencia al grupo no complementado (control) quedando:  $T_i$  = efecto del i-ésimo tratamiento ( $i = 1..4$ ) y como se muestreo plasma y sangre completa cada semana por 6 semanas quedando  $S_j$  = efecto de la j-ésima semana del experimento ( $j = 0, 1..6$ ). Se usó este modelo porque se complemento con Se por segunda vez y además se cambio a la dieta 3.

El modelo estadístico es:

$$Y_{ijk} = \mu + T_i + S_j + TS_{ij} + S_k + TS_{ij} + SS_{jk} + TSS_{ijk} + PV + E_{ijk}$$

$Y_{ijk} = \mu + T_i + semana_j + (tratamiento*semana)_{ij} + sexo_k + (tratamiento*sexo)_{ij} + (semana*sexo)_{jk} + (tratamiento*semana*sexo)_{ijk} + peso\ vivo + error_{ijk}$

$Y_{ijk}$  = Variable de respuesta (Se en plasma) correspondiente al i-ésimo tratamiento, de la j-ésima repetición en el k-ésimo semana.

$T_i$  = Efecto del i-ésimo tratamiento ( $i = 1..4$ )

$S_j$  = Efecto del j-ésimo semana del experimento ( $j = 0, 1..6$ )

$TS_{ij}$  = Efecto de la interacción del i-ésimo tratamiento por j-ésimo semana

$S_k$  = Sexo

$TS_{ij}$  = Tratamiento \* Sexo

$SS_{jk}$  = Semana \* Sexo

$TSS_{ijk}$  = Tratamiento \*Semana\*Sexo

PV = Peso vivo inicial

$E_{ijk}$  = Error experimental en el i-ésimo tratamiento, j-ésimo semana y k-ésimo cordero.

Por último se utilizó este modelo estadístico donde se analizó peso inicial, peso final, ganancia de peso de 0-80 días, 81-123 días y de 0 – 123 días, Se en hígado, riñón y tiroides, cantidades de  $T_3$  inicial en relación con el grupo no complementado (control).

Modelo estadístico:

$$Y_{ij} = \mu + T_i + E_{ij}$$

$Y_{ij}$  = Variable de respuesta (peso vivo, ganancia de peso, Se en tejidos y  $T_3$ ) correspondiente al i-ésimo tratamiento, de la j-ésima repetición en el k-ésimo semana

$T_i$  = Efecto del i-ésimo tratamiento ( $i = 1..4$ )

$E_{ij}$  = Error experimental en el i-ésimo tratamiento, j-ésimo semana

## Resultados

### Cantidades de Se en plasma en los primeros 6 días

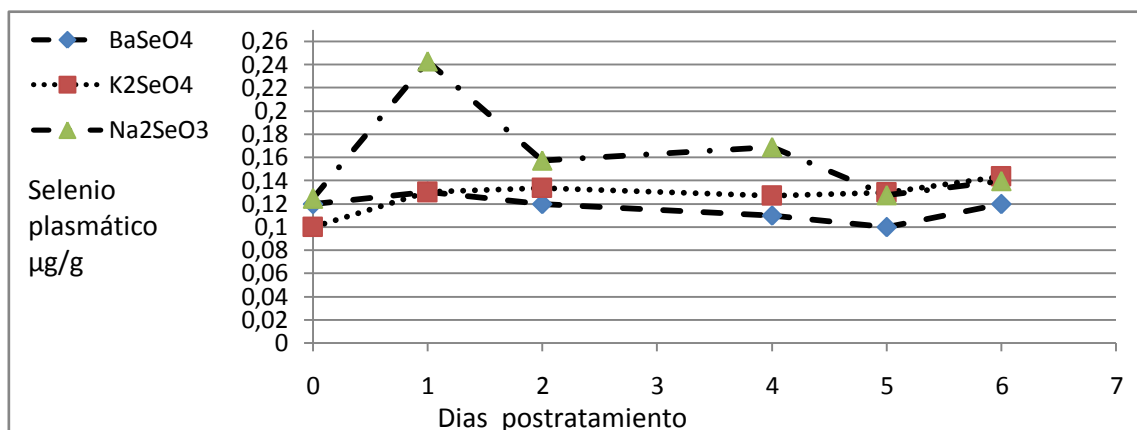
Los efectos de tratamiento y día, y la interacción tratamiento x día fueron significativos ( $P < 0.0001$ ). Comparación del nivel inicial de Se en plasma dentro de cada tratamiento ver los muestreos post-aplicación de Se (Gráfica 2).

Cuadro 7: Niveles de significancia de los factores considerados en los primeros 6 días.

Fuente	Significancia
Tratamiento	<0.0001
Día	<0.0001
Tratamiento * día	<0.0001

Las covariables peso inicial,  $T_3$  inicial y concentración inicial de Se no tuvieron efecto significativo sobre las concentraciones de Se en plasma ( $\mu\text{g/ml}$ ) durante los primeros seis días del experimento. Asimismo, la variable sexo tampoco afectó la respuesta. Por ello, fueron eliminadas del modelo. El análisis de varianza es similar con Proc Mixed y con Proc GLM, se optó por usar un diseño completamente al azar con arreglo factorial 3 x 6, en donde un factor es tratamiento con tres fuentes de Se y el otro factor es el día de muestreo (0, 1, 2, 4, 5, y 6). Se aplicó este modelo considerando como control al día cero para analizar el comportamiento de las cantidades de Se en plasma durante los 6 primeros días.

Gráfica 2: Cantidades de Se en plasma en los primeros 6 días, considerando el muestreo inicial (día 0) previo a los tratamientos como control sin tratamiento.



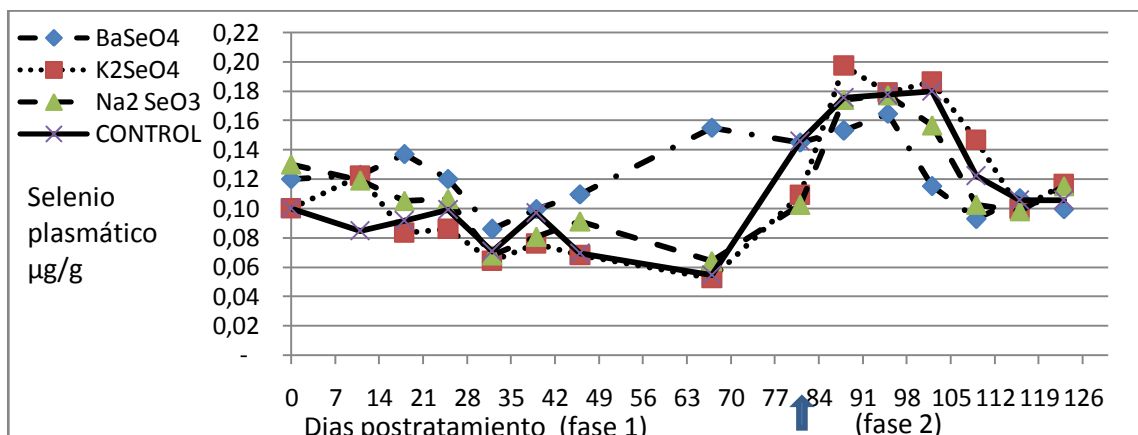
Interacción fuente por día ( $p < 0.01$ )

En la gráfica 2 se puede observar que la aplicación de  $BaSeO_4$  a los corderos no ocasionó modificaciones en las concentraciones de Se en plasma durante los días 1, 2, 4, 5, 6 en relación a la concentración inicial. En cambio, los corderos que recibieron  $K_2SeO_4$  tuvieron concentraciones elevadas de Se durante los días 1, 2, 4, 5, y 6 en comparación con el día cero, los corderos inyectados con  $Na_2SeO_3$  manifestaron un efecto sobresaliente en el día 1 y en menor cantidad en el día 2, 3 y 4 en las concentraciones de Se en plasma, excepto que en los días 5 y 6, las concentraciones no fueron significativamente diferentes del día cero ( $p < 0.05$ ).

### Cantidades de Se en plasma en la primera y segunda aplicación

Los efectos principales de tratamiento y semana, y la interacción tratamiento \* semana y peso vivo inicial fueron significativos en la primera aplicación y no en la segunda en comparación con el control  $p < 0.05$  (cuadro 8). Las comparaciones determinadas se hicieron entre las medias de los tratamientos dentro de la misma semana con la del control.

Gráfica 3: Cantidades de (Se) en plasma de corderos suplementados durante el periodo experimental



(La flecha indica el momento de la segunda aplicación de Se)

Cuadro 8: Niveles de significancia de los factores considerados en la primera y segunda aplicación de Se en plasma

Fuente	Selenio en plasma Pr>F primera aplicación	Selenio en plasma Pr>F segunda aplicación
Tratamiento	<.0001	0.0009
Semana	<.0001	<.0001
Tratamiento * semana	<.0001	0.2801
Tratamiento * sexo	0.4719	0.3803
Semana * sexo	0.2627	0.7482
Tratamiento * semana * sexo	0.8870	0.5644
Peso vivo inicial	<.0001	0.1644

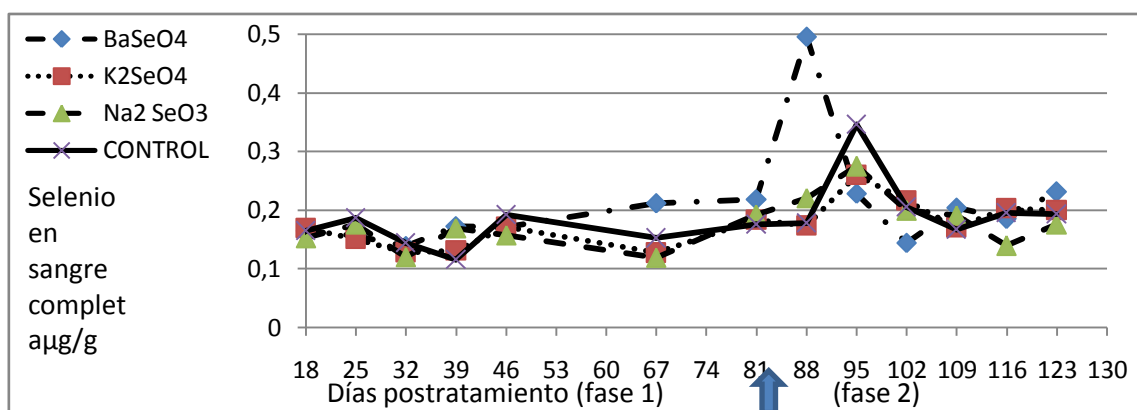
Las cantidades de Se plasmático por la aplicación de  $K_2SeO_4$ , y  $Na_2SeO_3$  mostraron valores significativos en el día 11 y con el  $BaSeO_4$  en los días 11, 46, 67 y 102. En comparación con el grupo control. Las cantidades de Se en plasma en todos los grupos se mantuvieron en cantidades normales a lo largo del experimento, 0.08 µg/g (Stowe y Herdt, 1992) (gráfica 3).

## Cantidades de Se en sangre completa en la primera y segunda aplicación

Los efectos principales de tratamiento y semana, y la interacción tratamiento \* semana y sexo fueron significativos en la primera aplicación y solo semana y la interacción tratamiento\*semana en la segunda en relación con el control ( $p < 0.05$ ) (cuadro 9). Las comparaciones determinadas se hicieron entre las medias de los tratamientos dentro de la misma semana con la del control.

Las cantidades de Se en sangre completa por la aplicación de  $K_2SeO_4$ , mostraron significancia negativa en el día 25, con  $Na_2SeO_3$  en los días 39 y 46 y con  $BaSeO_4$  en los días 39,67 y 88 en comparación con el grupo control (gráfica 4).

Gráfica 4: Concentraciones de (Se) en sangre completa de corderos durante el periodo experimental



(La flecha indica el momento de la segunda aplicación de Se)

Cuadro 9: Niveles de significancia de los factores considerados en la primera y segunda aplicación de Se en sangre completa

Fuente	Selenio en sangre primera aplicación Pr>F	Selenio en sangre segunda aplicación Pr>F
Tratamiento	0.0050	0.4263
Semana	<.0001	0.0305
Tratamiento * semana	0.0001	0.0412
Sexo	0.0074	0.7234
Tratamiento * sexo	0.1243	0.7961
Semana * sexo	0.2294	0.5595
Tratamiento * semana * sexo	0.8068	0.4748
Peso vivo inicial	---	0.4551

La relación entre la cantidad de selenio plasmático con la ganancia de peso se determinó con una prueba de regresión lineal. Considerando a todo el periodo del experimento así como el comportamiento que se dio en cada una de las sales aplicadas. Siendo las cantidades de Se

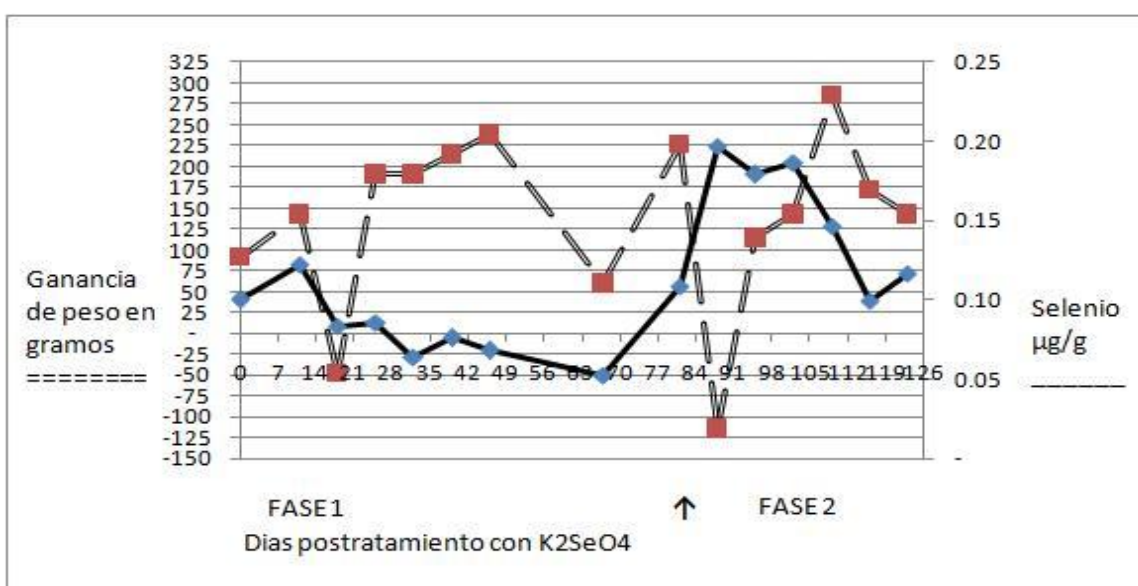
plasmático la variable independiente y la ganancia de peso como variable dependiente. Los resultados obtenidos de las gráficas 5, 6, 7 y 8 se encuentran en el cuadro 10.

Cuadro 10: relación entre Se plasmático y ganancia de peso en cada una de las sales aplicadas incluyendo al control.

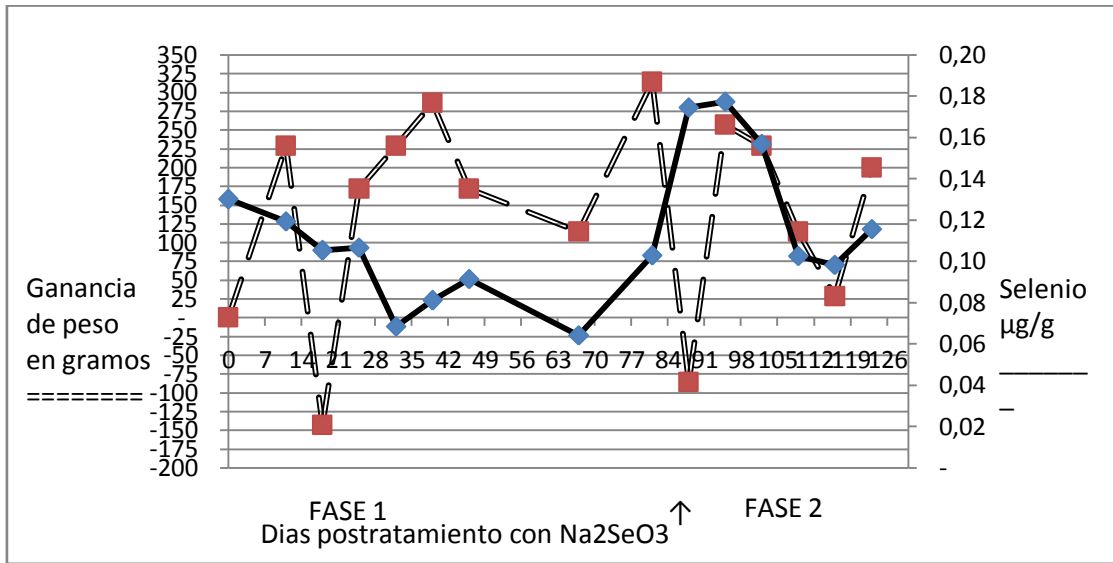
	$K_2SeO_4$	$Na_2SeO_3$	$BaSeO_4$	Control
Coefficiente de correlación múltiple	0.272	0.153	0.2158	0.2431
Coefficiente de determinación $\bar{R}^2$	0.074	0.023	0.046	0.059
$\bar{R}^2$ ajustado	0.003	-0.051	-0.02	-0.013
Error típico	106.45	139.4	87.55	116.4
Valor de p	0.32	0.585	0.4397	0.382

No se dio ninguna relación entre los niveles de Se plasmáticos con la ganancia de peso en ninguno de los grupos suplementados ni el grupo control.

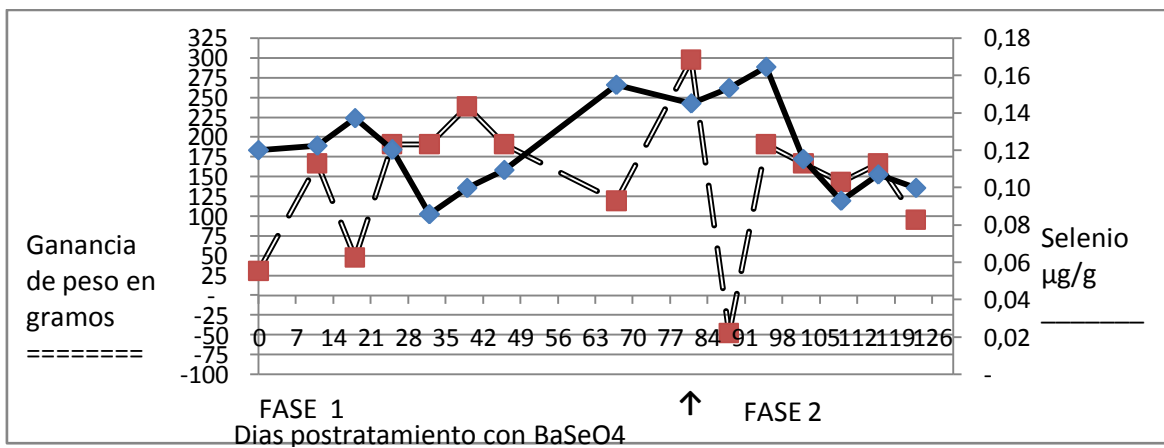
Gráfica 5: Relación de las cantidades de Se plasmáticas con la ganancia de peso en corderos complementados con  $K_2SeO_4$



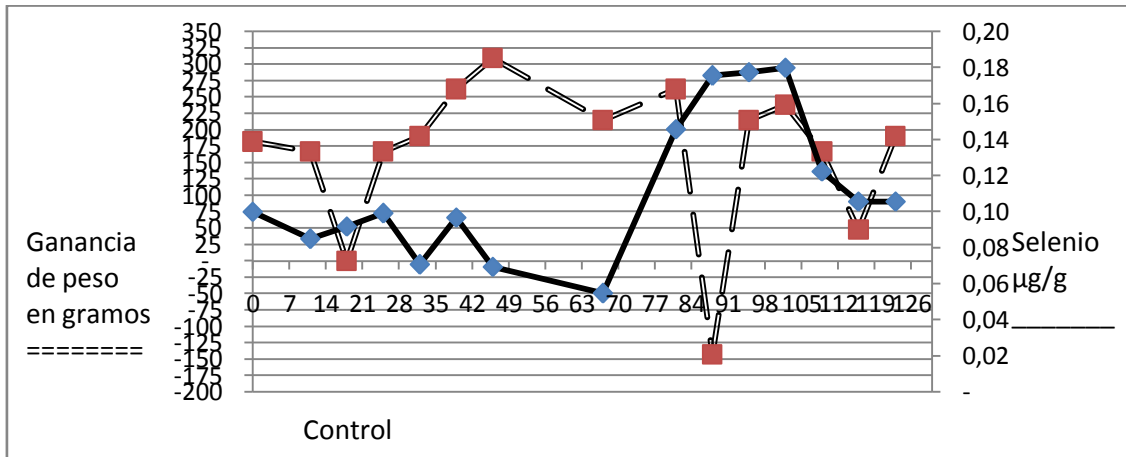
Gráfica 6: Relación de las cantidades de Se plasmático con la ganancia de peso en corderos complementados con  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$



Gráfica 7: Relación de las cantidades de Se plasmáticas con la ganancia de peso en corderos complementados con  $\text{BaSeO}_4$



Gráfica 8: Relación de las cantidades de Se plasmáticas con la ganancia de peso en corderos no complementados.





Cuadro 11: Medias de cuadrados mínimos para peso vivo, ganancia diaria de peso (GDP), Se tisular y concentración plasmática de T<sub>3</sub> en los diferentes grupos experimentales (p<0.05).

	K <sub>2</sub> SeO <sub>4</sub>	Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub>	BaSeO <sub>4</sub>	Control	E.E. Media
Peso vivo (kg)					
Inicial	13 <sup>a</sup>	12 <sup>a</sup>	13 <sup>a</sup>	13 <sup>a</sup>	1.8
Final	32 <sup>a</sup>	30 <sup>a</sup>	31 <sup>a</sup>	34 <sup>a</sup>	3.0
GDP (g/d)					
0-81 días	189 <sup>a</sup>	170 <sup>a</sup>	180 <sup>a</sup>	221 <sup>a</sup>	21.01
81-123 días	124 <sup>a</sup>	124 <sup>a</sup>	119 <sup>a</sup>	119 <sup>a</sup>	23.25
0-123 días	165 <sup>a</sup>	154 <sup>a</sup>	158 <sup>a</sup>	184 <sup>a</sup>	18.10
Se en tejidos (ng/g)					
Hígado	247 <sup>a</sup>	375 <sup>a</sup>	296 <sup>a</sup>	389 <sup>a</sup>	57.4
Riñón	829 <sup>a</sup>	568 <sup>a</sup>	765 <sup>a</sup>	601 <sup>a</sup>	114.9
Tiroides	---	129 <sup>a</sup>	124 <sup>a</sup>	141 <sup>a</sup>	10.3
T <sub>3</sub> (ng/dl)					
Inicial	202 <sup>a</sup>	88 <sup>a</sup>	290 <sup>a</sup>	96 <sup>a</sup>	101.4

E.E. Media= error estándar de la media

La complementación no determinó cambios significativos en las variables estudiadas: Peso vivo, ganancia de peso, T<sub>3</sub> y concentración de Se en riñón, hígado y tiroides en relación con el grupo control (p < 0.05) (cuadro 11).

Ocurrió una caída en las ganancias de peso muy drástica en todos los grupos tratados en los días 18, 67 y 88 y el grupo control presentó el mismo comportamiento, aunque el descenso del día 67 fue discreto.

## Resultados histológicos

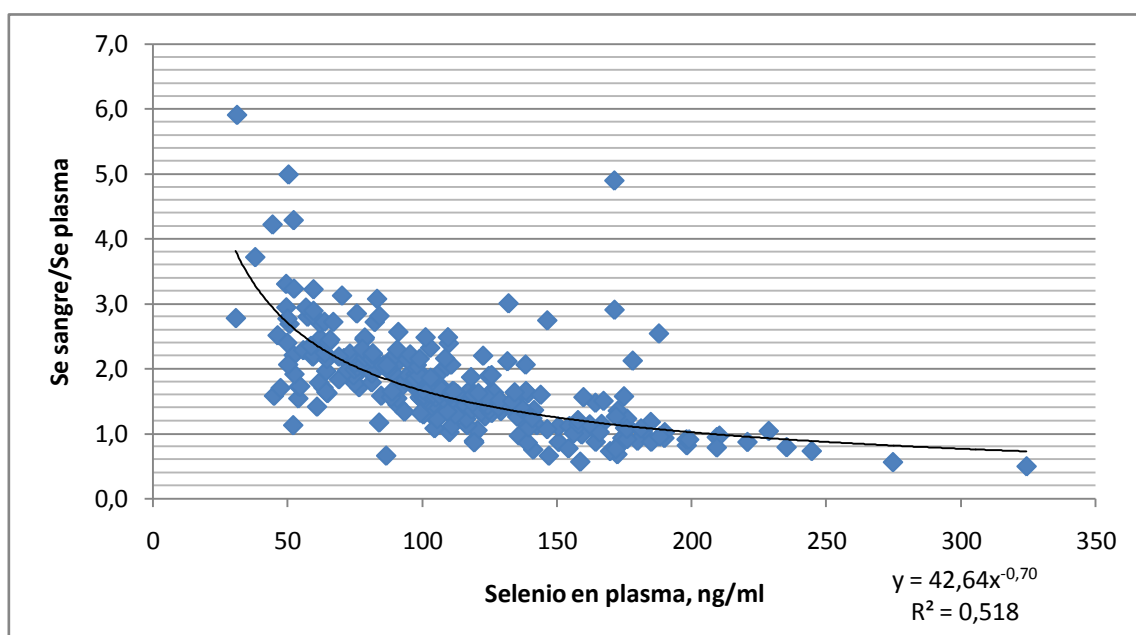
Todos los animales examinados mostraron lesiones de distrofia muscular nutricional (DMN) atribuible a la carencia de Se en el músculo estriado, con presencia de células hinchadas con citoplasma eosinófilo homogéneo, vítreo, con pérdida de la estriación transversal (degeneración de Zenker). Se observaron acúmulos de macrófagos asociados a fibras fragmentadas en degeneración y fibras con incremento de núcleos en hileras de 4 hasta 8 estructuras indicativas de multiplicación nuclear. La presencia de macrófagos y la proliferación de núcleos de las células musculares, incrementaron la cantidad de núcleos por campo. La presencia de macrófagos también se hizo aparente en asociación con las pequeñas arteriolas, formando acúmulos celulares perivasculares. En todos los animales se presentaron estructuras características de *Sarcocystis spp.* Dos animales del grupo B y dos del D, presentaron infiltrado de eosinófilos en

endomicio, sin asociación aparente con fibras dañadas o con las estructuras de los *Sarcocystis spp.* Se considera que la presencia del parásito es inocua (Helbert y Smith, 1987). En miocardio se observaron acúmulos de macrófagos, en algunos casos asociados a fibras alteradas, uno de los animales del grupo B que presentó eosinofilia en diafragma también la mostró en miocardio. En todos los animales también ocurrió la presencia de estructuras de *Sarcocystis spp.* en el miocardio. No se obtuvieron muestras de tiroides de todos los animales. En todas las muestras estudiadas se presentó notoria diferencia en el tamaño folicular, con presencia de folículos muy pequeños de epitelio cúbico y aspecto embrionario que contrastaban con folículos de tamaño normal y en algunos casos con folículos de gran tamaño y epitelio plano. En dos animales del grupo D y en uno del C se presentaron células epiteliales arracimadas, descamadas y con núcleos picnóticos de forma irregular sugerentes de apoptosis. Algunos animales presentaron folículos de forma irregular. En todos los casos el coloide se observó poco pigmentado y en algunos incluso se observaron folículos vacíos.

## **Relación Se en plasma y Se en sangre**

La gráfica 9: Muestra que la relación de Se en sangre/ Se en plasma que por el método de regresión se obtuvo la siguiente fórmula  $Y = 42.64 x^{-0.70}$  y de esta los siguientes valores; 2.7 para 50 ng de Se en plasma, 1.7 para 100 ng, 1.2 para 150 ng, 1.0 para 200 ng y de 0.9 para 250 ng de Se plasmático, a menor cantidad de Se en plasma más cerca de la relación de 4/1 y a mayor cantidad de Se plasmático disminuye esta relación de 1/1. Esto muestra que la proporción se acerca a los valores de 4/1 (Mc Connel, 1965).

Gráfica 9: relación de Se en sangre/ Se en plasma



### Incremento neto de Se en plasma

Al inicio del experimento se determinaron las cantidades Se en plasma y luego en los días 1, 11, 18, 25, 32, 39.....123. Después al valor del día 1 se le restó el valor del día 0 y así consecutivamente, se tomaron estos valores como de incremento neto de Se.

Cuadro 12: Niveles de significancia para incrementos netos de Se en plasma sanguíneo.

	1° Aplicación		2° Aplicación
	Pr> F		Pr> F
Tratamiento	<.0001	Tratamiento	<.0001
Día	<.0001	Día	<.0001
Tratamiento*día	0.12133	Tratamiento*día	0.7698

Fórmula: Selenio neto =  $(Se_0 - Se_i)$

Donde:  $Se_0$  = Selenio inicial antes de cada complementación día 0 y 81 del periodo experimental

$Se_i$  = Selenio después de la complementación.

Cuadro 13: Incrementos netos de Se en plasma por efecto de la aplicación de Se de 0 a 81 y 81 a 123 días del experimento en relación con el control.

	$K_2SeO_4$	$Na_2SeO_3$	$BaSeO_4$	Control	EEM
1° Aplicación	-3.7 <sup>b</sup>	-35.8 <sup>a</sup>	2.6 <sup>b</sup>	-5.8 <sup>b</sup>	5.7
2° Aplicación	50.6 <sup>a</sup>	3.3 <sup>b</sup>	-0.4 <sup>b</sup>	50.7 <sup>a</sup>	6.6

<sup>a,b</sup> Medias en la misma fila sin una letra en común son diferentes ( $P < 0.05$ )

Los corderos que recibieron  $Na_2SeO_3$  en la primera aplicación alcanzaron menor concentración de Se plasmático neto que el control, mientras que los corderos que recibieron  $K_2SeO_4$  y  $BaSeO_4$  no mostraron cambios significativos en relación al control.

En la segunda aplicación los corderos del grupo control y los que recibieron  $K_2SeO_4$  tuvieron mayor concentración plasmática de Se que los corderos que recibieron  $Na_2SeO_3$  y  $BaSeO_4$ .

## Discusión

Durante la primera semana, el  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  demostró mayor movilidad desde el punto de aplicación, elevando las cantidades de Se plasmáticos de 0.12  $\mu\text{g/g}$  a 0.24  $\mu\text{g/g}$  a las 24 horas postratamiento (PT) ( $p < 0.0001$ ) para luego caer rápidamente, el  $\text{K}_2\text{SeO}_4$  aumentó las cantidades de Se, en forma menos notable pero más constante ( $p < 0.05$ ). En contraste, el  $\text{BaSeO}_4$  resultó poco móvil y no modificó el Se plasmático en la primera semana PT, esto coincide con lo reportado por (Kuttler *et al.*, 1961) que menciona que el  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  es más rápidamente absorbido desde el punto de inyección que el  $\text{BaSeO}_4$ . Los resultados en esta primera semana sugieren que la lenta liberación de Se estuvo asociada al tipo de sal empleada y no al soporte de la misma en la fórmula de estos inyectables experimentales, que fue el mismo para  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  y  $\text{BaSeO}_4$ .

Las formulaciones de  $\text{K}_2\text{SeO}_4$  y  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ , resultaron en este trabajo de aparente mayor movilidad, tal como se ha señalado por (Kuttler *et al.*, 1961), aunque no hay elementos concluyentes en este sentido y todo sugiere que podría depender de la severidad de la deficiencia en los animales complementados. En cabras de Tlaxcala se tuvieron que triplicar las dosis de  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  (0.3 y 0.6 mg/kg de peso vivo) para lograr cantidades normales de Se plasmático 20 días después de la complementación (Ramírez *et al.*; 2005). En este trabajo el  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  tuvo efecto luego de los primeros seis días, solo en el día 11 PT. Mientras que el  $\text{BaSeO}_4$  presentó un efecto significativo en los días 11, 46, 67 y 102 (PT) ( $p < 0.05$ ), por lo que esta sal podría ser recomendable en casos de una complementación profiláctica de largo plazo. El nivel de Se en el grupo control, en la mayor parte de las determinaciones fue normal, equivalente al de los animales complementados y en algunos casos incluso mayor, lo que sugiere el efecto determinado por los niveles excesivos de la dieta (0.77, 1.89 y 0.66 mg/kg). En todos los grupos complementados, las cantidades de Se se mantuvieron por encima de lo considerado normal de 0.08  $\mu\text{g/g}$  (Stowe y Herdt, 1992).

Los niveles de la dieta, más la complementación parenteral pudieron acercar a los animales a cuadros de selenosis, aunque estos cuadros se han reportado con niveles en dieta de 2.0 a 5.0 mg/kg de materia seca (NRC, 2007). Sin embargo la complementación no mostró efectos significativos en forma permanente esto se pudo deber a que los requerimientos estaban cubiertos y el excedente de la dieta y el parenteral, promovió la eliminación del Se por orina (en forma de trimetil selenol) y por vía aérea como (dimetil selenol) (Burk y Levander, 1999; Ehlig *et al.*, 1967; Groff *et al.*, 1995) y de un 35 y 40 % por las heces (Ehlig *et al.*, 1967). Se ha reportado en ovinos adultos la eliminación del 50 % del Se por materia fecal y un 1 a 10 % por orina después de algunas horas de su inyección (Peterson y Spedding, 1976).

La interacción con otros elementos de la dieta pudieron haber ayudado a regular la concentración de Se en este trabajo. Es probable que el exceso de azufre estimado en las dietas de 0.27% y 0.25% haya disminuido la cantidad de Se en los tejidos ya que se ha reportado que cantidades de 0.24% a 0.40% disminuyen la concentración de Se en los tejidos del ovino (Pope *et al.*, 1979; Van Ryssen *et al.*, 1998) y cantidades altas de azufre pudieron afectar la absorción del cobre y selenio (NRC, 2007).

Los incrementos en las cantidades netas de Se en plasma después de los primeros seis días, solo ocurrieron con la complementación con  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  ya que se mostraron por debajo del control durante la primera aplicación ( $p < 0.05$ ). Mientras que solo el  $\text{K}_2\text{SeO}_4$  fue significativamente mayor al control en la segunda aplicación ( $p < 0.05$ ).

Las cantidades de Se encontradas en riñón fueron de 829, 586,765 y 601 ng/g para los distintos tratamientos (cuadro 11) y fueron mayores que en hígado lo cual coincide con (Combs y Combs, 1986). Las cantidades de Se encontradas en hígado fueron de 247, 375, 296 y 389 ng/g, los valores en los grupos complementados no fueron diferentes en ningún caso al grupo control ( $p < 0.05$ ) y resultaron dentro de los valores normales 200 ng/g de M.S. (Hidiroglou y Proulx, 1985; McDowell *et al.*, 1990), 300 ng/g de M.S. (Van Saun, 1990). Aunque Gerloff, (1992) y Stowe y Herdt, (1992) consideran como valores normales en hígado 1200 a 2000 ng/g de MS. Como se señaló antes estos resultados variables reportados en la literatura pueden depender fuertemente del grado de deficiencia que presentaban los animales estudiados. Los animales deficientes cubren primero los requerimientos de Se de los órganos centrales (encéfalo, glándulas endócrinas), luego los del músculo, hígado y riñón y finalmente el elemento aparece en sangre (Behne y Kyriakopoulos, 2001). Sin embargo las cantidades tisulares no fueron mayores a las normales y esto se pudo deber a que los animales utilizaron mecanismos de eliminación del excedente por las vías ya señaladas como mecanismo de homeostasis.

Los incrementos de Se en plasma no fueron seguidos en la misma proporción por los valores sanguíneos, contra lo señalado originalmente por Mc Connel, 1965, que menciona que la concentración de Se en sangre es de 80% en glóbulos rojos y el 20 % restante en el plasma unido a las proteínas plasmáticas (es decir de una relación de 4/1). En este caso se mostraron relaciones de 2.7/ para 50, 1.7/ para 100, 1.2/ para 150, 1.0/ para 200 y 0.9/ 250 ng/ml de Se plasmático es decir que a solo con las menores cantidades de Se en plasma la relación fue cercana a la relación a 4/1, previamente reportada. Pero con mayores cantidades de Se plasmático la relación disminuyó hasta 1:1; sugiriendo posibles diferencias en la producción de GPx citoplasmática (médula ósea) y plasmática (hepática) y la presencia de formas de Se no asociadas a GPx y quizás relacionadas a la proteína P o incluso a otras formas salinas de Se circulante.

Las cantidades de  $\text{T}_3$  encontradas en los diferentes grupos complementados durante la primera y segunda aplicación no tuvieron diferencia en relación con el grupo control.

Los cambios en la ganancia de peso no fueron directamente influidos por la cantidad de Se plasmático no se presentaron diferencias entre los animales de los grupos tratados y el control.

Es posible que las elevadas cantidades de Se presentes en la dieta hayan resultado de la inclusión de insumos provenientes de suelos seleníferos de EUA. Las antagónicas relaciones entre Se y GDP aunque no resultaron significativas podrían sugerir que el exceso de Se determinó menor consumo (selenosis subclínica) o bien que al caer la GDP el animal dispuso de mayores cantidades de Se.

Las ganancias de peso tuvieron tres caídas en todos los animales del ensayo, en el día 18 y 88 PT y una ligera caída en el día 67 estas caídas pueden ser atribuidas a que en el día 18 se cambió de la dieta 1 a la 2 y en el 67, de la 2 a la 3.

En el día 81 se complementó por vía subcutánea por segunda vez a los grupos B, C y D.

Estos cambios no se pueden explicar en función de las variables controladas del ensayo, aunque es posible que el cambio de dieta haya afectado el consumo o la digestibilidad del alimento. Como se indicó, las altas cantidades de Se en la dieta, más la complementación parenteral podrían haber inducido una situación de selenosis subclínica más grave en los animales complementados incluso explicar la coincidente menor ganancia diaria de peso (GDP) en los momentos en que se presentaron mayores cantidades de Se plasmático, aunque es destacable que los animales lograron amortiguar estos excesos. Trabajos recientes han puesto en duda las cantidades normales de Se y los efectos de la complementación (Cristaldi *et al.*, 2005).

Las elevadas cantidades de Se en la dieta podrían explicar que no se presentarán diferencias entre los animales complementados y el grupo control, en las cantidades plasmáticas o sanguíneas del elemento, ni en tejidos al sacrificio, pero a su vez marcan la necesidad de reevaluar el requerimiento del animal para este elemento y los márgenes de toxicidad.

La presencia de lesiones musculares y cardíacas sugestivas de distrofia muscular nutricional (DMN) en los animales utilizados que eran hijos de madres complementadas y que hasta la tercera semana de nacidos mostraron valores más altos de Se plasmáticos que los controles, valores que comenzaron a descender a partir de la cuarta semana (Abd Elghany *et al.*, 2008), parece indicar que el período de crecimiento entre el primer mes y el tercer mes de vida en que se inició este ensayo es crítico en cuanto a los requerimientos del elemento, quizás por el crecimiento acelerado de los corderos a lo que se podría agregar el efecto de mayor actividad oxidativa consecuente al estrés del destete.

El uso del Se por el animal en la síntesis de las selenoenzimas es priorizado por órgano y por enzima a sintetizar, atendiendo primero la demanda del sistema nervioso central, las glándulas endócrinas, riñón e hígado y finalmente la sangre periférica (Behne y Kyriakopoulos, 2001), por lo que concentraciones “normales” de Se en plasma y sangre, suponen que la demanda en el resto del sistema y los requerimientos de crecimiento han sido cubiertos.

Los cambios histológicos en las muestras de tiroides sugieren que si ocurrieron alteraciones en el metabolismo glandular (Contempre *et al.*, 1996). Aunque no se tradujeron en cambios significativos de  $T_3$ , estos cambios igual que los observados en el tejido muscular pueden ser lesiones “cicatrizales” de una condición de deficiencia anterior, los altos niveles de Se aportados por la dieta parecen haber asegurado la actividad de las deiodinasas y normalizado los niveles de  $T_3$  sérica en todos los grupos ya que está fue priorizada en su síntesis.

Las lesiones indicativas de DMN en diafragma y miocardio no deben ser atribuidas a los efectos del ensayo, pero son indicativas de que los animales habían padecido los efectos de la deficiencia de Se probablemente después de la cuarta semana de vida. Los infiltrados de macrófagos y la proliferación de núcleos son alteraciones que se mantienen en el animal como “cicatriz” histológica de la deficiencia en Se, aunque el animal sea complementado posteriormente. Los acúmulos de macrófagos perivasculares son sugestivos de la presencia de vasculopatía, una lesión igualmente señalada en los animales deficientes en Se. El infiltrado de

eosinófilos que se presentó en algunos animales, puede ser consecuencia de los cambios degenerativos en las células musculares y del consecuente establecimiento de lesiones de origen inmune. En el caso de diafragma pudo también ser consecuencia de la migración de formas larvianas parasitarias, pero esta explicación no aplica a lo observado en miocardio. La presencia de *Sarcocystis spp* ocurrió en todos los cortes de diafragma y miocardio, por lo que no puede ser asociada con la eosinofilia, solo presente en cuatro animales. Además la presencia de este parásito se considera inocua (Helbert y Smith, 1987).

## Conclusiones

Los requerimientos de Se y los riesgos de intoxicación deben ser revalorados, en este ensayo los animales demostraron capacidad para realizar la homeostasis del elemento pese a las altas cantidades de Se en la dieta a lo que se sumó la aplicación subcutánea.

Los cambios observados en las relaciones de Se plasmático y sanguíneo sugieren mecanismos de priorización de GPx plasmática y citoplásmica diferentes y podrían expresar cambios en las formas salinas y orgánicas circulantes del elemento.

El  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  y el  $\text{K}_2\text{SeO}_4$  demostraron ser sales apropiadas para recuperar rápidamente las cantidades plasmáticas del elemento el  $\text{BaSeO}_4$  podría ser interesante en aplicaciones de más largo plazo



## Bibliografía

Abd Elghany H, López Arellano R, Revilla Vázquez A, Ramírez Bribiesca E, Tórtora Pérez JL. Effect of pre- and postpartum selenium supplementation in sheep. *J. Animal Vet. Adv.* 2008; 7: 61-67.

Abd Elghany H, López Arellano R, Revilla Vázquez A, Ramírez Bribiesca E, Tórtora Pérez JL. The relationship between fetal and maternal selenium concentrations in sheep and goats. *Small Ruminant Research.* 2007; 73: 174-180.

Aluja AS, Adame P. Miopatía degenerativa en becerros. *J. Animal. Vet. Adv.* 1977; 8: 2-12.

Andrews ED, Hogan KG, Sheppard AD. Selenium in soils, pastures and animal tissues in relation to the growth of young sheep on a marginally selenium-deficient area. *N Z Vet. J.* 1976; 24 : 111-115.

Arthur JR, Bermano G, Mitchell JH, Hesketh JE. Regulation of selenoprotein gene expression and thyroid hormone metabolism. *Biochem. Soc. Tran.* 1996; 24: 384-388.

Beckett GJ, Arthur JR. Selenium and endocrine systems. *J. Endocrinol.* 2005; 184: 455-465

Beckett GJ, Beddows SE, Morrice PP, Nicol F, Arthur JR. Inhibition of hepatic deiodination of thyroxin is caused by selenium deficiency in rats. *Biochem. J.* 1987; 248: 433-437.

Behne D, Hilmert H, Scheid S, Gessner H, Elger W. Evidence for specific selenium target tissues and new biologically important selenoproteins. *Biochem. Biophys. Acta.* 1988; 966: 12-21.

Behne Dietrich, Kyriakopoulos A. Mammalian selenium containing proteins. *Annual. Rev. Nutr.* 2001; 21: 453-473.

Bermano G, Nicol F, Dyer JA, Sunde RA, Beckett GJ, Arthur JR, Hesketh JE. Tissue- specific regulation of selenoenzyme gene expression during selenium deficiency in rats. *Biochem. J.* 1995; 311: 425-430.

Bermano G, Nicol F, Dyer JA, Sunde RA, Beckett GJ, Arthur JR, Hesketh JE. Selenoprotein gene expression during selenium –repletion of selenium-deficient rats. *Biol. Trace. Element. Res.* 1996; 51: 211-223.

Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine Rev.* 2002; 23: 38-39.

Blood DC, Radostits OM. *Veterinary Medicine.* 7 th . Ed. London, Bailliere Tindall. 1989; 1187.

Burk RF, Levander OA. Selenium. In: *Modern nutrition in health and disease*, ninth edition. Ed. M. Shils, J. Olson, M. Shike, and A.C. Ross. Baltimore: Williams and Wilkins. 1999; 265-276.

Butler GW, Peterson PJ. Aspects of the fecal excretion of selenium by sheep. *N Z J. Agric. Res.* 1961; 4: 484-486.

Camps AM. La problemática del selenio en suelos contaminados del estado de California, EUA; Sociedad española de la Ciencia del suelo, Edafología, Fac. de Biología de la Universidad de Santiago de Compostela. 2001; 8: 31-44.

Combs GF, Combs SB. The role of selenium in nutrition. Academic Press, New York. 1986; 532.

Conrad JH, Ávila PJ. Predicción de las deficiencias elementos en los rumiantes basados en suelo, planta y tejido animal. Memorias del simposio Latinoamericano sobre investigaciones en nutrición mineral de los rumiantes en pastoreo. Marzo 1976; 22-26: 164-169.

Contempre B, Le Moine O, Dumont JE, Deneff JF, Many MC. Selenium deficiency and thyroid fibrosis. A Key role for macrophages and TGF- $\alpha$ . *Mol Cell. Enzymol.* 1996; 124: 7-15.

Cousins FB, Cairney I M. Some aspects of selenium metabolism in sheep. *Austr. J. Agric. Res.* 1961; 12: (5) 927- 943.

Cristaldi LA, Mc Dowell LR, Buergelt CD, Davis PA, Wilkinson NS, Martin FG. Tolerance of inorganic selenium in wether sheep. *Small Ruminant. Research.* 2005; 56: 205-213.

Crosley LK, Nicol F, Hesketh JE, Arthur JR. Differential effects of selenium supply on expression of thioredoxin reductase isoforms in different tissues. *Proc. Nutr. Soc.* 2003; 62-71.

Ehlig CF, Hogue DE, Allaway WH, Hamm DJ. Fate of selenium from selenite or selenomethionine with or without vitamin E in lambs. *J. Nutr.* 1967; 92: 121-126.

Ganong WF. Fisiología Médica. Editorial El Manual Moderno. 2006; 299-305.

Gärtner R, Gasnier B, Dietrich J, Krebs B, Angstwurm M. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J. Clin. Endocrinol Metabolism.* 2002; 87: 1687-1691.

Georgievskii VI, Annenkov BN, Samokhin VT. Mineral Nutrition of Animals. Butterworths. 1982; 215-224.

Gerloff JB. Effect of selenium supplementation on dairy cattle. *J. Animal Sci.* 1992; 70: 3934-3940.

Grace ND, Clark RG. Trace element requirements, diagnosis and prevention of deficiencies in sheep and cattle. In *Physiological Aspects of Digestion and Metabolism in Ruminants*, ed. Tsuda T Sasaki. and Kawashima, R. Academic Press. 1991; 321-345.

Grace ND, Watkinson JH, Martinson PL. Accumulation of minerals by the fetus (es) and conceptus of single and twine-bearing ewes. *N Z J. Agric. Res.* 1986; 29: 207.

Groff JL, Gropper SS, Hunt SM. Microminerals in Advanced Nutrition and Human Metabolism. West Publishing Company, Minneapolis. 1995; 310-314.

Helbert IV, Smith TS. School of Animal Biology UCNW, Bangor. Parasitol today. 1987; 1. 3: 16-20.

Hidiroglou M, Proulx J. Intraruminal selenium pellet for control of nutritional muscular dystrophy in cattle. J. Dairy Sci. 1985; 68: 57-66.

Hill WR, Gordon AW, Anderson M. Fisiología Animal. Editorial Médica Panamericana. 2004; 113: 461-464.

Himeno S, Chittum HS, Burk RF. Isoforms of selenoprotein P in Rat Plasma. J. Biochem 1996; 271: 15.769-15.775.

Holben DH. The diverse role of selenium within selenoproteins. Rev. J. Am. Diet Ass. 1999; 99: 836-843.

Howie AF, Arthur JR, Nicolt T, Walker SW, Beech SG, Beckett GJ. Identification of a 57-kilodalton selenoprotein in human thyrocytes as thioredoxin reductase. J.Clin Endocrinol Metabolism. 1998; 83: 2052-2058.

Jacobsson SO. Excretion of a single dose of selenium in sheep. Acta Vet. Scand. 1966; 7: 226-272.

Köhrle J, Jakob F. Contempré, B. and Dumont, J. E. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. Endocrine Rev. 2007; 26: 944-984.

Koller LD, Whitbeck GA, South PJ. Transplacental transfer and colostrums concentrations of selenium in beef cattle. Am. J. Vet. Res. 1984; 45: 2507-2510.

Kuttler KL, Marble DW, Blincoe C. Serum and tissue residues following selenium injections in sheep. Am. J. Vet. Res. 1961; 22: 422-424.

Langlands JP, Bowles JE, Smith AJ, Pauli DR, Davis HI. Deposition of copper, manganese, selenium and zinc in the ovine fetuses and associated tissues. Aust. J. Agric. Res. 1982; 33: 591.

Mairrino M, Thomas JP, Girotti AW, Ursini F. Reactivity of phospholipid hidroperoxide glutathione peroxidase with membrane and lipoprotein lipid hidroperoxides. Free. Radic. Res. Commun. 1991; 12: 131-135.

Mc Connel KP, Cho GJ. Am. J. Phys. 1965; 208: 1191-1195.

Mc Connel KP, Roth DM. Incorporation of selenium into rat liver ribosomes. Arch Biochem Biophys 1962; 117: 366-369.

Mc Dowell LR, Salih Y, Hentges JF, Wilcox CJ. Selenium supplementation and concentrations of selenium in cattle tissues and fluids. *Nutr. Res.* 1990; 10: 793 – 800.

Mc Dowell LR. Minerals in animal and human nutrition. Ed. Tony Cunha, Academic Press, New York, 1992; 294-332.

Minson DJ. Forage in ruminant nutrition. Academic. Press, EUA. 1990; 483.

Moxon AL, Olson OE, Bingaro RA, Cowper WC. Selenium in agriculture. Eds. Van Nostrand-reinhold Co. New York. 1974; 675.

NRC. National Research Council. Committee on Nutrient Requirements of Small Ruminants Board on Agriculture and Natural Resources Division on Earth and life Studies. Washington, D.C. U.S.A 2007; 112-138.

Peterson PJ, Spedoing DJ. The excretion by sheep of <sup>75</sup>Se incorporated into red clover (*Trifolium pratense*): the chemical nature of the excreted selenium and its uptake by three plant species. *N Z J. Agric. Res.* 1976; 6: 13-16.

Pope AL, Moir RJ, Somers M, Underwood EJ, White CL. The effect of sulphur on <sup>75</sup>Se absorption and retention in sheep. *J. Nutr.* 1979; 109: 1448-1455.

Pugh DG. Sheep and Goat medicine. 2 nd Ed. 2002; 451.

Ramírez Bribiesca E, Hernández Camacho E, Hernández Calva LM, Tórtora Pérez JL. Effect of Parenteral Supplement with Sodium Selenite on Lamb Mortality and Hematic Values of Selenium. *Agrociencia.* 2004; 38: 43.

Ramírez Bribiesca E, Tórtora Pérez JL, Huerta Bravo M, Hernández LM, López Arellano R, Crosby M.M. Effect of selenium-vitamin E injection in selenium- deficient dairy goats and kids on the Mexican plateau. *Arq. Bras. Med. Vet Zootec.* 2005; 57: 77-84.

Ramírez Bribiesca JE, Hernández Calva LM, Tórtora Pérez JL, Huerta Bravo M. Main causes of mortalities in dairy goat Kids from the Mexican Plateau. *Small Ruminant Research.* 2001; 41: 77-80.

Ramírez Bribiesca JE. La carencia de selenio, su diagnóstico y suplementación en un sistema de producción caprina del sureste del Edo de Tlaxcala. Tesis de Maestría FES-Cuautitlán, U.N.A.M. 1995.

Robles Molina SM. Desarrollo y validación de procesos farmacéuticos: desarrollo de una formulación inyectable de lenta liberación de selenito de sodio vía subcutánea para pequeños rumiantes. Tesis licenciatura de la F.E.S.Cuautitlán U.N.A.M. 2006.

Rock MJ, Kincaid RL, Carstens GF. Effects of prenatal source and level of dietary selenium on passive immunity and thermometabolism in new born lambs. *Small Ruminant Research.* 2001; 40: 129-138.

Saeki K, Matsumoto S, Tatsukawa R. Selenite adsorption by manganese oxides. *Soil Sci.* 1995; 160: 265-272.

Saeki K, Matsumoto S. Selenite adsorption by a variety of oxides. *Commun. Soil Sci Plant.* 1994; 25: 2147-2158.

Schomburg L, Riese C, Michaelis M, Griebert E, Klein M, Sapin R, Schweizer U, Köhrle J. Synthesis and metabolism of thyroid hormones is preferentially maintained in selenium-deficient transgenic mice. *Endocrinol.* 2007; 147: 1306-1313.

Smith KL, Hogan JS, Conrad HR. Selenium in dairy cattle: its role in disease resistance. *Vet. Med.* 1988; 72-78.

Stowe HD, Herdt TM. Clinical Assessment of selenium status of livestock. *J. Animal Sci.* 1992; 70: 3928-3933.

Sun QA, Wu Y, Zappacosta F, Jeang KT, Lee BJ, Hatfield DL, Gladyshev VN. Redox regulation of cell signaling by selenocysteine in mammalian thioredoxin reductases. *J. Biochem.* 1999; 274: 24522-24530.

Sunde RA, O'Dell BD. Handbook of nutritionally essential mineral elements. University of Missouri, Columbia. 1997; 493-546.

Thompson KG, Fraser AJ, Harrop BM, Kirk JA, Bullians J, Cordes DO. Glutathione peroxidase activity and selenium concentration in bovine blood and liver as indicators of dietary selenium intake. *N Z Vet. J.* 1981; 29: 3 – 6.

Underwood EJ, Suttle NF. The mineral nutrition of livestock. 3rd ed. Reino Unido: CABI International, 1999; 421.

Van Ryssen JBJ, Van Malsen PSM, Hartman F. Contribution of dietary sulfur to the interaction between selenium and copper in sheep. *J. Agric. Sci. Camb.* 1998; 130: 107-114.

Van Saun RJ. Rational approach to selenium supplementation essential. *Feedstuffs.* 1990; 62: 15-18.

Zhang J, Svehlikova V, Bao Y, Howie AF, Beckett GJ, Williamson G. Synergy between sulforaphane and selenium in the induction of thioredoxin reductase 1 requires both transcriptional and translational modulation. *Carcinogenesis.* 2003; 24: 497-503.