

Quelatos como fuente de aporte de oligoelementos en nutrición animal

FEDNA 2012

M. Gorrachategui García

Madrid 8 de noviembre de 2012

Tesercus Cl
En Alimentación Animal

IMAGEN: Predieri y col. (2009)

FUENTES DE APORTE DE MICROMINERALES AUTORIZADAS EN UE

Tesercus Cl
En Alimentación Animal

INORGÁNICAS (ITM):

	Solubilidad en H ₂ O	Fe (E1)	Co (E3)	Cu (E4)	Mn (E5)	Zn (E6)
Carbonatos	Insolubles	+	+	+	+	
Cloruros	Solubles	+		+ (3b409)	+	+
Óxidos	Insolubles	+		+	+	+
Sulfatos	Solubles	+	+	+	+	+

ORGÁNICAS (OTM):

	Fe (E1)	Co (E3)	Cu (E4)	Mn (E5)	Zn (E6)
Acetato		+	+		+
Fumarato	+				
QUELATOS:					
Aminoácidos hidratados	+		+	+	+
Glicina	+		+	+	+
MHA			+ (3b410)	+(3b510)	+

¿POR QUÉ se aportan los minerales traza en forma de Quelatos ?

Tesercus Cl
En Alimentación Animal

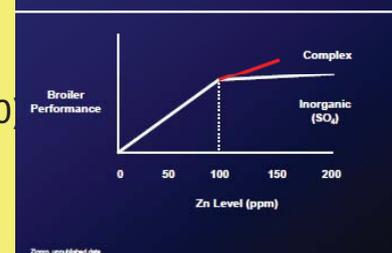
RESPUESTA A LOS QUELATOS EN AVICULTURA

Tesercus Cl
En Alimentación Animal

En la literatura se encuentran las siguientes respuestas:

- Mejora **resultados productivos** (Cheng y col., 2005; Kwiecien, 2011).
- Aumento del **rendimiento de la canal** (Zhao y col., 2010).
- Mayor **rendimiento en pechuga** (Cheng y col., 2005).
- Aumento **resistencia ósea** (Ferket y col., 1992).
- Mejora de la **calidad de la cáscara** del huevo (Miles, 1998).
- Menor incidencia de **problemas de dermatitis** (Zhao y col., 2010).
- Mejor **estado inmunitario** (Kidd y col., 1992, 1993).
- Menor impacto de lesiones en caso de coccidiosis (Rapp y col., 2001).
- Disminución **incidencia de ascitis** (Deyhim y Teeter, 1997).
- En el caso de las **reproductoras más pollitos producidos** por gallina alojada (Hudson y col., 2004).
- Menor **contaminación ambiental** (Burrell y col., 2004; Nollet y col. 2007; Zhao y col., 2010).
- **Sin respuesta** (Lim y Paik, 2003; Nollet y col. ,2007; Pimentel y col., 1991).

Fig. 2. EFFECT OF COMPLEXED ZINC ADDED ON TOP OF ZINC SULFATE ON BROILER PERFORMANCE



RESPUESTA A LOS QUELATOS EN PORCINO

Tesera Cl
En Alimentación Animal

En la literatura se encuentran las siguientes respuestas:

- Mejora de **resultados reproductivos** (Mirando y col., 1993; Zhao y col., 2010).
- Menor **mortalidad en cerdas y más vida productiva** (Richards y col., 2010; Zhao y col., 2010).
- Aumento de la **transferencia de hierro a través de la placenta** con aumento de la tasa de hemoglobina e inmunoglobulinas al nacimiento (Ashmead y Graft, 1982; Close, 1998; Vandergriff, 1993).
- Mayor número de **lechones nacidos vivos** (Mirando y col., 1993; Peters y Maham 2008; Zhao y col., 2010).
- Mejor **respuesta inmune** de los lechones (Richards y col., 2010).
- Cerdos engorde: **reducción de aportes** sin afectar a los resultados productivos y **menor excreción mineral** (Greech y col., 2004).
- Menor incidencia de **lesiones de piel y patas** (Anil y col., 2009).
- **Sin efecto** (Apgar y col., 1994; Carlson y col., 2000; Cose y Carlson, 2002; Lee y col., 2001; Maribo y Poulsen, 1999; Papadopoulos y col., 2009; Windisch y col., 2001).

M.Gorrachategui 8112012

RESPUESTA A LOS QUELATOS EN VACUNO DE LECHE

Tesera Cl
En Alimentación Animal

En la literatura se encuentran las siguientes respuestas:

- En general, se encuentran **respuestas variables** (Spears, 2008).
- Menor incidencia de **patologías del aparato reproductor** (Ashmead y col., 2004; Manspeaker y col., 1987).
- Mejora de los **parámetros reproductivos** (Ashmead y col., 2004; Bosseboeuf y col., 2006; Nocek y Patton, 2002; Nocek y col., 2006).
- Menor contaje de **células somáticas** en leche y/o menor incidencia de **mamitis** (Aguilar y col., 1988; Boland y col., 1996; Galton, 1990; Hansen, 1992; Spears, 1996), en cambio otros no observan efecto (Spain y col., 1993; Whitaker y col., 1997).
- Mayor **respuesta inmune** y resistencia a enfermedades (Johnson y col., 1988; Spears, 1991)
- Menor incidencia de **problemas de patas y cojeras** (Greene y col., 1988 Herrik, 1989; Mülling y col., 2000; Tomlinsol y col., 2004)
- Mejora de los **parámetros productivos** (Aguilar y Jordan, 1990; Ashmead y col., 2004; Ballantino y col., 2002; Nocek y col., 2006).

En la literatura se encuentran las siguientes respuestas:

- Vacas de campo: **mejora en fertilidad** (Tiffany y col., 2001; Stanton y col., 2001)
- Mayor **ganancia de peso** y mayor rendimiento de la canal (Spears y Kegley, 2002).
- Mejora de ganancia e **índice** (Ridenour citado por Spears, 1991)
- Menor **excreción mineral** (Spears, 1989) .
- **No observan diferencias** (Brazle y Stokka, 1995; Gengelbach, 1990; Green y col. (1988) Nemec y Gressley, 2010; Malcom Callis y col., 2000; Ward y col., 1992)

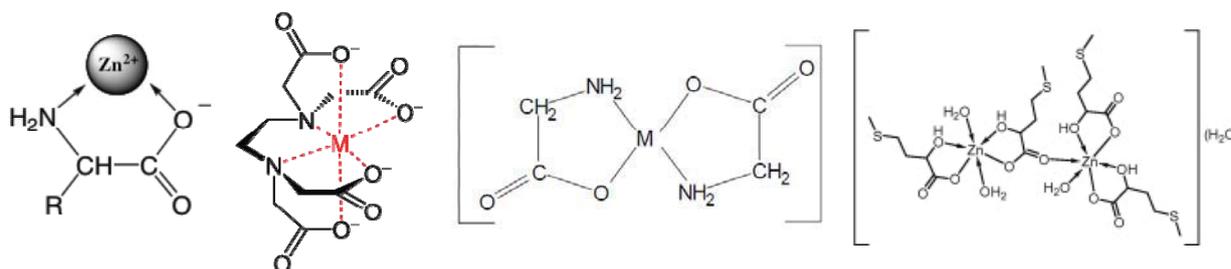
M.Gorrachategui 8112012

¿Qué tipos de microminerales orgánicos (OTC) se usan principalmente en alimentación animal y cuáles son quelatos?

Quelación es la formación o la presencia de enlaces (u otras interacciones) entre **dos o más sitios de unión separados dentro del mismo ligando** y un único átomo central (IUPAC, 1994).

La entidad molecular en la que hay quelación se denomina **quelato**. Los términos bidentado, tridentado y multidentado se usan para indicar el número de los **potenciales sitios de unión** del ligando, de ellos, **al menos dos** deben ser usados en la formación de un quelato.

En la reacción con los aminoácidos, el grupo carboxilo (COOH) forma un enlace iónico con el catión, mientras que el grupo α -amino (NH₂) dona un par de electrones a un orbital **d** vacío del ión metálico, formando así el enlace covalente coordinado. El número de coordinación es el responsable de dotar de estructura espacial a los quelatos.



Quelato aminoácidos y zinc. Complejo metal EDTA octaédrico. *BISGLICINATO de metal. BIS MHA ZN: Pedrieri y col. (2011)

CLASIFICACIÓN DE LOS MINERALES ORGÁNICOS SEGÚN LA AAFCO*. COMPARACIÓN CON LA UE

- **Complejo Metal-Aminoácido específico (quelato de metal de hidrato de glicina en la UE)**
- **Complejo Metal-Aminoácido (fuente aminoácidos en la UE)**
- **Quelato Metal-Aminoácidos (único que coincide con la UE)**
 - *Quelato de metal del análogo hidroxilado de la metionina (sólo UE)*
- **Metal Proteinato**
- **Metal Polisacárido**
- **Salas metálicas de ácidos orgánicos (Acetato y fumarato en la UE)**

Todos los quelatos son complejos, pero no todos los complejos son quelatos.



*AAFCO: Association of American Feed Control Officials (2001)

CLASIFICACIÓN DE LOS MINERALES ORGÁNICOS SEGÚN LA AAFCO*

Teresera Cl

En Alimentación Animal

- **Complejo Metal- Aminoácido específico**

Entidad química específica y definida. Metal aa 1:1.
Aminoácido específico.

- **Complejo Metal- Aminoácido**

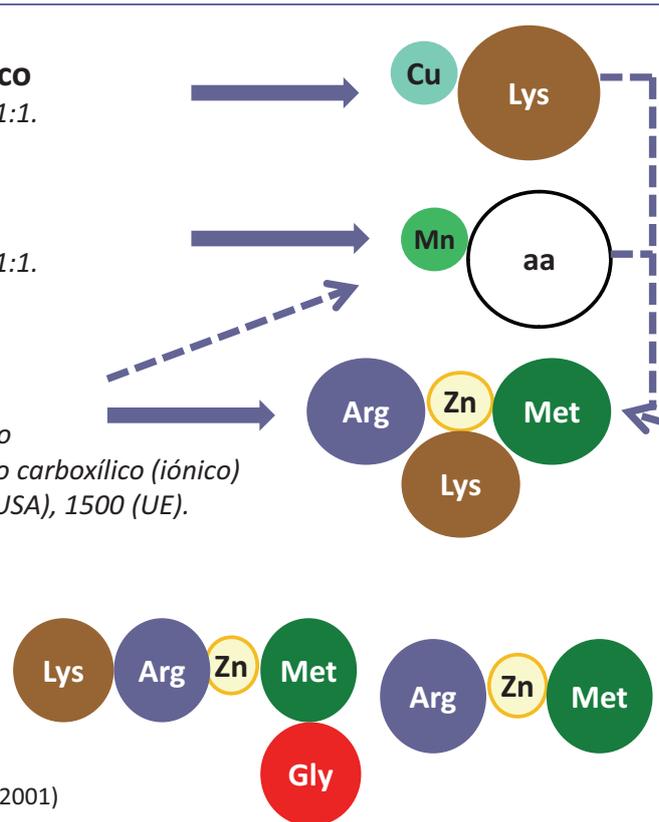
Entidad química específica y definida. Metal aa 1:1.
aminoácido inespecífico.

- **Quelato Metal-Aminoácidos**

No es una entidad química específica y definida.
Metal aa en relaciones **1:1, 1:2, 1:3**. Metal unido
al N del grupo amino (covalente) y al O del grupo carboxílico (iónico)
PM aminoácidos: medio 150, máximo de 800 (USA), 1500 (UE).

- **Metal Proteinato**

No es una entidad química específica y definida.
Metal aa en relaciones 1:1 a 1:8.
PM mínimo de 800.



*AAFCO: Association of American Feed Control Officials (2001)

M.Gorrachategui 8112012

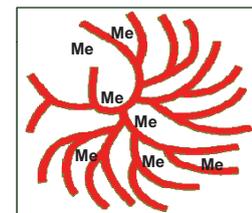
CLASIFICACIÓN DE LOS MINERALES ORGÁNICOS SEGÚN LA AAFCO*

Teresera Cl

En Alimentación Animal

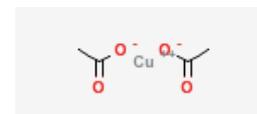
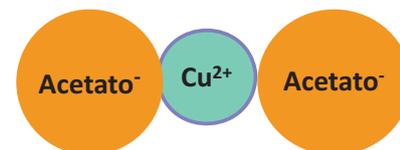
- **Complejo Metal Polisacárido**

En general no son entidades químicas definidas. El metal suele estar ligado al polisacárido (principalmente de algas) de forma electrostática, sin embargo los puntos de enlaces pueden ser muy variables y, en consecuencia, su estabilidad.



- **Sales metálicas de ácidos orgánicos**

Lactatos $(CH_3-COO)_2M_2 \cdot xH_2O$ ($M = Cu, Zn; x=2,3$)



- **Sales metálicas de ácidos grasos.**

*AAFCO: Association of American Feed Control Officials

M.Gorrachategui 8112012

La gran mayoría de experimentos han demostrado un aumento de **biodisponibilidad** de las formas orgánicas de minerales comparadas con las formas inorgánicas.

Fly y col., 1989; Cao y col., 2000; Guo y col., 2001; Leeson, 2005; Paik y col., 1999; Predieri y col., 2005; Yan y Waldroup, 2006).

M.Gorrachategui 8112012

La **Biodisponibilidad** es el grado en el cual un mineral ingerido es **absorbido en una forma que pueda ser utilizado** en el metabolismo por un animal normal (Ammerman y col., 1995).

En términos de microminerales, la biodisponibilidad puede ser definida como la proporción que se **absorbe** de un mineral ingerido, que se **transporta** hasta su sitio de acción, y que se convierte en las **formas fisiológicamente activas** (O'Dell, 1983).

Siempre se refiere a una fuente estándar del mineral a medir, en general el sulfato correspondiente.

Cuanto mayor es la biodisponibilidad menores son las necesidades.

M.Gorrachategui 8112012

MEDIDAS DE BIODISPONIBILIDAD DE DISTINTAS FUENTES DE APORTES MINERALES.

Tesera Cl
En Alimentación Animal

COBRE :

	AVES	CERDOS	RUMIANTES
SULFATO CÚPRICO	100	100	100
CARBONATO CÚPRICO	65 (2)	96(4)	93
CLORURO CÚPRICO	110(2)		115(3)
ÓXIDO CÚPRICO	24 (5)- 97	30(4)-74	15(2)-76
COBRE-LISINA	111 (7)	98 (3)	100(4)
COBRE-METIONINA	90(4)	107(2)	
COBRE PROTEINATO	108 (3)		122 (4)
COBRE AA QUELADO	122	103 (2)	
COBRE GLICINA		100	96-150

Ammerman y col. (1998); Aoyagi and Baker (1993); Baker y col. (1991); Cromwell y col. (1989); Guo y col.(2001); Hansen y col. (2008) Jongbloed y col. (2002); Kegley y Spears (1994); Luo y col. (1996); Paulicks y col. (2011); Wittenberg y col. (1990).

M.Gorrachategui 8112012

MEDIDAS DE BIODISPONIBILIDAD DE DISTINTAS FUENTES DE APORTES MINERALES.

Tesera Cl
En Alimentación Animal

ZINC :

	AVES	CERDOS	RUMIANTES
SULFATO ZINC	100	100	100
CARBONATO ZINC	100(6). 78-110	100	60
CLORURO ZINC	100	100	
ÓXIDO ZINC	83(13). 40-100	74 (5). 48-107	100(4)
Zinc-Lisina	107 (3)	92 (3). 71-107	
ZINC-METIONINA	122(7). 83-206	97(5)	122 (11). 99-206
ZINC PROTEINATO	102 (3)-136 (2)	101 (8). 72-111	130 (2)
ZINC Quelato AA	80(2)- 118 (2)	109 (4)	110 (4)
ZINC Glicinato	117 (3)	108(2)	
Zinc Polisacáridos	94	100	173

Ammerman y col. (1998); Aoyagi and Baker (1992, 1993) Cao y col. (2000); Greene y col. (1988); Han y Baker (1993); Huang y col. (2009); Jonbloed y col. (2002); Kennedy y col. (1993); Paulicks, 2011; Sandoval y col. (1997); Schlegel, 2006; Spears y col. (2004); Swiatkiewicz y col. (2001), Swinkels y col. (1996); Wedeking y col. (1990).

M.Gorrachategui 8112012

DETERMINACIÓN DE LA BIODISPONIBILIDAD

Teseras CI
En Alimentación Animal

Las medidas de biodisponibilidad se basan en:

- Crecimiento y desarrollo óseo.
- Síntesis de compuestos metabólicamente esenciales o enzimas.
- Suplementación a altos niveles durante corto tiempo y medida de la acumulación en tejidos diana.
- Biomarcadores: la expresión de varios genes o proteínas se modifica según el status mineral del animal.

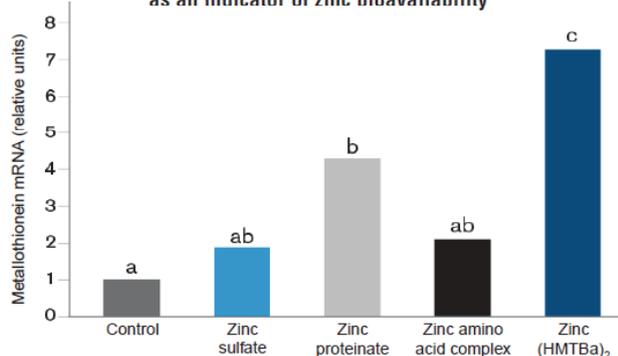
	Ensayo	Especie	Referencias
Fe	Síntesis de hemoglobina	Todas	Czarnecki-Maulden (1988); Biehl y col. (1997).
Cu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Concentración de Cu en hígado ▪ Biomarcador de deficiencia en Cu 	Todas	EFSA (2008); Xin y col. (1991)
Mn	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Concentración ósea de Mn ▪ Manganese superóxido dismutasa 	Todas Pollos	Black y col. (1984); Luo y col. (2004); EFSA (2008)
Zn	<ul style="list-style-type: none"> • Concentración de Zn en huesos y páncreas • Expresión de metalotioneínas (mRNA) ▪ Concentración de Zn en hígado y riñones 	Monogástricos Monogástrigos Rumiantes	EFSA (2008) Davis y Cousins (2000) Huang y col. (2009)

M.Gorrachategui 8112012

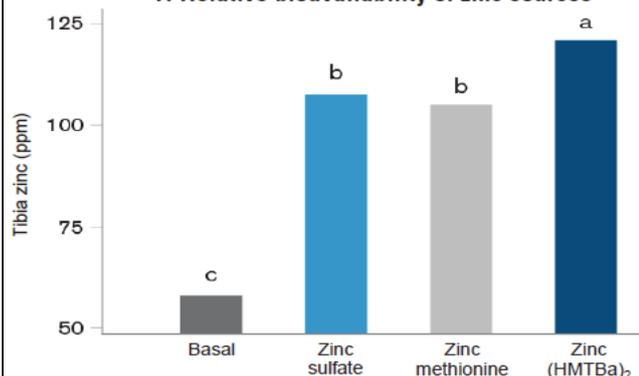
MEDIDA DE LA BIODISPONIBILIDAD

Teseras CI
En Alimentación Animal

3. Small intestinal metallothionein mRNA expression as an indicator of zinc bioavailability



1. Relative bioavailability of zinc sources



Underwood y Suttle (1999); Dibner y col. (2004); Yan y Waldroup (2006)

EL RESULTADO DENTRO DE LA MISMA ESPECIE DEPENDE:

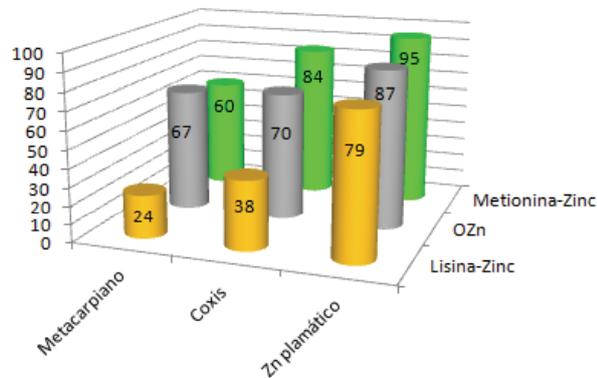
- Del método de medida empleado.
- De la composición de la dieta basal.
- De la concentración del metal.
- Del estatus mineral de los animales.

M.Gorrachategui 8112012

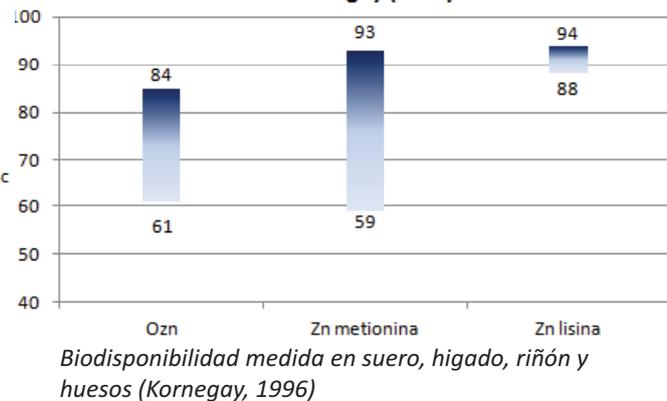
MEDIDA DE LA BIODISPONIBILIDAD

- Dentro de un mismo método depende del lugar o tejido elegido.

Biodisponibilidad fuentes de Zn en cerdos Wedekind y col. (1994)



Biodisponibilidad de distintas fuentes de zinc calculada por métodos diferentes Kornegay (1996)



Todo ello explica las diferencias de valores entre las distintas publicaciones

BIODISPONIBILIDAD

EN RESUMEN:

- se debe ver como **un valor "estimado"** que refleja la absorción y utilización de un mineral de un pienso compuesto o suplemento (Miles y Henry, 2000).

- su determinación, dentro de su definición más estricta, es difícil o imposible para algunos elementos, por lo que en estas medidas se deben asumir algunas hipótesis. En otras palabras: no es posible conocer la biodisponibilidad porcentual en todas las condiciones.

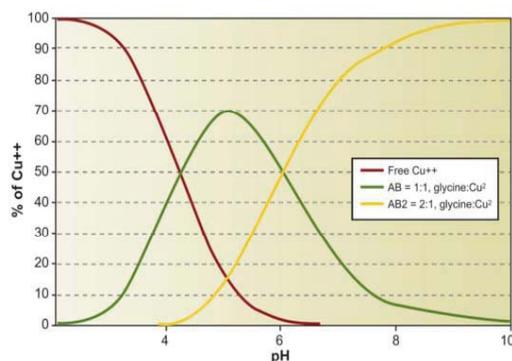
¿Cuáles son los mecanismos de acción que pueden explicar las diferencias entre quelatos y/o su mejor respuesta en relación a los ITC?

Teserens Cl
En Alimentación Animal

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA DE LOS QUELATOS

Teserens Cl
En Alimentación Animal

- ESTABILIDAD FRENTE AL pH



Los diferentes minerales traza orgánicos **no son igualmente estables a pH bajo** y, por lo tanto, no aumentan necesariamente la biodisponibilidad de un micromineral dado en el mismo grado (Brown y Zeringue, 1994; Cao y col., 2000, 2002; Guo y col., 2001).

Dintzis y col. (1995) indican que a pH alrededor de 4 los OTC están totalmente disociados

Diagrama de distribución de Cu²⁺ /Glicina con el pH (Cu 0.001M y glicina 0.002M). Murphy, (2009)

- SOLUBILIDAD

- Solubilidad y grado de unión del metal al **ligando no están necesariamente relacionados** (Brown y Zeringue, 1994; Holwerda y col., 1995; Leach y Patton, 1997).
- Si los metales se disocian a pH bajo se puede suponer que los quelatos se comportan como las correspondientes fuentes inorgánicas, sin embargo se ha demostrado que no existe relación entre este hecho y los resultados *in vivo* (Brown y Zeringue, 1994; Cao y col., 2000; Matsui y col. 1996).

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA DE LOS QUELATOS

Teseras CI
En Alimentación Animal

- ESTABILIDAD FRENTE A OTROS LIGANDOS (CONSTANTE DE DISOCIACIÓN)

Constantes de estabilidad (log K1) para varios metales quelados y complejos (Furia, 1972; Eby, 2006)			
	Zn	Cu	Mn
EDTA	16.5	18.8	13.56
Glicina	5.16	8.22	3.2
Leucina	4.92	7	2.15
Valina	5	7.92	2.84
Metionina	8*	8*	3*
Lisina	7.3*	8*	2.18
Ácidos orgánicos (láctico, málico y propiónico excepto para Mn)	1.01-2.80	2.2-3.4	1.19-2.24

- Los quelatos tienen constantes de estabilidad capaces de permitir que los iones metálicos, en gran parte, sean liberados y transferidos al sistema biológico del animal (Hynes y Kelly, 1995).
- Estas constantes no deben ser tan fuertes que impidan la transferencia del metal a los ligandos fisiológicos implicados en el transporte o en funciones metabólicas específicas (Ashmead 2012; Jondreville, 2003).
- Los quelatos impiden la oxidación metálica mejorando su absorción (Jondreville y Revy, 2003).

-OTROS FACTORES FÍSICO-QUÍMICOS COMO TAMAÑO MOLECULAR Y ESTEREOISOMERÍA

M.Gorrrachategui 8112012

ABSORCIÓN DE LOS QUELATOS

Teseras CI
En Alimentación Animal

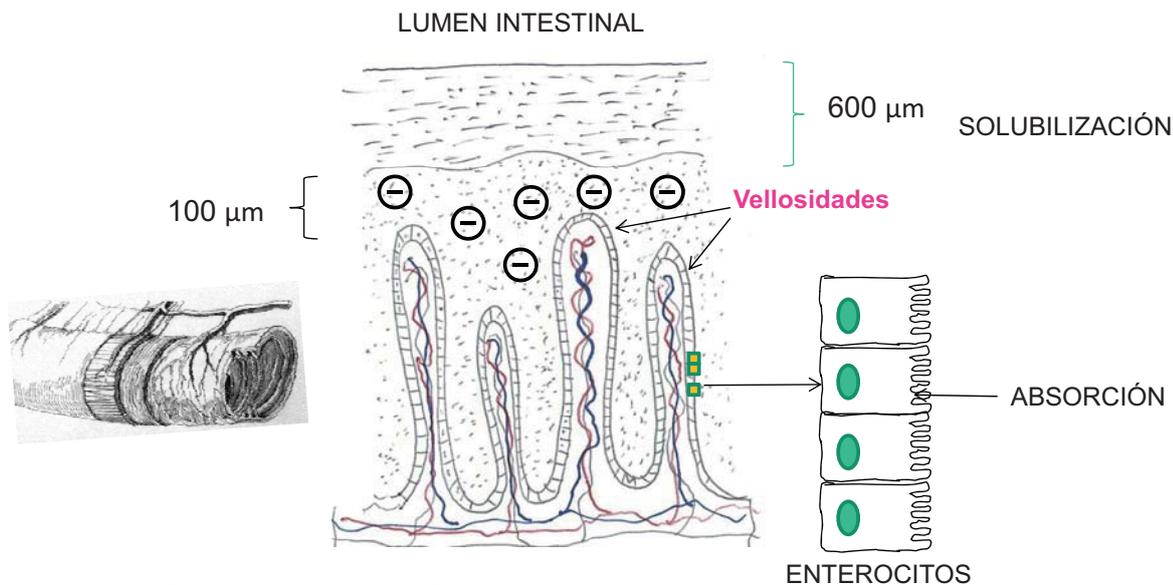
Diferentes hipótesis contribuyen a explicar la mejor absorción de los quelatos:

- **Disminución de las interacciones** con compuestos de la dieta o endógenos que bloqueen los metales o los precipiten en forma de compuestos insolubles. Entre tales compuestos están: celulosa, ácido fítico, polifenoles y fibras (Dreosti, 1993; Jondreville y Revy, 2003).
- El ligando presente en los quelatos orgánicos puede **reducir la tasa de hidroxipolimerización** que se produce cuando el pH es alto y los hace insolubles. Así se mantienen solubles y pueden ser donados a un nuevo ligando que permite que estén disponibles para su absorción (Power y Horgan, 2000).
- La teoría anterior ignora las **secreciones endógenas** que modifica considerablemente la química de los metales (Whitehead, 1996). En medio ácido el metal puede unirse a las mucinas impidiendo su precipitación. El complejo así formado llega hasta el lugar de absorción (Conrad y col., 1991; Whitehead y col., 1996). Muy estudiado en el hierro.

La teoría inicial de que quelatos y proteínatos se absorben de la misma forma que aminoácidos y péptidos (Ashmead y col., 1985; Ashmead 1993), gracias a que pueden utilizar las mismas proteínas de transporte, fue ampliamente aceptada. Sin embargo, ha cobrado fuerza la hipótesis de que los beneficios de los metales quelados **pueden deberse a factores distintos de un cotransporte de aminoácido-metal** o péptido-metal en las células (Beutler y col., 1998).

M.Gorrrachategui 8112012

ABSORCIÓN DE LOS QUELATOS



La absorción desde el Lumen depende de:

- capacidad de hidroxipolimerización.
- capacidad de intercambio de ligandos del metal.
- velocidad de paso a través de la capa de mucus.

M.Gorrachategui 8112012

ABSORCIÓN DE LOS QUELATOS

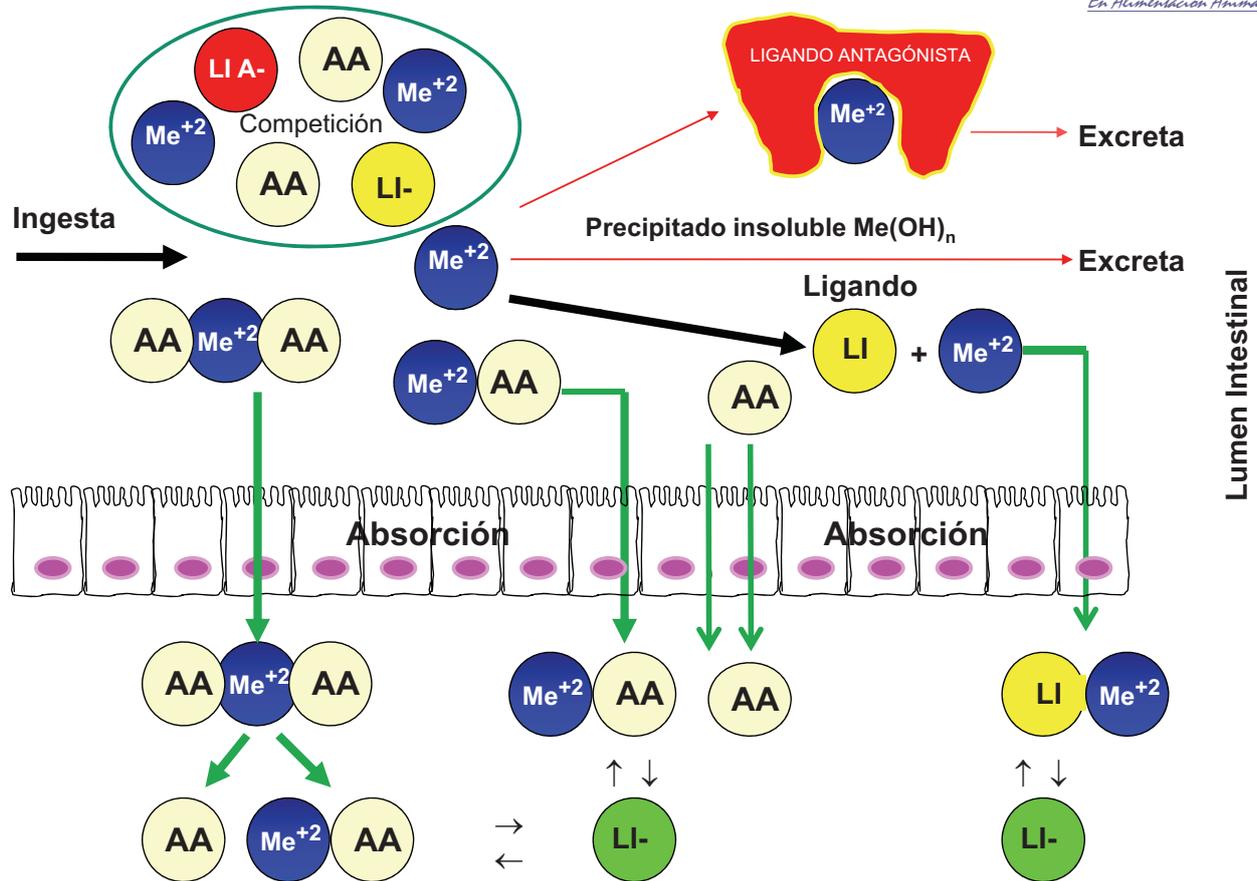
- Si los quelatos llegan sin cargas eléctricas al lugar de absorción, entonces pueden ser absorbidos **intactos mediante absorción pasiva** (Ashmead, 1985; Power y Horgan, 2000). Es necesario un gradiente diferente entre la concentración del lumen intestinal y los enterocitos.
- Sin embargo este esquema de absorción **no explica todas las observaciones** y es difícil de demostrar experimentalmente (House, 1999; Raja y col., 2000; Reffitt y col, 2000). Dado que a pH bajo hay gran cantidad de metal disociado, la hipótesis de la absorción de los quelatos intactos no parece ser la vía de absorción más importante (Hill y col., 1987; Hempe y Cousins, 1989).
- También puede haber absorción mediante **difusión facilitada** con la ayuda de moléculas de transporte que pueden modificar la permeabilidad de la membrana (Ashmead, 2012).
- Si el pH bajo del estómago puede romper el enlace del quelato, los complejos resultantes o el ión metálico pueden ser absorbidos mediante mecanismos de **transporte activo** una vez unidos a las moléculas que actúan como transportadores (Gardner, 1998).

▪ **EN DEFINITIVA: No existe una única vía de absorción** de los oligoelementos. Depende de cómo lleguen al lugar de absorción y de las condiciones existentes en el lumen intestinal en ese momento, incluido el pH (Asmead, 2012).

M.Gorrachategui 8112012

HIPÓTESIS SIMPLIFICADA DE ABSORCIÓN DE LOS MINERALES

Teseras CI
En Alimentación Animal



RESUMEN

Teseras CI
En Alimentación Animal

VENTAJAS DEL USO DE QUELATOS

- Mejora de los resultados. En ningún caso se han obtenido valores peores que con las correspondientes fuentes inorgánicas.
- Disminución del riesgo de peroxidación causada o favorecida por los metales en forma iónica.
- Menor excreción.
- Posible disminución de la dosis de incorporación de oligoelementos necesaria.

INCONVENIENTES

- Coste económico del producto.
- Dificultad para el control de calidad.
- Dificultad para evaluar su respuesta en muchas condiciones prácticas.

La respuesta zootécnica, la mejora de las condiciones sanitarias o la respuesta inmune son algunos de los aspectos a tener en cuenta a la hora de decidir. Para Cheng y col. (2005) el mejor criterio de decisión es la repetitividad de los datos de eficacia.

MUCHAS GRACIAS

Tesereus CI
En Alimentación Animal

M.Gorrachategui 18112011