

**UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA
LA MOLINA**

ESCUELA DE POSGRADO

DOCTORADO EN CIENCIA ANIMAL



**“METAANÁLISIS DEL EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE
SELENIO SOBRE EL RENDIMIENTO PRODUCTIVO Y
REPRODUCTIVO DE CERDOS”**

Presentada por:

JIMMY ROLANDO QUISIRUMBAY GAIBOR

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE DOCTOR
DOCTORIS PHILOSOPHIAE EN CIENCIA ANIMAL**

**Lima – Perú
2020**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA
LA MOLINA**

**ESCUELA DE POSGRADO
DOCTORADO EN CIENCIA ANIMAL**

**“METAANÁLISIS DEL EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE
SELENIO SOBRE EL RENDIMIENTO PRODUCTIVO Y
REPRODUCTIVO DE CERDOS”**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE DOCTOR
DOCTORIS PHILOSOPHIAE EN CIENCIA ANIMAL**

Presentada por:

JIMMY ROLANDO QUISIRUMBAY GAIBOR

Sustentada y aprobada ante el siguiente jurado:

Dra. María Elena Villanueva Espinoza

PRESIDENTE

Ph.D. Carlos Vílchez Perales

ASESOR

Ph.D. Víctor Guevara Carrasco

MIEMBRO

Ph.D. Gustavo Gutiérrez Reynoso

MIEMBRO

Ph.D. Miguel Ángel Ara Gómez

MIEMBRO EXTERNO

DEDICATORIA

A mi esposa Karen y a mi hijo Joaquín por el apoyo permanente. A mis padres, abuelita, hermanos, sobrinos y sobrinas.

Jimmy

AGRADECIMIENTO

A Dios por la salud y sabiduría. A la Universidad Central del Ecuador y la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia por el apoyo y financiamiento brindados. El agradecimiento especial a mi asesor Ph.D. Carlos Vílchez Perales por el respaldo permanente a lo largo del programa de estudios.

ÍNDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA	3
2.1. Historia.....	3
2.2. Funciones	3
2.3. Familia de las seleno-proteínas	4
2.4. Requerimientos nutricionales de selenio	5
2.5. Macro-ingredientes: aporte de selenio	6
2.6. Fuentes de selenio	8
2.7. Evaluación del estado de selenio	9
2.8. Selenio en la nutrición porcina	10
2.8.1. Selenio en la nutrición de lechones	10
2.8.2. Selenio en la nutrición de cerdos en crecimiento-acabado	12
2.8.3. Selenio en la nutrición de marranas	14
2.8.4. Selenio en la nutrición de verracos (sementales)	16
2.9. Deficiencia de selenio	18
2.10. Exceso de selenio	19
2.11. Metaanálisis	20
2.11.1. Definición.....	20
2.11.2. Consideraciones para elaborar un metaanálisis.....	21
2.11.3. Técnicas dentro del metaanálisis.....	23
2.11.4. Modelos estadísticos dentro del metaanálisis.....	27
III. SECCIÓN ANALÍTICA	29
EVALUACIÓN 1. METAANÁLISIS: EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DIETARIA DE SELENIO EN LA CONCENTRACIÓN TISULAR EN CERDOS.....	30
1. Introducción	31

2. Materiales y métodos	33
3. Resultados	36
4. Discusión	42
5. Conclusiones	43
EVALUACIÓN 2. SUPLEMENTACIÓN DE SELENIO Y ACTIVIDAD DE LA ENZIMA GLUTATIÓN PEROXIDASA EN SUERO SANGUÍNEO EN CERDOS: UN METAANÁLISIS	44
1. Introducción	45
2. Materiales y métodos	46
3. Resultados y discusión	50
4. Conclusiones	56
EVALUACIÓN 3. EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE SELENIO SOBRE EL RENDIMIENTO PRODUCTIVO EN CERDOS: METAANÁLISIS	57
1. Introducción	58
2. Materiales y métodos	59
3. Resultados	62
4. Discusión	68
5. Conclusiones	69
EVALUACIÓN 4. COMPARACIÓN DE DOS FUENTES DE SELENIO EN EL RENDIMIENTO REPRODUCTIVO, PRODUCTIVO, CONCENTRACIÓN TISULAR Y ACTIVIDAD DE GSH-PX EN MARRANAS Y LECHONES: METAANÁLISIS ..	70
1. Introducción	71
2. Materiales y métodos	72
3. Resultados	75
4. Discusión	87
5. Conclusión	90
IV. DISCUSIÓN GENERAL	91
V. CONCLUSIONES GENERALES	95

VI. RECOMENDACIONES	96
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	97
VIII ANEXOS	122

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Recomendaciones nutricionales de selenio para cerdos destinados al engorde	6
Tabla 2: Contenido de selenio en ingredientes destinados a la alimentación de cerdos	7
Tabla 3: Concentración tisular de selenio (ppm).....	36
Tabla 4: Tamaño de efecto medio de la concentración tisular de selenio	37
Tabla 5: Índice de inconsistencia concentración tisular	38
Tabla 6: Metaregresión para número de repeticiones.....	39
Tabla 7: Metaregresión para nivel de selenio	39
Tabla 8: Actividad enzimática GSH-Px (valores absolutos) y tamaño de efecto de la enzima GSH-Px en suero sanguíneo en cerdos.....	51
Tabla 9: Resumen variables respuesta para el metaanálisis del impacto de la suplementación alimenticia de selenio sobre la ganancia diaria de peso (GDP), consumo diario promedio de alimento (CDPA) y eficiencia alimenticia (EA) de cerdos	63
Tabla 10: Tamaño de efecto de la suplementación de selenio sobre la ganancia diaria de peso (GDP), consumo diario promedio de alimento (CDPA) y eficiencia alimenticia (EA) de cerdos.....	64
Tabla 11: Índice de inconsistencia (I^2) de la suplementación de selenio sobre la ganancia diaria de peso (GDP), consumo diario promedio de alimento (CDPA) y eficiencia alimenticia (EA) de cerdos.....	65
Tabla 12: Metaregresión para número de repeticiones.....	66
Tabla 13: Metaregresión para nivel de selenio	66
Tabla 14: Resumen variable respuesta rendimiento reproductivo marranas y progenie	77
Tabla 15: Resumen tamaño de efecto rendimiento reproductivo marranas y progenie	78
Tabla 16: Índice de inconsistencia variables productivas y reproductivas en marranas y progenie	79
Tabla 17: Metaregresión número de repeticiones sobre desempeño productivo y reproductivo en marranas y progenie	80
Tabla 18: Metaregresión nivel de Se sobre desempeño productivo y reproductivo en marranas y progenie.....	81
Tabla 19: Metaregresión nivel de Zn sobre rendimiento productivo y reproductivo de marranas y progenie.....	82
Tabla 20: Metaregresión nivel de Cu sobre rendimiento productivo y reproductivo de marranas y progenie.....	83

Tabla 21: Metaregresión nivel de vitamina A sobre rendimiento productivo y reproductivo marranas y progenie.....	84
Tabla 22: Metaregresión nivel de vitamina E sobre rendimiento productivo y reproductivo marranas y progenie.....	85

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: ejemplo de gráfico de bosque.....	24
Figura 2: ejemplo gráfico de embudo.....	26
Figura 3: Flujograma selección y descarte de artículos concentración tisular de selenio ...	34
Figura 4: Gráfico de embudo concentración de selenio en hígado.....	40
Figura 5: Gráfico de embudo concentración de selenio en riñón	40
Figura 6: Gráfico de embudo concentración de selenio en músculo.....	41
Figura 7: Gráfico de embudo concentración de selenio en sangre	41
Figura 8: Flujograma de selección y descarte de artículos actividad de GSH-Px.....	48
Figura 9: Metaregresión análisis general: actividad GSH-Px en suero sanguíneo y número de repeticiones	52
Figura 10: Metaregresión análisis general: actividad GSH-Px en suero sanguíneo y nivel de selenio en la dieta	52
Figura 11: Gráfico de embudo actividad de GSH-Px.....	53
Figura 12: Flujograma de selección y descarte de artículos rendimiento productivo	60
Figura 13: Gráfico de embudo ganancia diaria de peso	67
Figura 14: Gráfico de embudo consumo diario promedio de alimento.....	67
Figura 15: Gráfico de embudo eficiencia alimenticia	68
Figura 16: Flujograma selección y descarte artículos rendimiento productivo y reproductivo marranas y progenie	73
Figura 17: Tamaño de efecto del peso promedio del lechón al nacimiento	76
Figura 18: Gráfico de embudo de la actividad GSH-Px (leche).....	86
Figura 19: Gráfico de embudo de la concentración de Se en músculo del lechón	86
Figura 20: Gráfico de embudo concentración de Se en sangre del lechón.....	87

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1: Metaregresión para número de repeticiones y actividad de GSH-Px en suero	122
ANEXO 2: Metaregresión para nivel de selenio sobre la actividad de GSH-Px en suero	122
ANEXO 3: Metaregresión para nivel de Cu y Zn en dieta sobre actividad de GSH-Px en suero.....	123
ANEXO 4: Metaregresión para nivel de vitamina A y E en dieta sobre actividad de GSH-Px en suero.....	123

LISTA DE ABREVIATURAS

AOC-T	Capacidad antioxidante total
ARNt	Ácido ribonucleico de transferencia
ATP	Adenosín trifosfato
CA	Conversión alimenticia
CAT	Enzima catalasa
CDPA	Consumo diario promedio de alimento
Cu	Cobre
DE	Desviación estándar
DME	Diferencia de medias estandarizada
EA	Eficiencia alimenticia
EE	Error estándar
GDP	Ganancia diaria de peso
GSH	Glutación
GSH-Px	Glutación peroxidasa
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrógeno
HMSeBA	Ácido 2-hidroxi-4-metil-selenio butanoico
I ²	Índice de inconsistencia
IC	Intervalo de confianza
ICP-MS	Espectrometría de masas de plasma acoplada inductivamente
IgA	Inmunoglobulina A
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
MA	Metaanálisis
MDA	Malondialdehído
MeSeCis	Metil-selenio-cisteína
mL	Mililitro
NA	No aplica
NRC	National Research Council

OH-SeMet	Hidroxi-selenio-metionina
p	Valor de probabilidad
PHGPx	Fosfolípido-hidroperóxido glutatión peroxidasa
PUFAs	Ácidos grasos poli-insaturados
PV	Peso vivo
ROS	Especies reactivas de oxígeno
Se	Selenio
Sec	Selenio-cisteína
Se I	Selenio inorgánico
SeMet	Selenio-metionina
Se O	Selenio orgánico
SOD	Enzima superóxido dismutasa
TBARS	Sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico
TEg	Tamaño de efecto global
TEi	Tamaño de efecto individual
U	Unidades
UE	Unidad experimental
Zn	Zinc

RESUMEN

Se evaluó el efecto de la suplementación alimenticia de selenio sobre el rendimiento productivo, reproductivo, concentración tisular y actividad de la enzima GSH-Px en cerdos, marranas y su progenie. Se utilizó la herramienta estadística metaanálisis a partir de 29 artículos científicos, bajo el modelo de efectos aleatorios se determinó tamaño de efecto (diferencia de medias estandarizada), heterogeneidad y sesgo de publicación. Se encontró que la eficiencia alimenticia en lechones se vio mejorada (DME=0,0117 g/kg; $p<0,05$), no así en cerdos en crecimiento-acabado (DME=-0,0003 g/kg; $p=0,8$). Respecto a la concentración tisular se encontró que la suplementación de Se genera una mayor concentración de Se en todos los tejidos evaluados ($p<0,05$): riñón (2,51 ppm), hígado (0,564 ppm), músculo (0,189 ppm) y sangre (0,151 ppm), frente al grupo sin suplementación de Se. En marranas el selenio orgánico (Se O) permitió concentrar mayor cantidad en sangre (DME=0,020; $p<0,00001$), calostro (DME=0,041 ppm; $p=0,00161$), leche (DME=0,033 ppm; $p<0,00001$) y en varios tejidos de sus lechones: hígado (DME= 0.071 ppm; $p=0,048$), músculo (DME= 0,041 ppm; $p<0,00001$), riñón (DME=0,181 ppm; $p=0,004$) y sangre (DME= 0,018 ppm; $p=0,004$). La actividad de la enzima GSH-Px medida en suero se ve favorecida ($p<0,05$) tras la suplementación de selenio en cerdos, marranas y su progenie, no se encontró diferencia entre las fuentes suplementadas ($p>0,05$). A nivel de calostro (DME= 57,49 U/mL; $p=0,048$) y leche (DME= 17,88 U/mL; $p<0,00001$) se determinó que la suplementación de Se O genera una mayor actividad de GSH-Px versus la fuente de selenio inorgánica (Se I). La suplementación de selenio mejora el rendimiento productivo en lechones, favorece la concentración tisular de selenio e incrementa la actividad de GSH-Px en suero independientemente de la fuente empleada en cerdos y marranas. Factores relacionados al diseño experimental y nutrientes con función antioxidante afectan las variables estudiadas y deben ser consideradas cuando se suplementa selenio a través de la dieta.

Palabras clave: Selenio, cerdos, marranas, concentración tisular, GSH-Px

ABSTRACT

The effect of selenium feed supplementation on the productive, reproductive performance, tissue concentration and activity of GSH-Px in pigs, sows and their progeny were evaluated. The statistical meta-analysis tool was used based on 29 scientific articles, under the random effects model, effect size (standardized mean difference), heterogeneity and publication bias were determined. It was found that the feed efficiency in piglets was improved (DME= 0.0117 g/kg; $p < 0.05$), but not in growing-finishing pigs (DME= -0,0003 g/kg; $p = 0,8$). Regarding tissue concentration, it was found that selenium supplementation generates a higher concentration of selenium in all tissues evaluated ($p < 0.05$): kidney (2.51 ppm), liver (0.564 ppm), muscle (0.189 ppm) and blood (0.151 ppm), compared to the group without supplementation. In sows, organic selenium (Se O) allowed to concentrate more selenium in blood (DME=0.020; $p < 0.00001$), colostrum (DME=0.041 ppm; $p = 0.00161$), milk (DME= 0.033 ppm; $p < 0.00001$) and in various tissues of its piglets: liver (DME=0.071 ppm; $p = 0.048$), muscle (DME = 0.041 ppm; $p < 0.00001$), kidney (DME = 0.181 ppm; $p = 0.004$) and blood (DME= 0.018 ppm; $p = 0.004$). The activity of GSH-Px measured in serum is favored ($p < 0.05$) after selenium supplementation in pigs, sows and their progeny, no difference was found between the supplemented sources ($p > 0.05$). In colostrum (DME = 57.49 U/mL; $p = 0.048$) and milk (DME=17.88 U/mL; $p < 0.00001$) it was determined that Se O supplementation generates a greater activity of GSH-Px versus the inorganic source (Se I). Selenium supplementation improves the productive performance in piglets, favors the tissue concentration of selenium and increases the activity of GSH-Px in serum regardless of the source used in pigs and sows. Factors related to the experimental design and nutrients with antioxidant function affect the variables studied and should be considered when selenium is supplemented through the diet.

Keywords: Selenium, pigs, sows, tissue concentration, GSH-Px

I. INTRODUCCIÓN

El selenio (Se) es un elemento traza esencial que forma parte integral de las seleno-proteínas las cuales participan en numerosos procesos fisiológicos. Todas las seleno-proteínas contienen al menos una seleno-cisteína (Sec). Este elemento juega un rol esencial como antioxidante, mejora la inmunidad y la reproducción. Estudios han probado que el Se disminuye el riesgo de tumores, enfermedades cardiovasculares y la toxicidad producida por micotoxinas. Es un componente de la enzima glutatión peroxidasa (GSH-Px), la cual detoxifica los peróxidos lipídicos y provee protección a las membranas celulares. El principal cambio bioquímico ante una deficiencia de Se es la disminución en la síntesis de seleno-proteínas y el descenso de la actividad de GSH-Px.

Existen dos fuentes de Se usadas en la nutrición animal, inorgánica (Se I) (selenito de sodio o selenato) y orgánica (Se O), cuya forma principal son selenio-metionina (SeMet) y Se-cisteína a través del uso de levadura enriquecida con selenio (Se levadura). El selenito de sodio puede actuar como un prooxidante, el cual es potencialmente tóxico a altos niveles, mientras que SeMet no presenta este efecto nocivo sobre la salud. El Se O es la forma más apropiada para ser usada en la suplementación en animales debido a su mayor biodisponibilidad y menor toxicidad. Las formas orgánicas e inorgánicas de Se varían en la retención tisular y la forma orgánica resulta ser superior a la inorgánica.

En cerdos en acabado se ha reportado que el Se O incrementa el depósito de Se muscular y mejora la calidad de la carne. Las marranas por su parte están expuestas a diferentes tipos de estrés durante la gestación y la lactancia, los cuales pueden afectar negativamente el desarrollo embrionario, el crecimiento y la salud fetal, el número de mortinatos, el tamaño de la camada y el crecimiento post-parto de lechones. Muchos investigadores indican que las levaduras ricas en Se son una forma efectiva de incrementar el rendimiento productivo, reproductivo, actividad de GSH-Px, concentración tisular y mejoramiento de la calidad de la carne en pollos, cerdos de engorde y marranas.

Las recomendaciones nutricionales en cerdos establecen un nivel de suplementación de Se entre 0,1 a 0,3 mg/kg de alimento. Valores dentro y fuera de estos rangos han sido investigados con diferentes resultados al evaluar rendimiento productivo, reproductivo, concentración tisular y actividad de la enzima GSH-Px. El metaanálisis es un método estadístico que resume y cuantifica el conocimiento adquirido a través del análisis de los resultados ya publicados sobre una temática en común. Esta herramienta permite obtener una medida del efecto combinado con una mayor precisión que la de los estudios individuales incluidos en una revisión sistemática y, por lo tanto, una mayor potencia estadística. El objetivo de este trabajo de investigación fue cuantificar a través de metaanálisis el impacto de la suplementación de selenio sobre el rendimiento productivo, reproductivo, concentración tisular y actividad de GSH-Px en cerdos, marranas y su descendencia.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. Historia

El reconocimiento del selenio (Se) como un mineral traza esencial para las dietas de los animales ocurrió hace 60 años aproximadamente (Schwarz y Foltz 1957). Un tiempo posterior a su descubrimiento, se encontró que este micronutriente prevenía la enfermedad del músculo blanco en ovinos (Muth *et al.* 1958, Oldfield *et al.* 1960), necrosis hepática, miocardiopatías y diátesis exudativa en otras especies (National Research Council 2012). Sin embargo, fue hasta 1973 (Rotruck *et al.* 1973) cuando se emparentó al Se con la actividad de la enzima glutatión peroxidasa (GSH-Px). A partir de investigaciones del rol del selenio en diferentes etapas productivas en todas las especies animales destinadas a la producción animal se determinó que el Se no solo afecta el rendimiento, sino también la salud animal.

2.2. Funciones

El selenio es un elemento traza de gran funcionalidad para la vida (Kieliszek *et al.* 2015). Es conocido principalmente por su actividad antioxidante y por sus propiedades antiinflamatorias y antivirales (Rayman 2000, 2012). A diferencia de los metales que interactúan con las proteínas en forma de cofactores, el Se como metaloide se incorpora co-translacionalmente a la cadena de polipéptidos como parte del aminoácido Sec. Las proteínas que contienen Sec como parte integral de su cadena de polipéptidos se definen como seleno-proteínas. Las seleno-proteínas están presentes en todos los linajes de la vida y gran parte de la influencia beneficiosa del Se en la salud se atribuye a su presencia dentro de al menos 25 seleno-proteínas (Pappas *et al.* 2008). Se han descubierto veinticinco seleno-proteínas en humanos, pero solo algunas de ellas se han caracterizado funcionalmente (Roman *et al.* 2014). Al menos 21 seleno-proteínas se han identificado en tejidos de cerdo (Zhao *et al.* 2015).

En general, se acepta que en los sistemas biológicos el Se participa en diversas funciones fisiológicas como parte integral de una gama de seleno-proteínas. De hecho, es bien sabido que el azufre y el selenio se encuentran en las proteínas como componentes de los aminoácidos cisteína, metionina, Sec y SeMet.

La actividad redox de esos aminoácidos en condiciones fisiológicas permite una amplia variedad de modificaciones en las proteínas post-traduccionales. Por ejemplo, a diferencia de cualquier otro aminoácido, la cisteína y la Sec pueden participar en varias vías redox distintas, incluidas las reacciones de intercambio y radicales, así como las reacciones de transferencia de átomos, electrones e hidruros. Además, la posición del selenio en la tabla periódica entre los metales y los no metales hace que las seleno-proteínas sean catalizadores efectivos para muchas transformaciones redox biológicas (Surai 2006, Hatfield *et al.* 2014).

2.3. Familia de las seleno-proteínas

En general, las seleno-proteínas están involucradas en la regulación de muchos procesos fisiológicos y bioquímicos diferentes, que incluyen:

- Eliminación de hidroperóxido dependiente de glutatión
- Reducción de tiorredoxinas
- Síntesis de selenofosfato
- Activación e inactivación de las hormonas tiroideas
- Reparación de residuos de metionina oxidada
- Plegamiento y degradación de proteínas asociadas al retículo endoplásmico

Esto explica el importante papel del selenio en la salud animal, incluidos los roles en la defensa antioxidante, la regulación del sistema inmune (Dalgaard *et al.* 2018, Liu *et al.* 2018) y otras funciones (Kieliszek y Błażejczak 2016). Como se mencionó anteriormente, los principales efectos del Se en los animales, incluidos los cerdos, son causados por seleno-proteínas que contienen Sec específicas. De hecho, Sec se considera el aminoácido 21º, y comprender la síntesis de seleno-proteínas ha ayudado sustancialmente a comprender el código genético.

La presencia de Sec en el sitio catalítico de las enzimas selenio dependientes favorece las propiedades cinéticas y mejora la actividad catalítica de las enzimas contra los elementos oxidantes, versus las enzimas que incluyen azufre en su estructura. Por lo tanto, Sec es único entre los aminoácidos, ya que es el único que contiene un micronutriente dietético esencial (selenio) que requiere maquinaria sintética compleja dependiente de ARNt para su síntesis, suministro al ribosoma e inserción en la seleno-proteína naciente. De hecho, la disponibilidad de selenio y el estrés son los principales factores que determinan la expresión de seleno-proteínas en varios tejidos (Hatfield *et al.* 2016).

Las seleno-proteínas son responsables de las diversas funciones biológicas y las vías moleculares del Se, y todas contienen al menos una Sec (Labunskyy *et al.* 2014, Roman *et al.* 2014). En los mamíferos hay ocho glutatión peroxidadasas (GPx), cinco de las cuales son enzimas Sec (GPx1, GPx2, GPx3, GPx4 y GPx6), mientras que las otras tres (GPx5, GPx7 y GPx8) tienen una cisteína en su sitio catalítico (Nazıroğlu y Yürekli 2013). Las enzimas GPx participan en la señalización del peróxido de hidrógeno (H₂O₂), la eliminación de hidroperóxidos, buscando mantener el equilibrio redox celular, y GPx1 es la enzima que se encuentra en mayor cantidad en mamíferos y actúa como un potente antioxidante en la destrucción del H₂O₂ (Lubos *et al.* 2011). Esta protección de las células contra el daño oxidativo al degradar el H₂O₂ ha recibido mucha atención en relación con la salud humana y la prevención de enfermedades (Ruseva *et al.* 2013).

La familia de las glutatión peroxidadasas (GPx), tiene un fuerte papel antioxidante en el citosol celular (GPx1), en el tracto gastrointestinal (GPx2), en el espacio extracelular en el plasma (GPx3), en la membrana celular y en el espermatozoide (GPx4). La última también se conoce como GPx hidroperóxido de fosfolípido debido a su papel en la desintoxicación de los peróxidos lipídicos dentro de la membrana de la célula. GPx5 se llama GPx epididimario debido a su expresión restringida en el epidídimo (Surai 2006). La GPx6 se encuentra en el epitelio olfativo y los tejidos embrionarios (Vaishnav *et al.* 2008, Labunskyy *et al.* 2014). Actualmente se sabe que la suplementación de selenio reduce el daño que el estrés calórico genera sobre los enterocitos en cerdos gracias a la regulación de la expresión de las seleno-proteínas (Tang *et al.* 2019).

La disponibilidad de selenio regula la síntesis de seleno-proteínas, y cuando este mineral es escaso, se proporciona el selenio para la síntesis de ciertas seleno-proteínas a partir de otras proteínas (Howard *et al.* 2013, Seyedali y Berry 2014). La investigación en modelos animales como ratones ha mejorado el conocimiento sobre la acción biológica de Se, sin embargo, la incertidumbre aumenta cuando estos resultados se extrapolan a la salud humana. En cuanto a los animales monogástricos, la información más antigua se ha concentrado en el rol fisiológico del Se, ya que se encontró miocardiopatías en porcinos y necrosis hepática y distrofia muscular en pollos de engorde (Koller y Exon 1986, Oropeza-Moe *et al.* 2015).

2.4. Requerimientos nutricionales de selenio

Según el National Research Council (2012), los lechones requieren 0,3 mg/kg de alimento mientras que los cerdos en acabado y marranas necesitan 0,15 mg/kg de selenio, estos

requerimientos nutricionales son considerados como mínimos y han sido desarrollados a partir de experimentos de dosis-respuesta (Hill *et al.* 2001).

Por su parte Rostagno *et al.* (2017), para cerdos en crecimiento, hacen una sugerencia más minuciosa respecto a este micromineral la cual se detalla en la Tabla 1. Mientras que para porcinos en etapa reproductiva recomienda 0,397 mg/kg (Se I) y 0,178 mg/kg (Se O). Las tablas brasileñas de requerimientos nutricionales desarrollados por Rostagno *et al.* (2017) tienen por objetivo una producción más económica de cerdos y han sido desarrolladas tras investigaciones de dosis-respuestas en Universidades del Brasil.

Tabla 1: Recomendaciones nutricionales de selenio para cerdos destinados al engorde

Rango de peso (kg)	Se inorgánico (mg/kg)	Se orgánico (mg/kg)
5,5 – 9	0,517	0,233
9 – 15	0,459	0,207
15 – 30	0,376	0,169
30 – 50	0,305	0,137
50 – 70	0,253	0,114
70 – 100	0,210	0,095
100 - 125	0,176	0,079

FUENTE: Rostagno *et al.* (2017)

2.5. Macro-ingredientes: aporte de selenio

Se debe considerar que las dietas tradicionales para la alimentación de cerdos incluyen materias primas a base de maíz, sorgo, soya entre otras, que por su única inclusión (sin premezcla mineral) no alcanzarían a cubrir el nivel de selenio requerido por el animal. Por lo tanto, el nivel de suplementación de Se a través de la premezcla mineral debe ser balanceada con el aporte de las materias primas (ingredientes). En la Tabla 2 se presenta el aporte de Se de los principales ingredientes utilizados en la alimentación porcina.

Tabla 2: Contenido de selenio en ingredientes destinados a la alimentación de cerdos

Ingrediente	National Research Council (2012) (mg/kg, tal como ofrecido)	Rostagno <i>et al.</i> (2017) (mg/kg, tal como ofrecido)
Maíz	0,07	0,07
Sorgo	0,20	0,25-0,35
Pasta de soya	0,27 – 0,32	0,34 - 0,44
Soya integral	0,11	0,21
Pasta de canola	1,10	-
Leche desnatada en polvo	0,12	-
Suero de leche en polvo	0,12	0,21
Harina de algodón	0,80	0,58
Harina de carne	0,37	0,30 - 0,42
Avena	0,30	-
Trigo	0,28 – 0,33	-
Salvado de trigo	0,51	0,31
Cebada	0,10	0,11
Polvillo de arroz	0,27	0,31

Las diferencias en el contenido de selenio entre las dos guías nutricionales están relacionadas al origen, número de muestras analizadas y calidad del procesamiento de los ingredientes analizados. El contenido de Se del suelo es un factor determinante en la concentración de este mineral en los alimentos y es un factor que varía ampliamente entre las distintas áreas geográficas. Adicionalmente, el National Research Council (2012) incluye un mayor número de muestras analizadas, debido al mayor número de ediciones publicadas.

2.6. Fuentes de selenio

En forma natural los animales adquieren Se a través de plantas o granos que consumen. El selenio no es un microelemento esencial para plantas y hongos (incluida la levadura), sin embargo, tienen la capacidad de transformar formas minerales de Se presentes en el suelo en varias formas orgánicas (en mayor cantidad SeMet y Sec) como medio de sobrevivencia (White 2015). El nivel de Se en las plantas es variable y depende de la concentración de selenio en el suelo y su disponibilidad. Sin embargo, el requerimiento de Se del animal a menudo es más alto que el nivel endógeno de la planta y, por lo tanto, el Se debe ser agregado a la dieta de forma regular (Shini *et al.* 2015).

Los efectos biológicos del Se en los mamíferos están fuertemente influenciados por la forma química del Se absorbido, la fuente y el estado del Se sobre otros elementos minerales (Borella *et al.* 1996, Weekley y Harris 2013). Existen dos fuentes principales de Se usadas en la nutrición animal denominadas inorgánica (selenito o seleniato de sodio) y orgánica (SeMet) a partir de levadura rica en Se. La forma orgánica si bien es una denominación tradicional en el sentido estricto no es correcto hablar de orgánico pues al tratarse de un mineral (selenio) por simple definición es una molécula inorgánica, Sin embargo, adquiere este nombre por encontrarse asociado a una molécula orgánica como lo son los aminoácidos.

El selenito de sodio (Na_2SeO_3) puede actuar como prooxidante, resultando ser potencialmente tóxico a dosis alimenticias elevadas mientras que la SeMet no tiene ningún efecto perjudicial para la salud (Seko *et al.* 1989, Silva *et al.* 2019a). Aproximadamente 50% del Se en la levadura rica en Se es SeMet, mientras que la cantidad restante son varias formas de seleno-aminoácidos o sus análogos (Mahan 1995). Sin embargo, Bierla *et al.* (2013) señalan que en la selenio levadura del 60 al 70% es SeMet y entre el 10 al 15% es Sec.

En términos generales, la principal ventaja del Se orgánico en la nutrición del cerdo, similar a otras especies animales, incluidas las aves, proviene de las reservas de Se acumuladas en los tejidos, principalmente en los músculos, en forma de SeMet (Surai y Fisinin 2014, Silva *et al.* 2019b). En una investigación en la que se suplementó selenio se encontró que la forma orgánica aumenta el contenido total de Se en los músculos al compararlo con la metil-selenocisteína (MeSec) y el selenito. Del Se total encontrado en el músculo, más del 70% se encontró en forma de SeMet y más del 11% en forma de Sec (Zhang *et al.* 2020). De manera general, el Se orgánico como SeMet, Sec y MeSec tienen una mayor biodisponibilidad y baja toxicidad frente a la forma inorgánica de Se (Marschall *et al.* 2016; Davis *et al.* 2017).

En los últimos años se habla de una nueva forma química de Se denominado HMSeBA (ácido 2-hidroxi-4-metil-selenio butanoico) el cual ha demostrado ser una alternativa efectiva en la suplementación dietaria de Se en la nutrición porcina. En un estudio realizado en cerdos en crecimiento a un nivel de 0,3 mg/kg de Se, aquellos cerdos que recibieron el HMSeBA tuvieron una mayor biodisponibilidad de Se en plasma, hígado y músculo, 170, 141 y 162 por ciento más alto, respectivamente, en comparación con los cerdos que recibieron Se en forma de levadura rica en Se; sin embargo, esto no generó un aumento en el rendimiento productivo de los cerdos (Jlali *et al.* 2014).

En trabajos realizados por Chao *et al.* (2019) se encontró que la administración de Se en forma de HMSeBA no mejoró el rendimiento productivo en lechones al compararlo frente al selenito de sodio (0,3 mg/kg; dieta control). A pesar de ello, HMSeBA aumenta la concentración de selenio en suero, hígado, riñón y músculo. Además, la suplementación de 0,2 y 0,4 mg/kg de Se (HMSeBA) incrementa la capacidad de defensa antioxidante total y a un nivel de 0,4 y 0,5 mg/kg aumenta la actividad de GSH-Px ($p < 0,05$).

2.7. Evaluación del estado de selenio

La SeMet es la forma natural en las dietas humanas y animales, y una vez ingerida, se absorbe a través de los transportadores intestinales de metionina y entra en las reservas de metionina del cuerpo. El otro destino importante del Se durante su metabolismo, es el que aparece principalmente en el hígado, a través del ciclo de la metionina y la vía de trans-sulfuración que produce Sec como una forma transitoria rápidamente convertida en seleniuro disponible para la síntesis de seleno-proteínas en animales (Burk y Hill 2015).

Al considerar la comparación de las formas de Se orgánicas versus inorgánicas en términos de biodisponibilidad de Se para animales, se ha prestado mayor atención a la SeMet como la forma de Se orgánica. Representa la forma principal del grupo inespecífico de Se con la única función conocida de ser una forma segura de almacenamiento de Se para el animal que puede liberarse en caso de limitación (Schrauzer, 2003, Silva *et al.* 2019b). Por el contrario, la Sec representa el grupo específico de Se cuando se incorpora a las seleno-proteínas. Sin embargo, todas las formas dietéticas de Se deben convertirse en el seleniuro intermedio antes de la síntesis *de novo* de Sec para incorporarse a las seleno-proteínas (Rayman 2008). En otras palabras, la Sec en la dieta no se puede usar directamente para la síntesis de seleno-proteínas. Una vez convertido en seleniuro, el Se puede ingresar a la ruta de traducción de seleno-proteínas, una maquinaria compleja capaz de lidiar con la alta reactividad del Se y

garantizar la síntesis y codificación de Sec (Labunsky *et al.* 2014). Por esta razón, la Sec es reconocida como el aminoácido 21° (Arner 2010).

Las formas orgánicas de Se se absorben fácilmente con una eficiencia general cercana al 70-90 por ciento a niveles dietéticos fisiológicos normales; mientras que el selenito tiene una eficiencia menor porque su absorción directa no supera el 60 por ciento. La ingesta muy alta de SeMet da como resultado la acumulación de SeMet en los tejidos que puede ser mucho mayor que la Sec de las seleno-proteínas. Sin embargo, el nivel de selenio de un animal o persona suele evaluarse mediante la cuantificación de la concentración de Se en sangre entera o fracciones sanguíneas como plasma y suero.

El selenio total se mide usando espectrofotometría de absorción atómica o una espectrometría de masas de plasma acoplada inductivamente (ICP-MS) (Combs Jr 2015). Las concentraciones plasmáticas o séricas reflejarán cambios en el estado de Se en un período corto, mientras que la concentración en sangre total se considera como un mejor indicador de la ingesta de selenio a largo plazo. La determinación de la actividad de la enzima glutatión peroxidasa dependiente de selenio es un indicador metabólico del estatus de este mineral utilizado a menudo en trabajos de investigación con animales. La actividad de GSH-Px depende de la presencia de selenio, pero la relación entre la suplementación dietética de selenio y la actividad de GSH-Px no es simple, especialmente cuando la variación de la ingesta de selenio es pequeña (Dalto *et al.* 2018).

2.8. Selenio en la nutrición porcina

2.8.1. Selenio en la nutrición de lechones

El Se en el calostro de la marrana y la leche está altamente disponible para el cerdo lactante. Sin embargo, su deposición final en los tejidos de los cerdos lactantes depende del estado de Se de la marrana, el nivel dietético alimentado a la marrana y la duración del período de lactancia. El contenido de Se en suero e hígado en lechones destetados es mayor después de suplementar a las marranas con Se O versus el selenito de sodio, sin embargo, la actividad sérica de GSH-Px medida en la madre no mostró diferencia independientemente de la fuente de Se utilizada (Mahan y Kim 1996). Las disminuciones rápidas en las concentraciones séricas y tisulares de Se ocurren en el cerdo destetado y continúan siendo bajas durante 2 a 4 semanas después del destete. Es durante este período posterior al destete que el inicio de la deficiencia se encuentra con mayor frecuencia (Mahan *et al.* 1977).

En una investigación realizada por Meyer *et al.* (1981) se evaluó el requerimiento dietético de Se de los cerdos de 21 días y se demostró que el nivel requerido, cuando se expresa como mg/kg (alimento), fue mayor a las 3 semanas y disminuyó a las 8 semanas de edad. Estos autores demostraron que el requerimiento de Se para el período general fue de 0,35 mg/kg de Se. En el trabajo de Lei *et al.* (1998) usando la actividad de GSH-Px de varios tejidos se demostró que el requerimiento alimenticio de los cerdos de 4 semanas de edad era de aproximadamente 0,2 mg/kg. Se ha demostrado que la actividad sérica de GSH-Px aumenta a medida que el cerdo envejece (Mahan *et al.* 1999).

La suplementación de selenio orgánico (levadura rica en Se) (0,15 y 0,30 mg/kg) versus inorgánico (selenito de sodio) en chanchillas produce un aumento de la concentración sérica del selenio en lechones al destete. El selenio sérico aumenta en forma cuadrática alcanzando una meseta con un valor de 0,067 mg/L cuando se administró la forma inorgánica a un nivel de 0,15 mg/kg, mientras que el incremento fue de manera lineal cuando se suministró en la forma orgánica, 0,078 y 0,092 mg/L para los niveles de 0,15 y 0,3 mg/kg respectivamente. Por su parte la actividad de la enzima glutatión peroxidasa medida en suero presenta valores inferiores en aquellos lechones que provienen de hembras que recibieron una dieta basal (sin adición de Se) (0,323 U/mL) y a medida que se incrementa (0,15 a 0,3 mg/kg) el aporte de selenio en la dieta mayor es la actividad de esta enzima independientemente de la fuente utilizada, orgánica (0,345 y 0,363 U/mL) e inorgánica (0,39 y 0,37 U/mL) (Mahan y Peters 2004).

Los lechones recién nacidos a partir de marranas que recibieron levadura rica en Se (0,3 mg/kg) presentaron mayor contenido de selenio en riñón (0,712 vs 0,503 ug/g) y lomo (0,071 vs 0,045 ug/g) al compararlo frente a los recién nacidos de las marranas que recibieron selenito de sodio (0,3 mg/kg). Adicionalmente presentaron, mayor nivel AOC-T (capacidad antioxidante total) (6,16 vs 3,39 U/mL) y actividad de la enzima SOD (superóxido dismutasa) (79,43 vs 69,16 U/mL), menor contenido de MDA (malondialdehído) (1,63 vs 2,42 nmol/mL) medidos en suero. Además, se encontraron mayores niveles de AOC-T hepáticos (3,35 vs 3,01 U/mL) y mayor contenido de GSH (glutatión) (18,19 vs 14,80 mg/l). De manera similar cuando la medición se realizó a los 21 días de edad (destete) los lechones presentaron mayor contenido de Se en corazón (0,147 vs 0,135 ug/g), páncreas (0,211 vs 0,179 ug/g), timo (0,192 vs 0,160 ug/g), tiroides (0,164 vs 0,153 ug/g) y lomo (0,096 vs 0,079 ug/g) (Chen *et al.* 2016b).

Lo anterior coincide con los datos reportados por Quesnel *et al.* (2008) en los cuales lechones que nacieron de marranas que recibieron selenio en forma orgánica (0,3 mg/kg Se levadura) presentaron mayores niveles de selenio en sangre al compararlos frente a la forma inorgánica (selenito de sodio), esta diferencia también se aprecia al destete de los lechones 188 ± 4 vs 240 ± 6 ng/g respectivamente.

De manera similar Ma *et al.* (2014) reportan que la suplementación de Se-orgánico (0,3 mg/kg) en marranas de primer parto incrementó el contenido corporal y hepático de Se en sus lechones al nacimiento, a los 7, 14 y 21 días de edad al compararlo frente a la suplementación de selenito de sodio al mismo nivel. De manera similar hubo un aumento en el contenido de Se en lomo e hígado de lechones a medida que se incrementó el nivel de suplementación materna de Se: 0,1 ó 0,3 mg/kg, más aún cuando recibieron Se levadura, este efecto se aprecia al nacimiento y al destete. Sin embargo, al destete la actividad de la enzima GSH-Px medida en suero no difiere ni por la fuente ni por el nivel de selenio suplementados a pesar de que el nivel de selenio en suero al destete fue mayor en lechones provenientes de marranas suplementadas con levadura enriquecida con Se.

En un trabajo reciente realizado en lechones (25 ± 2 kg de PV) se determinó que la suplementación de selenio a un nivel de 1,0 mg/kg en forma de Se levadura durante 8 días disminuyó la hipertermia provocada por el estrés calórico, pero no protegió contra el estrés oxidativo (Liu *et al.* 2018). En un estudio similar al anterior se encontró que la suplementación de Se disminuyó el impacto del estrés calórico sobre la integridad de la barrera intestinal, asociado con una reducción del estrés oxidativo (Liu *et al.* 2016).

2.8.2. Selenio en la nutrición de cerdos en crecimiento-acabado

La deficiencia de selenio se encuentra con menos frecuencia en cerdos en crecimiento y acabado que durante el período inicial posterior al destete. El estado de Se del cerdo al comienzo del período de crecimiento puede ser importante en la prevención del inicio de la deficiencia, pero también pueden estar involucrados otros factores. Los factores dietéticos que parecen precipitar el inicio de la deficiencia incluyen la alimentación con ingredientes almacenados durante un tiempo prolongado, la alimentación de granos con alto contenido de humedad (Sharp *et al.* 1972) y el suministro de dietas inadecuadamente suplementadas con Se. La inclusión alimenticia de selenito de sodio en porcinos en crecimiento dio como resultado actividades de la enzima GSH-Px en suero que alcanzan una meseta a un nivel cercano a 0,10 mg/kg de Se (Mahan y Parrett 1996, Mahan *et al.* 1999).

La investigación con Se inorgánico y orgánico ha demostrado respuestas de actividad GSH-Px similares. A niveles de inclusión en la dieta más bajos, el Se inorgánico generalmente resultó en una mayor actividad de GSH-Px que la fuente de Se orgánico. Lo anterior se debe a que a niveles más bajos de Se I en la dieta, el selenio se usa principalmente para favorecer la actividad de GSH-Px, mientras que parte del Se O absorbido se deposita en el cuerpo con menos biodisponibilidad para la producción de GSH-Px (Lewis y Southern, 2000).

Administrar Se O a cerdos de crecimiento y acabado generó en un aumento de los niveles de Se en los tejidos al compararlo frente al selenito de sodio (Mahan y Parrett 1996, Mahan *et al.* 1999). La investigación realizada por Ku *et al.* (1973) demostró que cuando se añadió Se I a las dietas con un contenido de selenio naturalmente elevado, el Se I adicionado no aumentó en mayor medida la concentración de Se tisular. Esto evidencia que las concentraciones de Se en los tejidos se ven afectadas por la fuente de Se, y cuando se agrega selenito de sodio a las dietas donde el nivel de Se es superior al requisito de los cerdos, no se genera un incremento adicional en la retención de Se.

En un estudio realizado por Kim y Mahan (2001) en cerdos de 25 kg de peso corporal se evaluó la suplementación dietaria de Se a varios niveles: 0, 5, 10, 15 y 20 mg/kg de alimento provenientes de una fuente orgánica (levadura) y una fuente inorgánica (selenito de sodio), se pudo observar una reducción en el desempeño productivo en los grupos cuyo nivel de Se fue ≥ 5 mg/kg: ganancia diaria de peso (kg/día) (orgánica vs inorgánica: 0,83 vs 0,82 (5 mg/kg), 0,78 vs 0,66 (10 mg/kg), 0,71 vs 0,25 (15 mg/kg), 0,55 vs 0,08 (20 mg/kg)), consumo diario de alimento (kg/día) (orgánica vs inorgánica: 2,38 vs 2,31 (5 mg/kg), 2,25 vs 1,89 (10 mg/kg), 2,03 vs 1,10 (15 mg/kg), 1,70 vs 0,66 (20 mg/kg)), eficiencia alimenticia (kg/kg) (orgánica vs inorgánica: 0,349 vs 0,355 (5 mg/kg), 0,347 vs 0,349 (10 mg/kg), 0,350 vs 0,227 (15 mg/kg), 0,324 vs 0,121 (20 mg/kg)), resultando en un descenso mayor cuando la fuente utilizada fue la inorgánica. Sin embargo, se apreció un aumento en el nivel de actividad de la enzima GSH-Px (U/mL) a medida que aumentaba el nivel de Se (orgánica vs inorgánica: 0,485 vs 0,525 (5 mg/kg), 0,525 vs 0,564 (10 mg/kg), 0,541 vs 0,559 (15 mg/kg), 0,575 vs 0,827 (20 mg/kg)), con mayor respuesta ante la fuente inorgánica.

En otro estudio, pero con similar objetivo que el anterior, se pudo apreciar que la suplementación dietaria de Se levadura a niveles de 0,3 y 3 mg/kg versus una dieta basal (sin suplementación de Se) aumentó de manera significativa la actividad de la enzima glutatión peroxidasa (medida en plasma) 8 y 16 semanas después de su administración, así como la

actividad a nivel hepático a las 16 semanas (Liu *et al.* 2012). Estos resultados concuerdan con lo reportado por Li *et al.* (2011) estudio en el cual la suplementación durante 8 semanas de Se a niveles de 0, 0,3 y 3 mg/kg en forma de levadura rica en Se aumentó de manera significativa los valores de GSH-Px (nmol GSH oxidado/min/mg de proteína) en plasma (3,96, 13,26 y 14,38), hígado (7,96, 168,77 y 282,84) y músculo (2,44, 8,62 y 11,63) en cerdos de 10,30 ± 0,68 kg de PV. Además, se encontró una reducción en la concentración de TBARS (sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico) (nmol MDA/kg) en hígado (26,13, 15,35 y 17,63), músculo (3,88, 2,26 y 1,27) y carne (4,79, 3,74 y 2,16).

La suplementación de 0,5 mg de Se por kg de alimento (0,2 mg/kg en forma de selenito de sodio + 0,3 mg/kg en forma de Se levadura) en dietas con reducción moderada de energía-proteína durante 45 días en cerdos de 75 kg de PV no generó diferencias en las variables productivas evaluadas frente al grupo control (0,2 mg/kg de Se, selenito de sodio) sin embargo permitió concentrar una mayor cantidad de Se en suero y lomo, y favoreció la actividad enzimática de GSH-Px y concentración de glutatión en suero ($p < 0,05$) (Chen *et al.* 2019a). En otro trabajo de investigación en el que se utilizó SeMet en cerdos de 76 kg y durante 30 días se encontró que la suplementación dietaria de un nivel de 0,4 mg/kg de SeMet concentró en mayor medida el Se en músculo y mejoró las características físico-químicas (estabilidad oxidativa) de la carne en comparación con el selenito de sodio. Sin embargo, el selenito de sodio concentró mayor cantidad de selenio en hígado; para ambas fuentes no existió mejora en el desempeño productivo de los cerdos (Silva *et al.* 2019a). En forma similar en una investigación realizada por Calvo *et al.* (2017) se encontró que la suplementación de Se en forma de levadura rica en Se a un nivel de 0,3 mg/kg durante 65 días (61 kg de PV) mejoró la calidad de la carne al disminuir la peroxidación de lípidos (menor concentración de TBARS) al compararlo versus el selenito.

2.8.3. Selenio en la nutrición de marranas

Se ha determinado la existencia de estrés en la reproducción de marranas. Autores sugieren que las tareas reproductivas especiales como estro, gestación, parto y lactancia causan estrés, lo que puede llamarse estrés reproductivo. También incluye un tipo de estrés pasivo debido a las hormonas liberadas por el feto, así como el estrés intrauterino causado por la distensión uterina y el ambiente intrauterino. Además, las cerdas están expuestas a estrés social, calórico lo que genera estrés oxidativo durante el ciclo de producción (Mendl *et al.* 1992, Tsuma *et al.* 1995, Munsterhjelm *et al.* 2008, Berchieri-Ronchi *et al.* 2011).

El aumento del estrés oxidativo en los periodos de gestación y lactancia asociado a un deficiente consumo de nutrientes con función antioxidante como el selenio puede perjudicar el desarrollo embrionario, el crecimiento fetal, tamaño de camada, así como el crecimiento de los lechones en las siguientes etapas productivas (Renaudeau y Noblet 2001, Williams *et al.* 2013, Zhao *et al.* 2013).

Está claro que el desequilibrio oxidativo en marranas es un elemento de riesgo trascendente asociado con la disminución del rendimiento productivo y reproductivo. Teniendo en cuenta algunas características importantes del sistema antioxidante de la marrana, el selenio se muestra como un elemento dietético importante en la nutrición de la hembra. Durante las últimas décadas se ha demostrado claramente que el selenio orgánico tiene muchas ventajas importantes en la nutrición de las marranas en comparación con el selenito de sodio tradicional. Los beneficios del selenio orgánico para la marrana incluyen: mejor estado de Se de las marranas, especialmente en el caso de paridades avanzadas; defensas antioxidantes mejoradas; aumento de la concentración de Se en calostro y leche, mejor estado antioxidante del calostro y leche; mayor transferencia placentaria de Se; mejora del estado de Se en el feto y mejor desarrollo embrionario (Mahan 2000, Pappas *et al.* 2019).

En la mayor parte de los trabajos de investigación, la levadura rica en Se se utilizó con éxito como fuente de selenio orgánico. Poco se ha empleado la SeMet pura en la industria animal debido a problemas de estabilidad. Es importante destacar que el Se orgánico fue efectivo en mejorar varios parámetros bioquímicos relacionados con antioxidantes en marranas y su progenie, a pesar de ello, gran parte de los parámetros comercialmente relevantes (crecimiento, mortalidad, CA, etc.) no fueron perjudicados. Una forma y nivel de Se óptimos en la dieta de la marrana puede traducirse potencialmente en una mejor protección antioxidante en condiciones de estrés en la explotación porcina y en el mantenimiento de un alto nivel el desempeño reproductivo de la madre y en la viabilidad de los lechones recién nacidos (Surai y Fisinin 2016).

Recientemente se determinó que la suplementación materna con hidroxiselenio-metionina (OH-SeMet) (desde el día 30 pre-parto hasta el 21 de lactancia) es más efectiva que el selenito de sodio para mejorar el estado de Se de los lechones y promover la inmunidad pasiva, que es esencial para proteger a los lechones recién nacidos contra infecciones microbianas. Para todas las evaluaciones de la función inmune de los lechones, la respuesta inmune fue mayor cuando las marranas fueron suplementadas con 0,3 mg/kg como OH-

SeMet y esto puede posicionar mejor a estos lechones para enfrentar desafíos sanitarios alrededor del destete (Li *et al.* 2019).

En otro estudio se determinó que la suplementación de SeMet (0,26 y 0,43 mg/kg) desde el día 30 pre-parto hasta el día 32 de lactancia incrementó el consumo de alimento en la marrana, los niveles de Se total, seleno-proteínas y SeMet en el calostro y leche en comparación con aquellas marranas que recibieron selenito de sodio (0,4 y 0,6 mg/kg) (Falk *et al.* 2019). Adicionalmente en marranas (30 días pre-parto hasta el día 21 de lactancia), se encontró que la adición de mayores niveles de selenio (1,2 versus 0,3 mg/kg) en forma de levadura rica en Se favoreció el estado antioxidante del calostro y leche (día 21), incrementó los niveles de IgM en calostro, e IgA en leche (día 21). Así mismo los lechones nacidos de las marranas suplementadas con alto nivel de Se presentaron mayores niveles plasmáticos de IgA al día 1, y mayores niveles de IgA e IgG al día 21 de edad (Chen *et al.* 2019b).

2.8.4. Selenio en la nutrición de verracos (sementales)

El cerdo macho adulto parece ser bastante resistente ante la carencia de nutrientes hasta que los mismos se vuelven extremadamente deficientes. Incluso cuando los nutrientes principales (proteína, energía) son bajos, el cerdo continúa produciendo espermatozoides, aunque en menor cantidad y calidad (Lewis y Southern 2000). Con el uso creciente de la inseminación artificial, la posterior dilución del semen utilizado para fines de reproducción y la dependencia de menos verracos, la nutrición adecuada del reproductor para mantener una alta calidad del semen se ha vuelto más crítica. Los verracos depositan altos niveles de Se en los testículos durante su crecimiento y desarrollo (Marin-Guzman *et al.* 1997).

Los espermatozoides del cerdo se caracterizan por una alta susceptibilidad a la peroxidación lipídica (Cerolini *et al.* 2000). El peróxido de hidrógeno y los peróxidos lipídicos son tóxicos para los espermatozoides (Wright *et al.* 2014). De hecho, los espermatozoides de mamíferos son únicos en estructura y composición química y contienen altas proporciones de ácidos grasos poli-insaturados (PUFAs) en la fracción de fosfolípidos de sus membranas (Cerolini *et al.* 2000, Surai 2006).

Esta característica de estas células altamente especializadas es un reflejo de las necesidades específicas de sus membranas para altos niveles de fluidez y flexibilidad, que son necesarias para la motilidad de los espermatozoides y la fusión con el óvulo. Sin embargo, esta ventaja funcional conferida por los PUFAs está asociada con desventajas en términos de la susceptibilidad de los espermatozoides al ataque de radicales libres y la peroxidación

lipídica. Por lo tanto, la protección antioxidante es un elemento vital para mantener la integridad, la motilidad y la capacidad de fertilización de la membrana espermática. Los espermatozoides del verraco desafiados a enfriamiento o congelación padecen varias tensiones que pueden alterar la estructura, función y la integridad de la membrana. Adicionalmente, se produce deterioro de la motilidad, de la función mitocondrial, del potencial de membrana y la fertilidad (Radomil *et al.* 2011).

Se ha sugerido que los antioxidantes naturales (vitamina E, ácido ascórbico y glutatión) junto con enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa) crean un sistema antioxidante integrado en el semen, capaz de protegerlo contra los radicales libres y los productos tóxicos de su metabolismo (Surai *et al.* 2001, Surai 2006). El fino equilibrio entre la generación de radicales libres y la protección antioxidante se considera importante para la calidad del semen del cerdo y por lo tanto su capacidad de fertilización. A este respecto, el Se dietético es un importante modulador de la calidad del semen, incluidos los sistemas antioxidantes (Surai y Fisinin 2015b).

El papel del selenio en la fertilidad del macho está asociado con la PHGPx (fosfolípido-hidroperóxido glutatión peroxidasa) en la producción de espermatozoides. PHGPx es una de las más importantes seleno-proteínas en las espermátidas y en su mitocondria juega un rol destacado en la supresión de las especies reactivas de oxígeno (ROS) (Arai *et al.* 1999, Guerriero *et al.* 2014). GSH-Px se encuentra en el primer nivel de defensa celular antioxidante y vitamina E en la segunda línea de defensa. De hecho, el primer nivel de defensa antioxidante del semen del verraco consiste en SOD, CAT y GSH-Px (Koziorowska-Gilun *et al.* 2011; Li *et al.* 2018).

Los cerdos (machos no castrados) alimentados con dietas que contienen bajas cantidades de Se presentan anomalías en las mitocondrias de los espermatozoides y baja actividad de GSH-Px (Marin-Guzman *et al.* 1997, 2000a). Marin-Guzman *et al.* (2000a, 2000b) demostraron que la concentración de ATP en el semen de los verracos con deficiencia de Se fue menor, la producción de espermatozoides en las células testiculares se redujo durante el desarrollo espermatogénico temprano, y el semen de los verracos con deficiencia de Se dio como resultado tasas de concepción más bajas en las marranas.

Respecto al rol clave del selenio en el desarrollo y la funcionalidad de los espermatozoides en verracos, un estudio determinó, que la suplementación de Se O presentó mayor número total de espermatozoides ($p < 0,05$) cuando se comparó frente al Se I; sin embargo, no se

encontraron diferencias en volumen, cambios en la integridad del acrosoma, potencial de la membrana mitocondrial, ATP y concentración de selenio en sangre y semen. Además, no se observaron diferencias en parámetros de motilidad, morfología espermática ni peroxidación de membrana. Sin embargo, la actividad de PHGPx se vio favorecida ($p < 0,05$) por el tratamiento con Se orgánico en semen fresco (Martins *et al.* 2014) y semen crio-conservado (Martins *et al.* 2015, Estienne y Whitaker, 2017).

Los verracos alimentados con una dieta suplementada con selenio orgánico (0,3 mg/kg Se levadura) presentaron niveles plasmáticos de selenio más altos ($p < 0,01$) en comparación con los verracos del grupo control (sin suplementación). Sin embargo, no existió diferencia cuando la fuente suplementada fue la inorgánica (0,3 mg/kg, selenito de sodio). El Se orgánico no afectó ($p > 0,2$) volumen, concentración, espermatozoides totales en el eyaculado, motilidad espermática, motilidad progresiva, morfología, peroxidación lipídica o actividad de glutatión peroxidasa. Estos resultados indicaron que la suplementación de una dieta basal con selenio orgánico o inorgánico no afectó la cantidad de semen o la calidad de los espermatozoides en las eyaculaciones frescas ni parecía tener ningún efecto latente beneficioso en el semen almacenado después de la recolección (Lovercamp *et al.* 2013). El trabajo realizado por Speight *et al.* (2012) determinó que Se levadura fue más eficaz en la acumulación de Se que el selenito de sodio en los tejidos y afectó positivamente la expresión del gen PH-GSH-Px en los testículos del verraco.

En un trabajo reciente se encontró que verracos alimentados con una dieta suplementada con 0,5 mg/kg de Se O exhibieron un aumento del 23 por ciento en las dosis de semen producidas, lo que resultó en una reducción del 37 por ciento en el costo de la dieta por dosis producida por los verracos en este grupo al compararlo frente a los cerdos que se alimentaron a partir de la fuente inorgánica (0,3 y 0,5 mg/kg de selenito de sodio). Cabe señalar que el ingreso económico total producido por el grupo orgánico fue 26 por ciento más alto que el grupo inorgánico. La alimentación de Se orgánico aumenta el número de dosis seminales y reduce el costo promedio de la dieta, demostrando ser rentable (Martins *et al.* 2018).

2.9. Deficiencia de selenio

En humanos, deficientes niveles de selenio están relacionados con pobre inmunidad, aumento del riesgo de mortalidad y cáncer, y varias enfermedades crónicas (Rayman 2012). La acumulación de líquido en el saco pericárdico, el edema en las membranas del intestino y la diarrea posterior al destete son síntomas clínicos comúnmente observados en cerdos

deficientes en selenio. Las observaciones clínicas también incluyen deterioro hepático y hemorragias (hepatosis dietética), miopatía cardíaca (debilitada), hemorragias en la aurícula (corazón de mora), músculos de color claro o estriado pálido que son especialmente notables en los músculos más activos (distrofia muscular nutricional) y hemorragias cecales y colónicas (Grant y Thafvelin 1958, Grant *et al.* 1961, Ewan *et al.* 1969, Oropeza-Moe *et al.* 2015).

La decoloración amarilla de la grasa corporal, es un signo de deficiencia comúnmente observado, parece estar asociada con la falta de vitamina E que con la deficiencia de Se. Las úlceras gástricas también han sido observadas ante una deficiencia de Se (Mahan *et al.* 1975). Se informa comúnmente en las operaciones comerciales porcinas que los animales más grandes y de más rápido crecimiento parecen ser más propensos a la condición de muerte súbita, atribuida a la deficiencia de Se. Esta muerte generalmente ocurre dentro de las 2 a 4 semanas posteriores al destete, pero también se informa con cerdos en crecimiento y acabado con una frecuencia menor. La alimentación con dietas semi-purificadas deficientes en Se y las dietas que contienen grasas insaturadas han dado como resultado signos de deficiencia más marcados que cuando los animales son alimentados con dietas de tipo práctico (Obel, 1953, Grant *et al.* 1961, Ewan *et al.* 1969).

2.10. Exceso de selenio

La selenosis crónica generalmente ocurre cuando las dietas o los alimentos contienen 5 a 20 mg/kg de Se (Kim y Mahan 2001). Los síntomas se caracterizan inicialmente por la reducción de las tasas de crecimiento y de la ingesta de alimento, y más tarde por la pérdida de pelo y la separación del casco en el sitio de la banda coronaria (Goehring *et al.* 1984a, 1984b; Mahan y Moxon 1984) El efecto es más pronunciado cuando el selenito de sodio es la fuente de Se en comparación con el Se O (Kim y Mahan 2001).

La selenosis crónica en marranas da como resultado tasas de concepción más bajas, camadas más pequeñas, cerdos pequeños y más débiles, y un mayor porcentaje de mortinatos. También en los lechones que provienen de estas marranas, hay una pérdida de pelo y separación del casco en la banda coronaria (Wahlstrom y Olson 1959). La intoxicación aguda por selenio se da después del consumo de una dieta que contiene altos niveles de Se I, o posterior a una inyección de grandes cantidades de Se. La selenosis aguda se produjo cuando se inyectó Se a una dosis $\geq 1,65$ mg/kg de peso vivo (Diehl *et al.* 1975) o se alimentó con una dieta ≥ 20 mg Se/kg (Mahan y Moxon 1984).

Los signos agudos de selenosis incluyen respiración dificultosa, edema pulmonar, vómitos, postración, espuma en la boca y movimientos anormales. La muerte generalmente ocurre a las pocas horas o pocos días de la inyección (Orstadius 1960, Herigstad *et al.* 1973, Diehl *et al.* 1975). La ingestión de grandes cantidades de Se resultó en rechazo del alimento, pérdida de peso, dificultad respiratoria, parálisis espinal, falta de coordinación, pérdida de pelo y, en última instancia, la muerte (Harrison *et al.* 1983, Mahan y Moxon 1984). La selenosis aguda no suele ser un inconveniente en los programas de alimentación para porcinos, sin embargo, puede ocurrir por error al pesar las premezclas de Se o en la aplicación incorrecta de Se inyectable.

2.11. Metaanálisis

2.11.1. Definición

Los metaanálisis (MA) son revisiones sistemáticas en las cuales se utilizan herramientas estadísticas para el análisis cuantitativo de los resultados de un grupo de estudios que comparten una misma temática (Dickersin y Berlin 1992, Chalmers *et al.* 2002, Moher *et al.* 2007, Liberati *et al.* 2009, Moher y Liberati 2010, Urrútia y Bonfill, 2010). En 1976 Gene V. Glass propuso el término de metaanálisis, definiéndolo como «*el análisis estadístico de una gran colección de resultados de trabajos individuales con el propósito de integrar los hallazgos obtenidos*». De manera similar Cook *et al.* (1997) señala que el metaanálisis es un tipo de revisión sistemática de carácter cuantitativo que usa métodos estadísticos para combinar los resultados de 2 o más estudios.

El MA no es simplemente una media aritmética de los resultados de diversos trabajos de investigación, sino es una media ponderada. Es decir, el MA da un mayor peso relativo a los trabajos que incluyen mayor información, esto es, que tienen mayor tamaño o que presentan mayor número de eventos (Cooper 2015). Así, al combinar los datos, se asigna un peso diferente a cada estudio, y como resultado se tiene una media ponderada. Además, la combinación de los resultados considera tanto la variabilidad en un estudio como entre los estudios con el propósito de incrementar la validez de las conclusiones (González *et al.* 2011).

Un metaanálisis fusiona estadísticamente los datos obtenidos de diversos estudios independientes, pero combinables entre sí al compartir un tema en común (DerSimonian y Laird 1986, Lichtenstein *et al.* 2008), con el propósito de verificar si existe un efecto que pueda ser estadísticamente analizado (Gurevitch *et al.* 2018). Los primeros resultados de

este tipo de trabajo corresponden a Simpson y Pearson en 1904 en cuyo artículo se resumió los resultados de 11 estudios que se referían a los efectos de la vacuna contra la tifoidea (Simpson y Pearson 1904). El término se utilizó de manera inicial en las ciencias sociales y la psicología y sólo después de los años 80 empezó a usarse en medicina, para generalizarse en los años 90 en publicaciones médicas (Ojeda y Wurth 2014).

Por otra parte, en las revisiones cualitativas tradicionales (revisiones de literatura) el investigador tiene elección para desarrollar su trabajo de acuerdo a su criterio, sin la obligación de dar detalles de la metodología de trabajo utilizada, con lo que se dificulta la replicabilidad del trabajo realizado: autores distintos podrían desarrollar revisiones muy diferentes de un mismo tema, que podrían incluir trabajos distintos y conclusiones dispares (Cooper *et al.* 2019). La principal limitante de las revisiones tradicionales viene dada por la subjetividad del autor del trabajo para determinar los estudios seleccionados, así como la importancia con la cual se valoran sus resultados (Lichtenstein *et al.* 2008, Martínez *et al.* 2009).

2.11.2. Consideraciones para elaborar un metaanálisis

El metaanálisis viene a constituirse como un proceso de investigación empírico, es decir que reúne los pasos del método científico (Petitti 2000, Stangl y Berry 2000, Whitehead 2002, Sena *et al.* 2014):

a. Formulación del problema

Delimitar el problema objeto de la revisión, definiendo con precisión las variables y conceptos implicados.

b. Búsqueda de literatura

Se debe definir las características de selección que han de cumplir los trabajos a ser utilizados y desarrollar una búsqueda lo más completa posible. Como criterios de selección se consideran por ejemplo tiempo en el que se realizó la investigación, diseño de la investigación, idioma en el que fue publicado entre otras características determinadas por los objetivos del metaanálisis (Vesterinen *et al.* 2014). En todo metaanálisis se debe evaluar la calidad metodológica de los estudios y se debe analizar si hay relación entre la calidad de los trabajos y la magnitud de los resultados. Cuando los resultados de los estudios varíen en función de su calidad metodológica, los resultados más válidos y fiables corresponderán a aquellos estudios con la mayor calidad metodológica (Dickersin *et al.* 1994; Meade y Richardson 1997, Martínez *et al.* 2009). Chalmers *et al.* (1987) sugieren que por razones de

factibilidad parece adecuado incluir sólo los trabajos publicados en revistas científicas. Se podría fundamentar que estos, al haber superado un proceso de revisión por pares, son los más fiables.

No se deben omitir estudios al momento de elegir los artículos, pues puede crearse un sesgo en especial cuando la muestra no es representativa (número insuficiente de individuos utilizados en el estudio). Cuando se hace una extracción inadecuada de los datos se cae en un error aleatorio y sesgo (González *et al.* 2011, Cooper *et al.* 2019). Se entiende como sesgo, un error sistemático que lleva a una distorsión del parámetro que refleja el efecto investigado, alejándolo del valor verdadero (Ojeda y Wurth 2014). Según Martínez *et al.* (2009), el metaanálisis puede constituirse como una de las mejores evidencias científicas siempre que su metodología empleada sea la correcta, así como la metodología utilizada en los estudios individuales a partir de la cual se construyó. Deben citarse todos los artículos que fueron utilizados en la construcción de la base de datos con la finalidad de que otros científicos puedan comprobar su veracidad (González *et al.* 2011).

c. Codificación de las características y resultados de los estudios

Para realizar un metaanálisis con datos continuos se requerirá registrar: 1) tamaño muestral; 2) el promedio de los datos y 3) la desviación estándar (Ojeda y Wurth 2014). Los datos continuos no pueden estar en diferentes unidades de medición y no se puede combinar diferencias entre dos grupos que se midieron en diferentes unidades. La solución a este problema es calcular una diferencia estandarizada de medias, que corresponde a la diferencia entre los promedios de los grupos en comparación dividida por la desviación estándar promedio del estudio, lo que se comparará entonces serán los resultados entre diferentes estudios en unidades de desviación estándar (Moher *et al.* 2015).

d. Análisis estadístico e interpretación

Este se realizará basado en los objetivos e hipótesis del estudio. De manera general se aplican tres estrategias en estudios de metaanálisis: 1) Promediar los resultados o tamaños del efecto a través de los estudios; 2) evaluar la heterogeneidad de los resultados. En caso de existir heterogeneidad, explicarla en función de las características de los estudios que fueron utilizados; 3) Sesgo de publicación (Martínez *et al.* 2009, Gurevitch *et al.* 2018).

e. Publicación del metaanálisis

La estructura de elaboración del manuscrito será similar a la de cualquier investigación científica: introducción, materiales y métodos, resultados, discusión y conclusiones.

2.11.3. Técnicas dentro del metaanálisis

Por lo general son 3 las técnicas que se utilizan dentro del metaanálisis (Sutton *et al.* 2000, Martínez *et al.* 2009, Gurevitch *et al.* 2018):

a. Tamaño del efecto

Efecto del tratamiento ó tamaño del efecto es la magnitud de un efecto. El efecto es robusto cuando es consistente en la serie de estudios. Por el contrario, si los efectos son variables deberá identificarse los factores relacionados con la magnitud del tamaño del efecto. El peso que se le asigna a un estudio dentro del análisis dependerá de con cuanta precisión se realizó dicho estudio. La precisión depende del tamaño de la muestra, por lo tanto, el peso que se le da a cada estudio depende del tamaño de la muestra de ese estudio (Borenstein *et al.* 2011, Cooper *et al.* 2019). El efecto se puede cuantificar como una medida de asociación binaria (riesgo relativo u odds ratio), si se trata de datos categóricos, o bien una diferencia de medias en caso de datos continuos (Petitti 2000, Lean *et al.* 2009).

El tamaño del efecto se representa a través del gráfico de bosque conocido también como *Forest plot* (Martínez *et al.* 2009) Figura 1:

- La línea vertical representa la nulidad del efecto (es decir que a este nivel no hay efecto). En otras palabras, la línea vertical en la mitad del gráfico marca la zona donde el tratamiento y el control tienen el mismo efecto, cuando no hay diferencia entre ambos (Ojeda y Wurth 2014).
- El lado izquierdo del gráfico representa (en números negativos) el efecto a favor del grupo control (indicando que no hubo un efecto). Mientras que los del lado derecho indican el efecto favorable al grupo tratamiento (Borenstein *et al.* 2011).
- El tamaño de los cuadrados indica el tamaño muestral; las líneas horizontales el intervalo de confianza (IC) de 95%. Cuando la línea del intervalo de confianza cruza la línea de nulidad del efecto (línea vertical), equivale a decir que estadísticamente no existe diferencia en el efecto entre grupo tratado y grupo control (Ojeda y Wurth 2014).
- La precisión de la media está dada por el intervalo de confianza; el IC refleja el error en la estimación de la media. Es importante saber que con un número infinito de estudios incluidos en el metaanálisis el ancho del IC puede llegar a ser 0 (Borenstein *et al.* 2011).

- El peso que tiene cada estudio se calcula en base al inverso de la varianza; mientras mayor sea el tamaño muestral menor la magnitud del intervalo de confianza y, por tanto, menor la varianza y mayor el peso o importancia que se le dará al estudio (Ojeda y Wurth 2014).

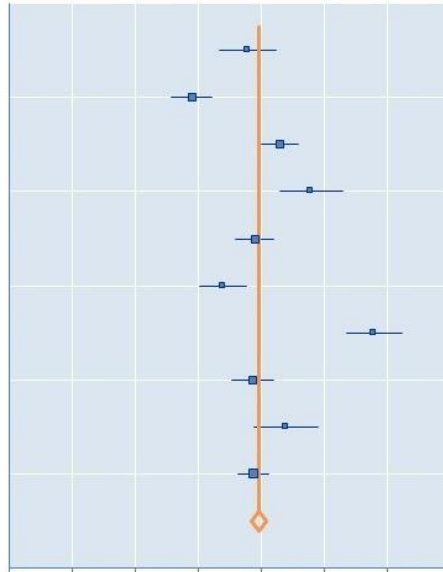


Figura 1: ejemplo de gráfico de bosque

b. Heterogeneidad

La heterogeneidad indica que los resultados de los estudios individuales luego de la ponderación difieren entre sí más de lo que cabría esperar a causa del azar (esto se puede deber a la variabilidad de las características de los estudios individualizados) (González *et al.* 2011). Mientras menos heterogéneos sean los resultados, más probable es que las diferencias entre los estudios se deban al azar y mientras mayor sea la heterogeneidad, más probable es que los resultados se deban a universos distintos (Ojeda y Wurth 2014). Las características o factores moderadores explican en parte la variabilidad o heterogeneidad que uno puede tener en los resultados (variable respuesta) (Martínez *et al.* 2009).

Existen varios parámetros estadísticos para cuantificar la heterogeneidad (Higgins *et al.* 2003, Higgins 2008). Los más comunes son los estadísticos Q, H e I^2 (Huedo-Medina *et al.* 2006). El más fácil de interpretar es el I^2 , indica la proporción de la variabilidad observada en el efecto de la intervención (entre estudios) que se debe a heterogeneidad entre los estudios y no al azar. Se suele considerar que, si es del 25 por ciento, hay poca

heterogeneidad; del 50 por ciento, moderada, y del 75 por ciento es alta (Higgins y Thompson 2002).

El índice I^2 cuantifica el porcentaje de la variabilidad total en las estimaciones del efecto atribuible a la variabilidad inter-estudios (Catalá-López y Tobías 2014). I^2 o índice de inconsistencia es el más utilizado y no se ve afectado por el número de estudios. Q de Cochrane (Cochran 1954), también es una prueba de heterogeneidad, pero tiene una serie de debilidades (es un parámetro conservador, no cuantifica el grado de heterogeneidad y pierde potencia cuando el número de estudios es pequeño) (Ojeda y Wurth 2014).

El estadístico utilizado para decidir si hay homogeneidad es χ^2 (Chi-cuadrado). La hipótesis nula es que existe homogeneidad, de manera que mientras menor sea el valor de p, mayor evidencia existe para rechazar dicha hipótesis. Cuando un metaanálisis incluye pocos estudios, la potencia de esta prueba para detectar heterogeneidad es baja y se pide un valor de p de 0,1 en vez del clásico 0,05 (Moher *et al.* 2015).

Cuando existe heterogeneidad resulta conveniente buscar variables moderadoras que producen tal variabilidad y se analiza mediante metaregresiones. Una metaregresión consiste en analizar la variación en el efecto (variable respuesta) provocada por otras características o variables usadas en los estudios incluidos (Ojeda y Wurth 2014). Adicionalmente la metaregresión es una extensión del metaanálisis tradicional que investiga básicamente la extensión en la cual la heterogeneidad estadística entre los estudios podría estar relacionada a una o más características del estudio (Thompson, 1994; Bolaños y Calderón 2014a, 2014b). Sales (2011) señala que la metaregresión es utilizada para evaluar las fuentes de la heterogeneidad.

c. Sesgo de publicación

El sesgo de publicación se refiere a la tendencia a publicar tan sólo los estudios que presentan resultados estadísticamente significativos. La práctica habitual de intentar localizar trabajos no publicados no es suficiente para corregir este sesgo (Martínez *et al.* 2009, Gurevitch *et al.* 2018). Se sabe que aquellos estudios con menor tamaño muestral, aquellos que no demuestran efecto significativo del tratamiento, o en los que no hubo aleatorización producen menos interés en los comités editoriales de las revistas científicas para ser publicados (Dickersin y Berlin 1992, Dickersin y Min 1993).

Ojeda y Wurth (2014), señalan que un sesgo es un error sistemático que lleva a una distorsión del parámetro que refleja el efecto investigado, alejándolo del valor verdadero. Para

corroborar la existencia de un efecto, obviamente deben seleccionarse aquellos trabajos en que exista una comparación entre 2 grupos. Idealmente estos estudios deberían ser exclusivamente ensayos aleatorizados para disminuir el riesgo de la aparición de sesgos (Easterbrook *et al.* 1991).

El método más común para detectar sesgo de publicación son los gráficos en embudo o *funnel plot* (Figura 2). Cada punto representa un estudio; la forma de embudo simétrico sugiere la ausencia de sesgo de publicación. Este gráfico representa la relación entre el efecto y el tamaño muestral de los estudios, expresado en forma de error estándar; a medida que disminuye el tamaño de los estudios los puntos se van alejando de la línea vertical del medio y van descendiendo dentro del gráfico (Ojeda y Wurth 2014, Lin y Chu 2018).

Además del examen visual del *funnel plot*, existen pruebas estadísticas que indican de manera más objetiva si existe un sesgo de publicación y es la prueba de Egger. La prueba de Egger consiste en representar gráficamente la recta de regresión entre la precisión de los estudios (variable independiente) y el efecto estandarizado (variable dependiente). Esta regresión hay que ponderarla por el inverso de la varianza, lo que aumenta su complejidad estadística. Cuando no hay sesgo de publicación, la recta se origina en el origen del eje Y. Cuánto más se aleje del cero, mayor evidencia de sesgo de publicación. El valor de p que suele utilizarse para sugerir la presencia de sesgo es $<0,1$ y no $<0,05$ como se hace habitualmente (Egger *et al.* 1997).

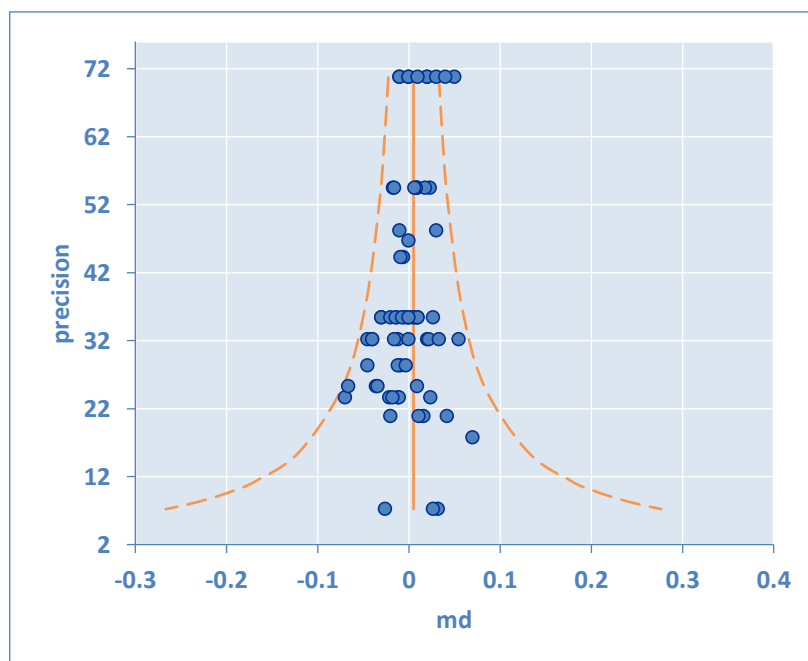


Figura 2: ejemplo gráfico de embudo

2.11.4. Modelos estadísticos dentro del metaanálisis

Los modelos para combinar estadísticamente los resultados dentro de un metaanálisis pueden ser de dos tipos fijos y aleatorios. El modelo de efectos fijos asume que el efecto del tratamiento es constante en todos los estudios (González *et al.* 2011). De manera similar Bolaños y Calderón (2014a, 2014b) señalan que el modelo de efectos fijos empieza con asumir que el tamaño de efecto es el mismo en todos los estudios. Sin embargo, en muchas ocasiones asumir esto es imposible, ya que no podemos tener dos estudios exactamente iguales y generalmente no hay razón para asumirlo de esta manera.

Tiene sentido usar el modelo de efectos fijos si se cumplen dos condiciones. Primero, creemos que todos los estudios incluidos en el análisis son funcionalmente idénticos. En segundo lugar, cuando nuestro objetivo es calcular el tamaño del efecto común para la población identificada y no generalizar a otras poblaciones (Stangl y Berry 2000, Hedges y Olkin 2014). Un metaanálisis de efectos fijos estima un único efecto que se supone común a todos los estudios, mientras que un metaanálisis de efectos aleatorios estima la media de una distribución de efectos. Los pesos de los estudios están más equilibrados bajo el modelo de efectos aleatorios que bajo el modelo de efectos fijos. A los estudios grandes se les asigna menos peso relativo y a los estudios pequeños se les asigna un peso relativo mayor en comparación con el modelo de efectos fijos (Borenstein *et al.* 2011; Gurevitch *et al.* 2018).

El modelo de efectos aleatorios asume que el efecto del tratamiento sigue una distribución al azar entre los distintos estudios. En otras palabras, el modelo de efectos fijos asume que sólo hay una fuente de variabilidad en los resultados (la del estudio), mientras que el modelo de efectos aleatorios introduce una segunda fuente de variación entre los estudios (González *et al.* 2011). De manera similar Catalá-López y Tobías (2014) consideran que el modelo de efectos aleatorios considera 2 fuentes de variabilidad, la intra-estudio (al igual que el modelo de efectos fijos) y la inter-estudios (que es la desviación de cada estudio respecto al tamaño del efecto promedio). En el modelo de efectos fijos el único error que se espera tener es el error de muestreo (Meca 2010). La consecuencia práctica de esto es que el modelo de efectos aleatorios suele producir estimaciones más conservadoras (intervalos de confianza más amplios) del efecto combinado (González *et al.* 2011).

Emplear uno u otro modelo dependerá del juicio que realicemos sobre las similitudes y diferencias de los estudios que vamos a combinar, aunque normalmente se suelen emplear los dos (Whitehead 2002, Cooper *et al.* 2019). La selección de un modelo debe basarse

únicamente en la pregunta de ¿qué modelo se ajusta a la distribución del tamaño del efecto y tiene en cuenta la (s) fuente (s) de error relevantes? cuando se recopilan los estudios de la literatura publicada, el modelo de efectos aleatorios generalmente es una coincidencia más plausible (Borenstein *et al.* 2011).

La estrategia de comenzar con un modelo de efectos fijos y luego pasar a un modelo de efectos aleatorios si la prueba de heterogeneidad es significativa es un error, y debe desaconsejarse enérgicamente. Sin embargo, Sauvant *et al.* (2008) indicaron que en general en los metaanálisis en nutrición animal el modelo a utilizar deber ser el de efectos aleatorios. La interpretación varía según el modelo que se haya utilizado en el metaanálisis. Así por ejemplo para el caso del modelo fijo aplica para una población con características idénticas. Mientras que el modelo aleatorio aplica para una población más heterogénea, con estudios que no necesariamente son idénticos, pero pondera menos a los estudios más grandes y por lo tanto más precisos (Riley *et al.* 2011, Catalá-López y Tobías 2014).

III. SECCIÓN ANALÍTICA

El presente trabajo de investigación se desarrolló en cuatro evaluaciones cada una de las cuales representó un artículo científico:

- Evaluación 1. Metaanálisis: efecto de la suplementación dietaria de selenio en la concentración tisular en cerdos
- Evaluación 2. Suplementación de selenio y actividad de la enzima glutatión peroxidasa en suero sanguíneo en cerdos: un metaanálisis
- Evaluación 3. Efecto de la suplementación de selenio sobre el rendimiento productivo en cerdos: metaanálisis
- Evaluación 4. Comparación de dos fuentes de selenio en el rendimiento reproductivo, productivo, concentración tisular y actividad de GSH-Px en marranas y lechones: metaanálisis

EVALUACIÓN 1. METAANÁLISIS: EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DIETARIA DE SELENIO EN LA CONCENTRACIÓN TISULAR EN CERDOS¹

Resumen

Se desarrolló un metaanálisis del efecto de la suplementación de selenio sobre la concentración tisular de Se en cerdos. Se utilizaron 13 artículos científicos, que incluyeron 2114 animales. Bajo el modelo de efectos aleatorios se determinó tamaño de efecto, heterogeneidad y sesgo de publicación. La suplementación genera una mayor concentración de selenio en riñón (2,51 ppm) y en menor cuantía en sangre (0,151 ppm); músculo (0,189 ppm) e hígado (0,564 ppm) presentan valores intermedios. Adicionalmente el selenio inorgánico ocasionó mayor concentración en riñón (2,74 ppm) y sangre (0,157 ppm), y la forma orgánica permitió concentrar más selenio en hígado (0,568 ppm) y músculo (0,237 ppm). Sin embargo, el efecto no fue consistente entre los estudios el cual es reflejado por valores altos en la prueba de inconsistencia (>72%). La concentración de selenio se ve afectado por el número de repeticiones y por el nivel de selenio suplementado. De este trabajo se concluye que las fuentes orgánicas e inorgánicas de selenio favorecen la retención tisular del mismo; sin embargo, la concentración de este mineral se ve afectada significativamente por los factores anteriormente mencionados.

Palabras clave: suplementación dietaria; concentración tisular; selenio; inorgánico; orgánico

Abstract

A meta-analysis of the effect of selenium supplementation on tissue concentration in pigs was developed. 13 scientific articles were used, including 2114 animals. Under the random effects model effect size, heterogeneity and publication bias were determined. Supplementation generates a high concentration of selenium in kidney (2.51 ppm) and less amount in blood (0.151 ppm); muscle (0.189 ppm) and liver (0.564 ppm) have intermediate values. In addition, inorganic selenium resulted in higher concentrations in kidney (2.74 ppm) and blood (0.157 ppm), and the organic form allowed more selenium to be concentrated in liver (0.568 ppm) and muscle (0.237 ppm). However, the effect was not consistent among studies which was reflected by high values in the inconsistency test

¹ Publicado en *Scientia Agropecuaria*, 10(3), 369-375.

(>72%). The tissue concentration of selenium is affected by the number of repetitions and the supplemented selenium level. This work concludes that organic and inorganic sources of selenium promote tissue retention; however, the concentration of this mineral is significantly affected by the factors mentioned above.

Key words: dietary supplementation; tissue concentration; selenium; inorganic; organic

1. Introducción

El selenio es considerado como un microelemento esencial en dietas para humanos y animales. Forma parte integral de las seleno-proteínas las cuales participan en numerosos procesos fisiológicos en el organismo (Duntas y Benvenga 2015, Li y Sunde 2016). Todas las seleno-proteínas contienen al menos una seleno-cisteína (Labunsky *et al.* 2014, Roman *et al.* 2014). La síntesis de seleno-proteínas es regulada por la disponibilidad de Se, y cuando éste es limitado, el selenio es aportado a expensas de otras seleno-proteínas (Seyedali y Berry 2014).

Este elemento juega un rol esencial como antioxidante (Surai y Fisinin 2015a, 2015b; Liu *et al.* 2016) y mejora la inmunidad (Markley *et al.* 2017, Dalgaard *et al.* 2018). Estudios han probado que el selenio disminuye el riesgo de tumores (Burk *et al.* 2003, Mahan *et al.* 2005), enfermedades cardiovasculares (Benstoem *et al.* 2015) y la toxicidad producida por micotoxinas (Hao *et al.* 2016). Originalmente, los animales tienen acceso a selenio a través del consumo de plantas o granos. El Se no es un elemento esencial para plantas ni hongos (incluyendo levaduras) pero son capaces de convertir la forma mineral (inorgánica) de Se presente en la tierra en varias formas orgánicas (principalmente selenio-metionina y metilselenio-cisteína) como una estrategia de adaptación (White 2015).

En nutrición animal, las fuentes de selenio están diferenciadas en inorgánica (selenito y selenato de sodio) y selenio orgánico (selenio-metionina a partir de levaduras ricas en Se, selenio-metionina pura y sus análogos). Todas estas formas son absorbidas sin regulación y todas tienen una alta biodisponibilidad (Burk y Hill 2015). Se ha mostrado que las formas orgánicas e inorgánicas de selenio varían en la retención tisular y que la forma orgánica resulta ser superior a la inorgánica (Surai y Fisinin 2014). La forma orgánica es depositada en mayor concentración en muchos tejidos comparada con la forma inorgánica (Ku *et al.* 1973).

En la investigación realizada por Ku *et al.* (1972) se reporta una alta correlación ($r=0,95$) entre el contenido de selenio en el lomo del cerdo y el contenido de selenio de las dietas para

cerdos. Adicionalmente, numerosas investigaciones indican que las formas orgánicas son fácilmente asimilables y que juegan un rol más importante que las formas inorgánicas (Mahan *et al.* 1999). Se ha observado una mayor acumulación de Se en tejidos fetales asociado a selenio orgánico (Ma *et al.* 2014), así como mayor transferencia de Se a calostro y leche (Surai y Fisinin 2016, Chen *et al.* 2019b, Falk *et al.* 2019), y tejidos en lechones destetados a los 21 días de edad en comparación con la fuente inorgánica (Chen *et al.* 2016b).

En cerdos en etapa de acabado se ha reportado que el selenio orgánico incrementa el depósito de Se muscular y mejora la calidad de la carne (Jiang *et al.* 2017). Recientemente, la hidroxiselenometionina (ácido 2-hidroxi-4-metilselenobutanoico o HMSeBA) ha demostrado tener mayor biodisponibilidad que el selenito y la SeMet (a partir de levadura) en monogástricos (Jlali *et al.* 2014, Zhao *et al.* 2017). El selenito de sodio y el selenato de sodio tienen un efecto similar en los animales (Surai y Fisinin 2016), pero considerando el costo, el selenito de sodio se ve favorecido. El National Research Council (2012) estableció el requerimiento de selenio entre 0,15-0,3 mg/kg de alimento basado en varios experimentos que evaluaban la retención tisular en cerdos destinados al engorde, sin considerar la actividad de la enzima glutatión peroxidasa responsable de prevenir la peroxidación de los tejidos corporales (Brady *et al.* 1979).

Se encontró que en las levaduras enriquecidas con selenio aproximadamente el 40% es selenio-metionina, 15% selenio-cisteína y en menor porcentaje se encuentran otros selenio-aminoácidos análogos (Kelly y Power 1995). Cuando la selenio levadura fue utilizada como fuente de selenio en la alimentación de cerdos en crecimiento y acabado se encontró una alta deposición de Se en músculo por encima de la forma inorgánica (Mahan y Parrett 1996). Datos similares fueron reportados para hígado, riñón y otros tejidos (Mateo *et al.* 2007).

El metaanálisis es una herramienta estadística que resume y cuantifica los resultados publicados de una variable de interés en varios trabajos de investigación (Sauvant *et al.* 2008). Permite obtener una medida del efecto combinado con una mayor precisión que en los estudios individuales incluidos y, por lo tanto, una mayor potencia estadística al aumentar el tamaño de la muestra estudiada (Catalá-López y Tobías 2014). Además, permite detectar el efecto que podrían llegar a tener factores específicos (covariables) sobre la variable respuesta a través de metaregresiones (Borenstein *et al.* 2011). Debido a que la retención tisular de selenio inorgánico y orgánico difieren entre los distintos estudios y por la influencia de varios factores, el objetivo de este trabajo de investigación es evaluar el efecto

de la suplementación dietaria de selenio sobre la concentración tisular de selenio en cerdos considerando el impacto de determinadas covariables mediante el uso de metaanálisis.

2. Materiales y métodos

2.1. Fuente de información (datos)

Se realizó una búsqueda electrónica de artículos científicos en revistas indexadas con revisión doble ciego en las siguientes bases electrónicas: CAB direct, Elsevier biobase-CABS, Google Scholar, MEDLINE, PubMed, Science Direct (Journal), Scopus, Academic Search Complete, CAB Abstract, Directory of Open Access Journals. Se utilizó una combinación de palabras clave: selenio, Se, dieta, alimento, nutrición, orgánico, inorgánico, cerdos, concentración tisular y sus equivalentes en inglés. La búsqueda se realizó sin restricciones de fecha, sin embargo, el periodo de años que incluyó la búsqueda fue entre 1971 al 2018.

2.2. Criterios de inclusión

Se utilizaron aquellos artículos en los cuales se administró selenio exclusivamente a través de la dieta y con animales sanos, el proceso de selección y descarte de artículos se aprecia en la Figura 3. Los artículos debían incluir información respecto al número de unidades experimentales por tratamiento (repeticiones). Los experimentos debían incluir al menos 2 tratamientos (incluyendo el grupo control), las fuentes de selenio utilizadas para la suplementación (inorgánica/orgánica) y nivel de Se suplementado a través del alimento.

Respecto a la dosis o niveles de selenio suplementado a través de la dieta solo se consideraron aquellos valores de 0,5 mg/kg o inferiores puesto que valores superiores afectan de manera perjudicial el consumo de alimento en los cerdos y crean interacción con otros minerales en el alimento (National Research Council 2012). Los estudios debían haberse realizado en cerdos destinados al consumo (lechones, crecimiento, acabado). Además, se debían incluir los valores de la media (promedio) y alguna medida de variación (desviación estándar (DE), error estándar (EE) de la variable en estudio.

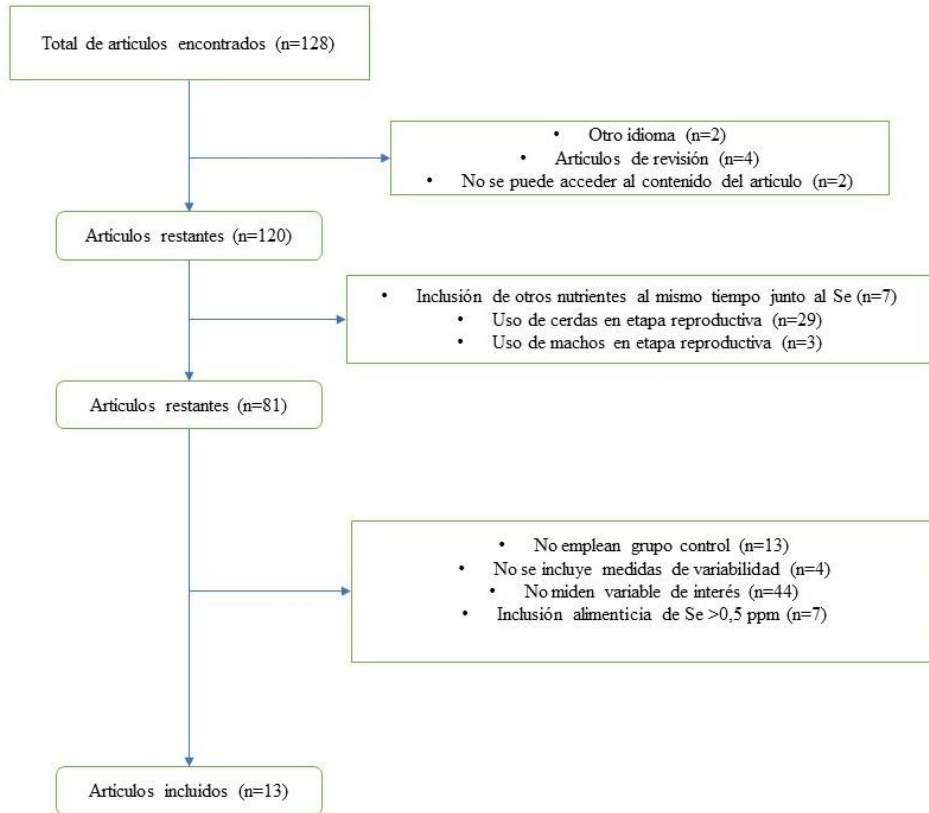


Figura 3: Flujograma selección y descarte de artículos concentración tisular de selenio

2.3. Análisis estadístico

Para el procesamiento estadístico de los datos se utilizó MIX 2.0 en Microsoft Excel (Bax 2016). Se determinó el tamaño del efecto global (TEg) de la suplementación de selenio sobre la concentración tisular por diferencia de medias estandarizada, con intervalos de confianza al 95% (Hedges y Olkin 2014).

$$TE_i = \frac{\bar{x}_e - \bar{x}_c}{S_p}$$

Donde:

TE_i = tamaño de efecto de cada estudio

\bar{x}_e = media del tratamiento

\bar{x}_c = media del control

S_p = desviación estándar acumulada

$$TE_g = \frac{\sum_{i=1}^k n_i TE_i}{\sum_{i=1}^k n_i}$$

Donde:

TE_g = Tamaño de efecto global

k = número de estudios

n = número de individuos en cada estudio

TE_i = tamaño de efecto de cada estudio

La heterogeneidad se evaluó por medio del índice de inconsistencia (I^2) (Cochran 1954, Higgins y Thompson 2002).

$$I^2 (\%) = \frac{Q - (k - 1)}{Q} \times 100$$

Donde:

Q = estadístico χ^2 de heterogeneidad

k = número de estudios

El sesgo de publicación se evaluó mediante el gráfico de embudo (*Funnel plot*) y la prueba de regresión de Egger (Egger *et al.* 1997). Se utilizó un modelo de efectos aleatorios según las recomendaciones de Sauvant *et al.* (2008) y Borenstein *et al.* (2011). Los análisis se realizaron a partir de un total de 13 artículos científicos (2114 animales) (Ku *et al.* 1973, McDowell *et al.* 1977, Mahan y Moxon 1978, Mahan 1985, Mahan y Parrett 1996, Marin-Guzman *et al.* 1997, Mahan *et al.* 1999, Mahan y Peters 2004, Tian *et al.* 2005, Mateo *et al.* 2007, Zhan *et al.* 2007, Lisiak *et al.* 2014, Jlali *et al.* 2014).

Hígado, riñón, músculo y sangre fueron los tejidos más estudiados en los trabajos utilizados para este metaanálisis. La fuente de selenio fue dividida en 2 categorías: (1) inorgánica (selenito de sodio) y (2) orgánica (levadura rica en Se, selenio-metionina, HMSeBA (2-hidroxi-4-metilselenobutanoico)). Para explicar la heterogeneidad entre los estudios se realizaron metaregresiones utilizando como covariables: número de unidades experimentales por tratamiento (repeticiones) y nivel de suplementación de selenio. Para la variable concentración de selenio se utilizó un total de 12, 9, 8 y 8 artículos científicos para hígado, riñón, músculo y sangre respectivamente, los valores promedios y su desviación

estándar se resumen en la Tabla 3. Se realizó un metaanálisis general (suplementación versus control) y posteriormente se hicieron 2 metaanálisis para cada fuente (inorgánica y orgánica) por cada tipo de tejido.

3. Resultados

La suplementación dietaria de selenio favorece significativamente la concentración tisular de selenio (expresada como diferencia de medias estandarizada, DME) en cerdos de manera general, así como también en el análisis para las fuentes inorgánica y orgánica como se aprecia en la Tabla 4.

Tabla 3: Concentración tisular de selenio (ppm)

Tejido	Metaanálisis	Resumen variable respuesta (ppm)			
		Tratamiento		Control	
		Media	DE	Media	DE
Hígado	General	0,564	0,209	0,296	0,167
	Inorgánico	0,560	0,239	0,304	0,194
	Orgánico	0,568	0,172	0,286	0,132
Riñón	General	2,510	1,330	1,610	0,360
	Inorgánico	2,740	1,730	1,620	0,400
	Orgánico	2,220	0,390	1,600	0,310
Músculo	General	0,189	0,100	0,109	0,079
	Inorgánico	0,140	0,082	0,120	0,105
	Orgánico	0,237	0,097	0,100	0,039
Sangre	General	0,151	0,136	0,050	0,034
	Inorgánico	0,157	0,168	0,051	0,033
	Orgánico	0,140	0,040	0,069	0,034

DE= desviación estándar

Tabla 4: Tamaño de efecto medio de la concentración tisular de selenio

Tejido	Metaanálisis	Tamaño de efecto			
		DME	IC		p-valor
Hígado	General	0,263	0,212	0,314	<0,00001
	Inorgánico	0,249	0,175	0,323	<0,00001
	Orgánico	0,279	0,212	0,346	<0,00001
Riñón	General	0,873	0,683	1,063	<0,00001
	Inorgánico	1,108	0,703	1,513	<0,00001
	Orgánico	0,535	0,431	0,64	<0,00001
Músculo	General	0,082	0,061	0,104	<0,00001
	Inorgánico	0,024	0,011	0,036	0,00012
	Orgánico	0,14	0,107	0,177	<0,00001
Sangre	General	0,087	0,073	0,1	<0,00001
	Inorgánico	0,09776	0,07788	0,1176	<0,00001
	Orgánico	0,072	0,062	0,082	<0,00001

DME= diferencia de medias estandarizada IC= intervalo de confianza

En ninguno de los órganos analizados se encontró un efecto consistente entre los estudios pues todos presentaron valores altos en la prueba de I^2 (índice de inconsistencia) Tabla 5. Basado en los resultados de heterogeneidad se procedió a buscar explicación a la variabilidad existente a través de metaregresión Tablas 6 y 7. A través del gráfico de embudo (Figuras 4-7) y de la prueba de regresión de Egger se determinó la presencia de sesgo de publicación en la concentración tisular de selenio en riñón ($p=0,001$), músculo ($p=0,002$) y sangre ($p=0,047$), no así en hígado ($p=0,955$).

Tabla 5: Índice de inconsistencia concentración tisular

Tejido	Metaanálisis	I ² (%)
Hígado	General	98,01
	Inorgánico	98,59
	Orgánico	96,09
Riñón	General	98,65
	Inorgánico	99,24
	Orgánico	72,80
Músculo	General	98,35
	Inorgánico	89,06
	Orgánico	98,02
Sangre	General	99,52
	Inorgánico	99,68
	Orgánico	96,40

Tabla 6: Metaregresión para número de repeticiones

Metaregresión		Número de repeticiones			
		Intercepto		Coef. regresión	
		Estimado	p	Estimado	p
Hígado	General	0,385	<0,001	-0,022	<0,001
	Inorgánico	0,363	<0,001	-0,017	<0,001
	Orgánico	0,388	<0,001	-0,024	<0,001
Riñón	General	0,760	<0,001	-0,030	<0,001
	Inorgánico	0,990	<0,001	-0,064	<0,001
	Orgánico	0,568	<0,001	-0,010	<0,001
Músculo	General	0,057	<0,001	-0,002	<0,001
	Inorgánico	0,036	<0,001	-0,003	<0,001
	Orgánico	0,189	<0,001	-0,010	<0,001
Sangre	General	0,019	<0,001	0,011	<0,001
	Inorgánico	0,010	<0,001	0,014	<0,001
	Orgánico	0,054	<0,001	0,003	0,00165

Tabla 7: Metaregresión para nivel de selenio

Metaregresión		Nivel de selenio			
		Intercepto		Coef. Regresión	
		Estimado	p	Estimado	p
Hígado	General	0,333	<0,001	-0,495	<0,001
	Inorgánico	0,344	<0,001	-0,595	<0,001
	Orgánico	0,285	<0,001	-0,307	<0,001
Riñón	General	1,034	<0,001	-1,748	<0,001
	Inorgánico	1,230	<0,001	-2,481	<0,001
	Orgánico	0,580	<0,001	-0,560	<0,001
Músculo	General	0,019	<0,001	0,196	<0,001
	Inorgánico	0,027	<0,001	-0,004	0,74
	Orgánico	0,100	<0,001	0,174	<0,001
Sangre	General	0,057	<0,001	0,054	<0,001
	Inorgánico	0,061	<0,001	0,024	<0,001
	Orgánico	0,038	<0,001	0,198	<0,001

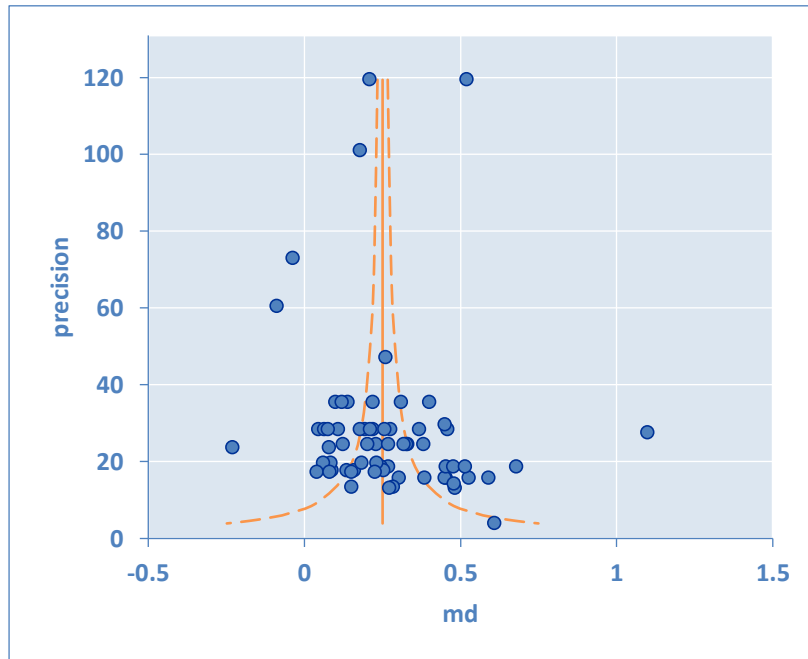


Figura 4: Gráfico de embudo concentración de selenio en hígado

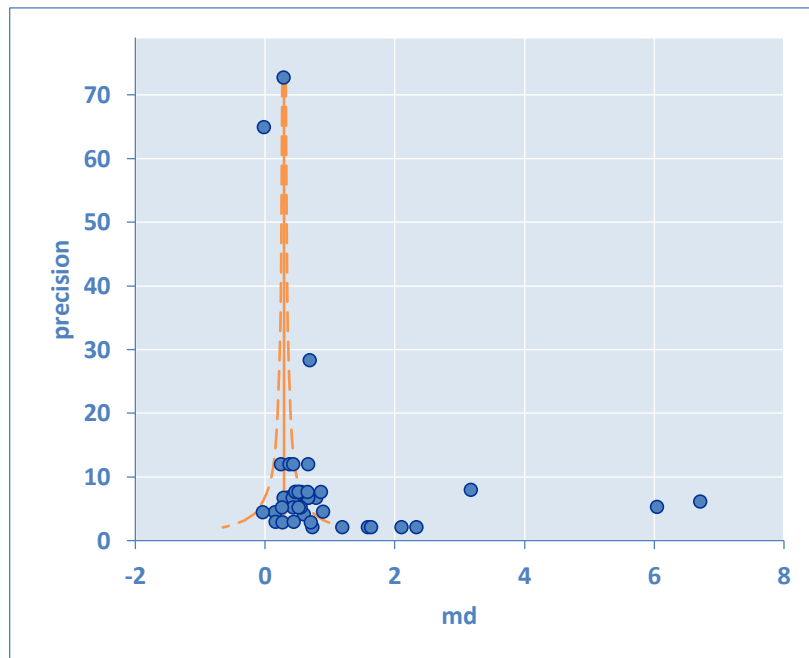


Figura 5: Gráfico de embudo concentración de selenio en riñón

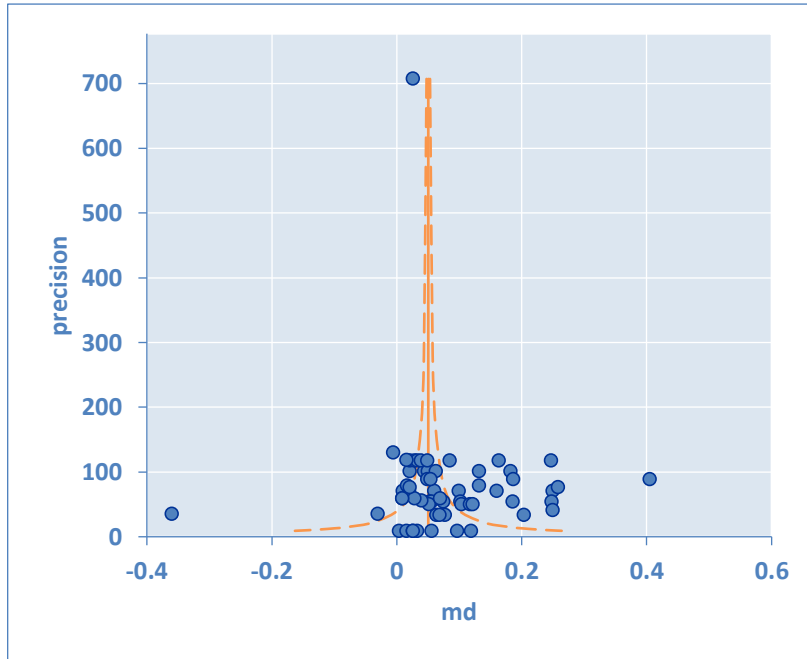


Figura 6: Gráfico de embudo concentración de selenio en músculo

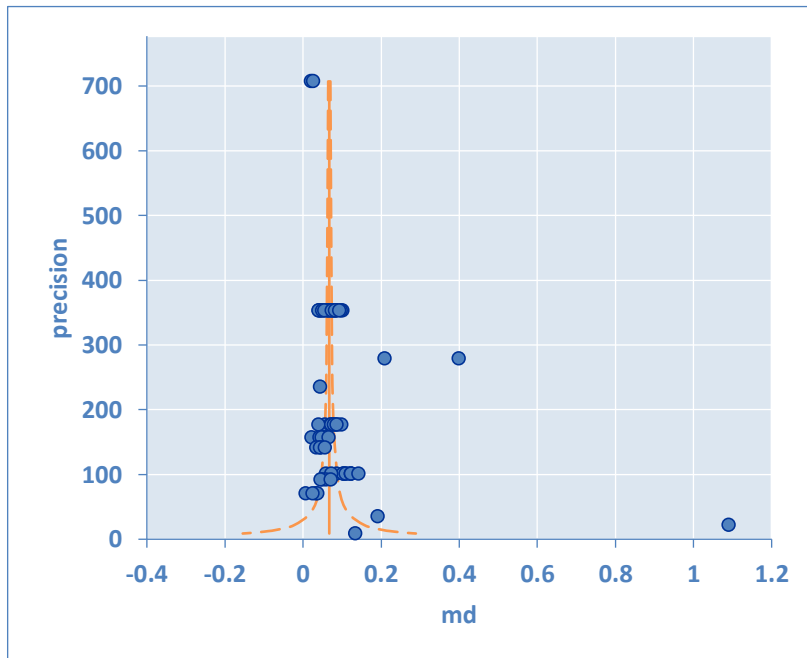


Figura 7: Gráfico de embudo concentración de selenio en sangre

4. Discusión

El presente estudio evalúa la importancia de varios factores que están involucrados en la acumulación de selenio en varios tejidos de cerdos destinados al engorde. En este metaanálisis se identificaron varios factores que de manera significativa afectan el depósito de selenio entre ellos tipo de tejido, fuente de selenio, número de repeticiones por tratamiento y nivel de inclusión de selenio a través del alimento. Respecto al tipo de tejido se encontró que la suplementación dietaria de selenio genera una mayor concentración de selenio en riñón (2,51 ppm) e hígado (0,564 ppm), mientras que músculo (0,189 ppm) y sangre (0,151 ppm) presentan valores inferiores.

Estudios individuales reportan que hígado y riñón exhiben mayor acumulación de selenio (Mahan y Parrett 1996, Mateo *et al.* 2007). El mismo comportamiento se encontró en un metaanálisis realizado en aves (Zoidis *et al.* 2014). Las diferencias en las concentraciones de este mineral se atribuyen a la diferencia en el rol que cumplen estos órganos especialmente en la función excretora del riñón (Guyton y Hall 2011, Cunningham y Klein 2014). Los niveles de suplementación de selenio sugeridos por el National Research Council (2012) oscilan entre 0,15-0,3 mg/kg y existen dos fuentes generales de suplementación inorgánica y orgánica. La forma inorgánica incluye principalmente al selenito de sodio y la orgánica a la selenio-metionina (SeMet) y la levadura rica en Se.

SeMet es la forma predominante de selenio en la mayor parte de productos de levaduras enriquecidas con selenio, donde representa entre el 60 al 70% del contenido total de selenio (Whanger 2002, Rayman 2012). Entre todos los productos de levadura enriquecidas con Se disponibles existen grandes diferencias en calidad y consecuentemente en el valor nutricional cuando varios factores de calidad no son satisfechos. Estos factores incluyen la pureza de la línea de levadura utilizada, el porcentaje de complejo Se orgánico, porcentaje de SeMet, tamaño de partícula, contenido de humedad, nivel de impurezas (microbianas, toxinas) y otros contaminantes (Rayman 2004).

El selenio orgánico (SeMet) se absorbe activamente a través del intestino por medio de los mecanismos de transporte de aminoácidos, mientras que la forma inorgánica se absorbe en forma pasiva (Hu *et al.* 2012). Una vez dentro del organismo SeMet y el aminoácido metionina (Met) pueden usarse de manera intercambiable en la síntesis de proteínas porque el ARNtMet no puede discriminar entre la Met y la SeMet, haciendo posible construir reservas de selenio en el cuerpo (Wang *et al.* 2011b).

En el análisis en cuanto a la fuente de selenio se determinó que el selenio inorgánico suplementado en el alimento ocasionó una mayor concentración tisular en riñón y sangre, en tanto que la forma orgánica permitió concentrar en mayor medida el selenio en hígado y músculo. Sin embargo, en todos los tejidos se encontró que el efecto no fue consistente entre los estudios reflejado a través de los valores altos en la prueba de inconsistencia. En hígado y riñón tanto en el análisis general como en el análisis según la fuente (inorgánico y orgánico) la concentración tisular de selenio se ve afectada ($p < 0,001$) por el número de repeticiones y por el nivel de selenio suplementado. Músculo y sangre por su parte también se ven afectados por los factores antes mencionados en forma significativa y altamente significativa. Sin embargo, la suplementación inorgánica a nivel de músculo no se ve afectada por el nivel de selenio ($p = 0,74$).

5. Conclusiones

Las fuentes orgánicas e inorgánicas de selenio suplementados a través del alimento en cerdos destinados al engorde favorecen la retención tisular del mismo. Sin embargo, la concentración de este mineral se ve afectada por el tipo de tejido, número de repeticiones y nivel de inclusión de selenio en la dieta. Para futuros trabajos de investigación deberá considerarse en el análisis el nivel de inclusión de otros microminerales que podrían tener interacción con el selenio.

EVALUACIÓN 2. SUPLEMENTACIÓN DE SELENIO Y ACTIVIDAD DE LA ENZIMA GLUTATIÓN PEROXIDASA EN SUERO SANGUÍNEO EN CERDOS: UN METAANÁLISIS²

Resumen

Antecedentes. La evaluación de la actividad de la enzima glutatión peroxidasa (GSH-Px) como indicador de los niveles de selenio (Se) ha sido extensivamente estudiada con resultados variables entre estudios. El objetivo de este artículo fue determinar el efecto de la suplementación de Se sobre la actividad de GSH-Px medida en suero sanguíneo y el posible impacto de otros nutrientes dietéticos y elementos del diseño experimental sobre la variable respuesta. **Métodos.** Se utilizó la técnica de metaanálisis bajo el modelo de efectos aleatorios que incluyó tamaño de efecto, heterogeneidad y sesgo de publicación. **Resultados.** La suplementación dietética de selenio incrementa ($P < 0,00001$) la actividad enzimática en el análisis general (0,326 U/mL) como cuando las fuentes suplementadas fueron inorgánica (0,327 U/mL), orgánica (0,325 U/mL), en lechones (0,261 U/mL) y cerdos en crecimiento-acabado (0,328 U/mL). El efecto de la suplementación sobre la actividad de la enzima no se presentó de manera consistente entre los estudios como lo reflejan los valores en la prueba de inconsistencia ($>95\%$). En las metaregresiones se determinó que la actividad de GSH-Px se ve afectada ($P < 0,001$) por número de repeticiones por tratamiento, nivel de selenio, cobre, zinc, vitaminas A y E en el alimento. **Conclusiones.** De esta investigación se concluye que la suplementación dietética de Se favorece la actividad de GSH-Px medida en suero y que existen varios factores relacionados al diseño experimental y otros nutrientes con función antioxidante que afectan la variable en estudio.

Palabras clave: nutrición, alimentación, porcinos, antioxidantes, minerales

Abstract

Background: The evaluation of the activity of the enzyme glutathione peroxidase (GSH-Px) as an indicator of selenium levels (Se) has been extensively studied with varying results between studies. The objective of this article was to determine the effect of Se supplementation on the activity of GSH-Px measured in blood serum and the possible impact of other dietary nutrients and experimental design elements on the response variable. **Methods:** The meta-analysis technique was used under the random effects model that

² Publicado en *Rev. prod. anim.*, 31 (3), <https://revistas.reduc.edu.cu/index.php/rpa/article/view/e3102>

included effect size, heterogeneity and publication bias. **Results:** Dietary selenium supplementation increases ($P < 0.00001$) the enzymatic activity in general analysis (0.326 U/mL) as when the supplemented sources were inorganic (0.327 U/mL), organic (0.325 U/mL), in piglets (0,261 U/mL) and growing-finishing pigs (0.328 U/mL). The effect of supplementation on enzyme activity was not presented consistently among studies as reflected in the values in the inconsistency test ($> 95\%$). In the meta-regressions it was determined that the activity of GSH-Px is affected ($P < 0.001$) by number of repetitions per treatment, levels of selenium, copper, zinc, vitamins A and E in the feed. **Conclusions:** From this research it is concluded that the dietary supplementation of the GSH-Px activity measured in serum is favored and that there are several factors related to the experimental design and other nutrients with antioxidant function that affect the variable under study.

Key words: nutrition, feed, pigs, antioxidants, minerals

1. Introducción

El selenio es considerado como un elemento traza (Duntas y Benvenga 2015), es requerido en muy bajas concentraciones, es de vital importancia para la defensa antioxidante (Cao *et al.* 2014), sistema inmune (Huang *et al.* 2012, Markley *et al.* 2017, Dalgaard *et al.* 2018, Falk *et al.* 2018) y la reproducción (Ahsan *et al.* 2014, Martins *et al.* 2014, Surai y Fisinin 2015b). Muchas de las proteínas que contienen Se (seleno-proteínas) forman parte del sistema antioxidante, en el que participan enzimas que contienen o requieren microminerales (Chiba 2013, Labunsky *et al.* 2014, Roman *et al.* 2014).

El selenio es un componente de la enzima glutatión peroxidasa, la cual detoxifica los peróxidos lipídicos y provee protección a las membranas celulares y sub-celulares contra el estrés oxidativo (Lubos *et al.* 2011). La función antioxidante del Se ha sido demostrada que persiste en tejidos musculares incluso post-mortem, favoreciendo la conservación de la canal (Lisiak *et al.* 2014, Mahan *et al.* 2014, Calvo *et al.* 2017, Jiang *et al.* 2017). El principal cambio bioquímico ante una deficiencia de Se es la disminución en la síntesis de seleno-proteínas (Seyedali y Berry 2014) y el descenso de la actividad de la enzima GSH-Px (Oropeza-Moe *et al.* 2015). Por lo tanto, el nivel de GSH-Px en suero es un índice confiable del estado de Se en cerdos (Adkins y Ewan 1984).

El selenio es reconocido como un nutriente esencial a un nivel de 0,15 mg/kg de alimento para marranas y cerdos en crecimiento-acabado y 0,3 mg/kg para lechones (National Research Council 2012). El problema que se menciona ha sido estudiado previamente

(Adkins y Ewan 1984, Zhan *et al.* 2007). El requerimiento de selenio está basado en la concentración que éste alcanza en tejidos y no ha sido establecido en base a la actividad de la enzima GSH-Px (Jenkins y Winter 1973, Young *et al.* 1977).

Las fuentes de selenio inorgánico (Se I) u orgánico (Se O) adicionadas a las dietas para cerdos influyen en la cantidad de Se retenido y excretado. La retención de selenio es alta y la excreción baja cuando la fuente utilizada es Se O (Ma *et al.* 2014; Surai y Fisinin 2014, 2016). Ninguna de las fuentes de selenio anteriormente mencionadas genera una diferencia significativa en el desempeño productivo de cerdos en crecimiento-acabado (Mahan y Parrett 1996). La actividad de GSH-Px en suero alcanza una meseta a un nivel dietario de inclusión de 0,05 (Mahan *et al.* 1999) y 0,1 mg/kg (Mahan y Parrett 1996) independientemente de la fuente utilizada. Sin embargo, Se O parece tener menor biodisponibilidad para favorecer la actividad de GSH-Px medida en suero al compararlo frente al selenito de sodio (selenio inorgánico) (Mahan y Parrett 1996).

El metaanálisis es un método estadístico que resumen y cuantifica el conocimiento adquirido a través del análisis de los resultados de investigaciones ya publicados (Sauvant *et al.* 2008). Esta herramienta permite obtener una medida del efecto combinado con una mayor precisión que la de los estudios individuales incluidos en una revisión sistemática y, por lo tanto, una mayor potencia estadística (Catalá-López y Tobías 2014). Por lo mencionado anteriormente la suplementación dietética de Se en cerdos favorecería la actividad de GSH-Px medida en suero. El objetivo de este trabajo de investigación fue determinar el efecto de la suplementación de Se (inorgánico/orgánico) sobre la actividad de GSH-Px medida en suero sanguíneo (porción líquida de la sangre sin coágulo, ni factores de coagulación) en cerdos y el posible impacto de otros factores sobre esta variable respuesta mediante metaanálisis.

2. Materiales y métodos

2.1. Fuente de información (datos)

Se realizó una búsqueda electrónica de artículos científicos (entre enero y marzo del año 2018) en revistas indexadas basado en la metodología de Bougouin *et al.* (2014) en las siguientes bases electrónicas: Elsevier, Google Scholar, MEDLINE, PubMed, Science Direct, Scopus, CAB Abstract, Directory of Open Access Journals, Cambridge University Press. Se utilizó una combinación de palabras clave: selenio, Se, dieta, alimento, nutrición, orgánico, inorgánico, cerdos, glutatión peroxidasa, GSH-Px en español y sus equivalentes en inglés, sin restricciones de fecha.

Este trabajo de investigación no siguió los protocolos establecidos por PRISMA-P (Moher *et al.* 2015) pues estos han sido desarrollados para estudios en humanos. Este estudio de metaanálisis sigue una metodología propia de estudios en ciencia animal, como se detalla en varios artículos publicados en los cuales se utilizó metaanálisis en nutrición porcina (Apple *et al.* 2007, Kiefer y Sanches 2009, Sales 2011, Andretta *et al.* 2012, Létourneau-Montminy *et al.* 2012, Remus *et al.* 2015, Hung *et al.* 2017, Metzler-Zebeli *et al.* 2017, Torres-Pitarch *et al.* 2017, Zeng *et al.* 2017, Torres-Pitarch *et al.* 2019).

2.2. Criterios de inclusión

Se utilizaron aquellos artículos en los cuales se administró selenio exclusivamente a través de la dieta y con animales sanos, el proceso de selección y descarte de artículos se aprecia en la Figura 8. Los artículos debían incluir información respecto al número de unidades experimentales (UE) por tratamiento (repeticiones). Los experimentos debían incluir al menos 2 tratamientos (incluyendo el grupo control), las fuentes de selenio utilizadas para la suplementación (inorgánica: selenito de sodio; orgánica: SeMet, levadura rica en selenio) y nivel de Se, Zn, Cu, vitaminas A y E suplementados a través del alimento (nutrientes aportados a través de premezclas alimenticias comerciales, que son detallados en la fórmula de cada dieta). La actividad de GSH-Px en los trabajos seleccionados fue determinado por el método acoplado según Lawrence y Burk (1976).

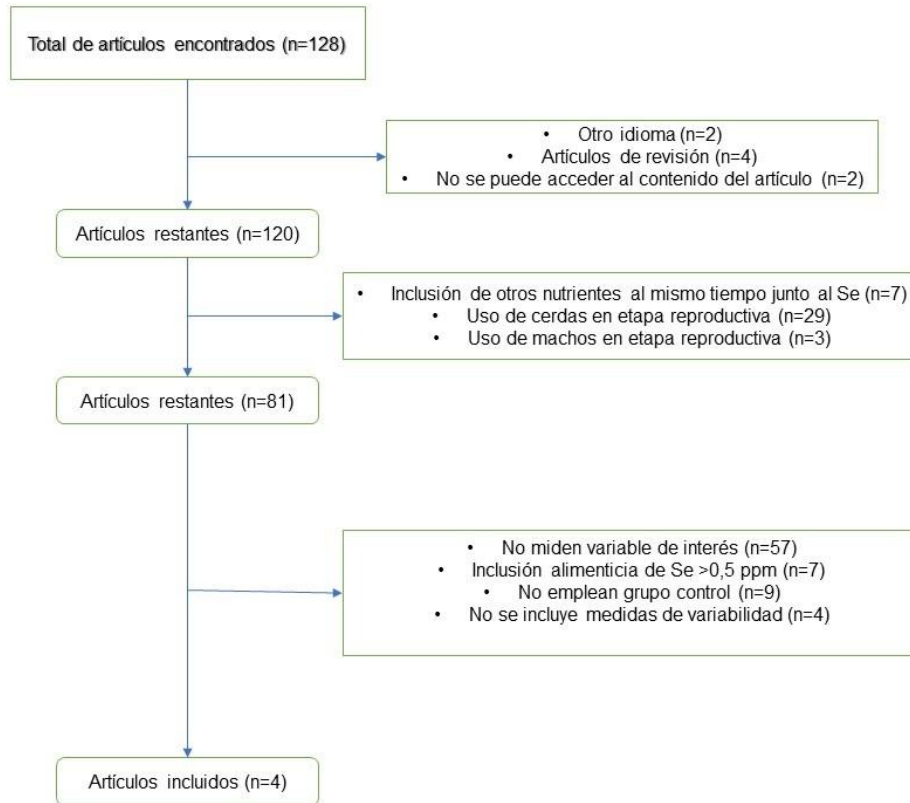


Figura 8: Flujograma de selección y descarte de artículos actividad de GSH-Px

Respecto a la dosis o niveles de Se suplementado a través de la dieta solo se consideró aquellos valores de 0,5 mg/kg o inferiores puesto que valores superiores afectan de manera perjudicial el consumo de alimento en los cerdos y crean interacción con otros minerales en el alimento (National Research Council 2012, PIC 2016, Rostagno *et al.* 2017), además de ser poco usados de manera práctica por la industria. Los estudios debían haberse realizado en cerdos destinados a consumo (lechones, crecimiento, acabado). Además, los artículos seleccionados debían incluir los valores de la media (promedio) y alguna medida de variación, desviación estándar (DE), error estándar (EE) de la variable en estudio para poder realizar los cálculos correspondientes caso contrario eran descartados. En ningún momento se entró en contacto con los autores de los artículos usados para la elaboración de este manuscrito.

2.3. Análisis estadístico

Para el procesamiento estadístico de los datos se utilizó MIX 2.0 Pro en Microsoft Excel (Bax 2016). Se determinó el tamaño del efecto global (TEg) de la suplementación de Se

sobre la actividad de GSH-Px (U/mL) por diferencia de medias estandarizada, con intervalos de confianza (IC) al 95 % (Hedges y Olkin 2014).

$$TE_i = \frac{\bar{x}_e - \bar{x}_c}{S_p}$$

Donde:

TE_i = tamaño de efecto de cada estudio

\bar{x}_e = media del tratamiento

\bar{x}_c = media del control

S_p = desviación estándar acumulada

$$TE_g = \frac{\sum_{i=1}^k n_i TE_i}{\sum_{i=1}^k n_i}$$

Donde:

TE_g = Tamaño de efecto global

k = número de estudios

n = número de individuos en cada estudio

TE_i = tamaño de efecto de cada estudio

La heterogeneidad se evaluó por medio del índice de inconsistencia (I^2) (Cochran 1954, Higgins y Thompson 2002).

$$I^2 (\%) = \frac{Q - (k - 1)}{Q} \times 100$$

Donde:

Q = estadístico χ^2 de heterogeneidad

k = número de estudios

El sesgo de publicación se evaluó mediante el gráfico de embudo (*Funnel plot*) y la prueba de regresión de Egger (Egger *et al.* 1997). Se utilizó un modelo de efectos aleatorios según las recomendaciones de Borenstein *et al.* (2011) y Sauvant *et al.* (2008). Se ejecutaron 8 metaanálisis que incluyeron un total de 66 registros de comparación y 1624 animales: (Mahan y Parrett 1996, Marin-Guzman *et al.* 1997; Mahan *et al.* 1999; Mahan y Peters 2004).

Las etapas productivas fueron 2: (1) lechones y (2) cerdos en crecimiento-acabado. La fuente de selenio fue dividida en 2 categorías: (1) inorgánica y (2) orgánica, no se incluyó tipo de selenio en este trabajo pues luego de la selección de los artículos se encontró que dentro de la fuente inorgánica únicamente se había empleado selenito de sodio y dentro de la fuente orgánica se había utilizado solo levadura rica en Se. Los cerdos utilizados en los trabajos individuales fueron híbridos Yorkshire-Landrace y Duroc x Yorkshire-Landrace. Para tratar de explicar la heterogeneidad entre los estudios se realizaron metaregresiones utilizando como covariables: número de UE por tratamiento (repeticiones), nivel de suplementación de Se, Cu, Zn, vitaminas A y E.

3. Resultados y discusión

La suplementación dietética de Se incrementa de manera significativa la actividad de GSH-Px en todos los metaanálisis realizados Tabla 8: general-general (DME= 0,326; IC= 0,282 a 0,371; P <0,00001), general-inorgánica (DME= 0,327; IC= 0,269 a 0,385; P <0,00001), general-orgánica (DME= 0,325; IC= 0,255 a 0,396; P <0,00001), lechones general (DME= 0,261; IC= 0,234 a 0,288; P <0,00001), lechones-inorgánico (DME= 0,261; IC= 0,234 a 0,288; P <0,00001). En la etapa productiva de crecimiento-acabado también se encontró diferencia significativa en los metaanálisis realizados general (DME= 0,328; IC= 0,281 a 0,375; P <0,00001), inorgánico (DME= 0,331; IC= 0,265 a 0,396; P <0,00001) y orgánico (DME= 0,325; IC= 0,255 a 0,396; P <0,00001).

Tabla 8: Actividad enzimática GSH-Px (valores absolutos) y tamaño de efecto de la enzima GSH-Px en suero sanguíneo en cerdos

Metaanálisis		Resumen variable respuesta y tamaño de efecto (U/mL)							
		Tratamiento		Control		Tamaño de efecto			p
		Media	DE	Media	DE	DME	IC		
General	General	0,823	0,22	0,496	0,178	0,326	0,282	0,371	<0,00001
	Inorgánico	0,812	0,23	0,484	0,19	0,327	0,269	0,385	<0,00001
	Orgánico	0,834	0,22	0,508	0,168	0,325	0,255	0,396	<0,00001
Lechones	General	0,75	0,08	0,1	0,056	0,261	0,234	0,288	<0,00001
	Inorgánico	0,75	0,08	0,1	0,056	0,261	0,234	0,288	<0,00001
Crecimiento-finalización	General	0,837	0,21	0,508	0,166	0,328	0,281	0,375	<0,00001
	Inorgánico	0,839	0,2	0,508	0,168	0,331	0,265	0,396	<0,00001
	Orgánico	0,834	0,22	0,508	0,168	0,325	0,255	0,396	<0,00001

DE= desviación estándar p= valor de probabilidad

En el análisis por subgrupos se encontró que no existe diferencia entre la suplementación de Se I versus Se O (DME= 0,00185; IC= -0,126 a 0,130; P= 0,997) sobre la actividad de GSH-Px. En cuanto a la etapa productiva se determinó que no hay diferencia en la actividad de GSH-Px tras la suplementación de Se en lechones frente a cerdos en crecimiento-acabado (DME= 0,0666; IC= -0,007 a 0,140; P=0,07857). Adicionalmente, se presenta en la Tabla 8 un resumen de la actividad de GSH-Px en valores absolutos entre los grupos tratamiento y control. El efecto de la suplementación de Se sobre la actividad de GSH-Px no se presentó de manera consistente entre los estudios como lo reflejan los valores altos de heterogeneidad: general-general ($I^2= 96,06\%$; IC= 95,48 a 96,57 %), general-inorgánica ($I^2= 95,71\%$; IC= 94,77 a 96,48 %), general-orgánica ($I^2= 96,48\%$; IC= 95,73 a 97,09 %). En el análisis de lechones al encontrarse un número reducido de estudios el resultado del I^2 fue de 0 %. Respecto a los cerdos en crecimiento-acabado se encontró valores altos de heterogeneidad general ($I^2= 96,16\%$; IC= 95,59 a 96,65 %), inorgánico ($I^2= 95,91\%$; IC= 95 a 96,66 %) y orgánico ($I^2= 96,48\%$; IC= 95,73 a 97,09 %).

El análisis de metaregresión determinó que la actividad de GSH-Px se ve afectada por factores relacionados al diseño experimental y contenido nutricional de las dietas utilizadas en los estudios individuales como se muestra en las Figuras 9 y 10 y Anexos 1-4. A través del gráfico de embudo (Figura 11) se sospecha de la presencia de sesgo de publicación. El gráfico de embudo muestra que la gran mayoría de estudios se concentran al lado derecho del valor 0 de la diferencia de medias, mostrando que habría una tendencia hacia la publicación de estudios con resultados positivos, de esta manera no se gráfica el embudo invertido indicador de la ausencia de sesgo de publicación, lo cual fue posteriormente confirmado mediante la prueba de regresión de Egger (Intercepto=3,74, $P=0,03$; Pendiente=0,17, $P=0,005$).

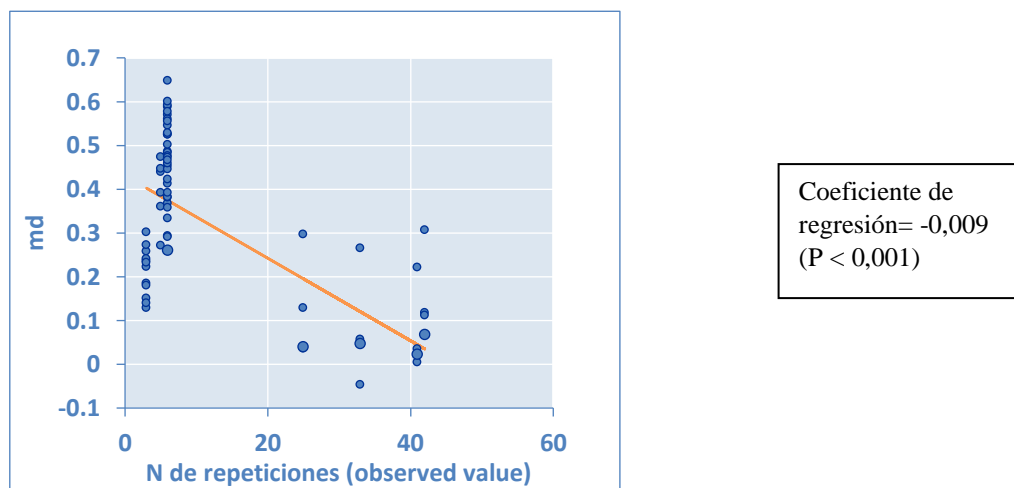


Figura 9: Metaregresión análisis general: actividad GSH-Px en suero sanguíneo y número de repeticiones

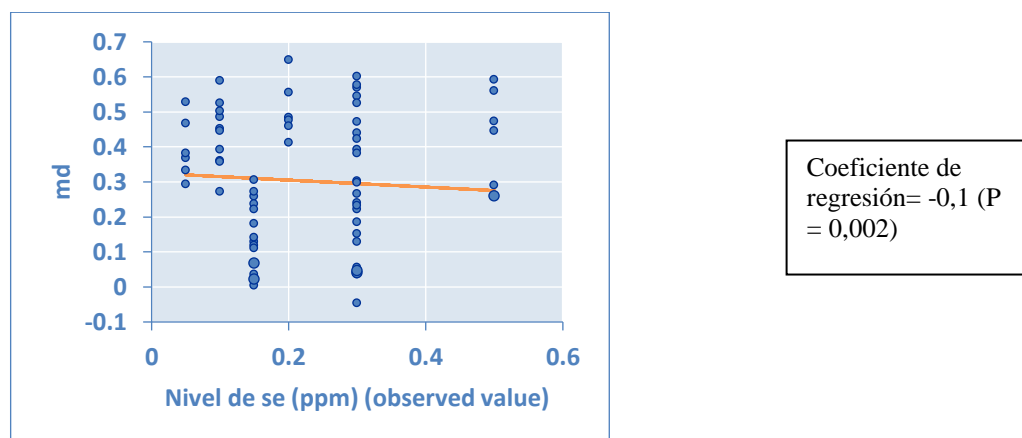


Figura 10: Metaregresión análisis general: actividad GSH-Px en suero sanguíneo y nivel de selenio en la dieta

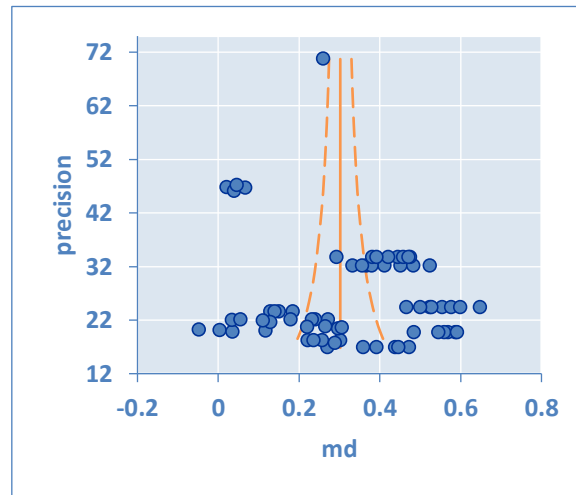


Figura 11: Gráfico de embudo actividad de GSH-Px

En el presente trabajo de metaanálisis se aprecia claramente que la suplementación de Se favorece de manera significativa el tamaño de efecto de GSH-Px en todos los análisis realizados frente al grupo control. La actividad enzimática fue mayor cuando la fuente suplementada fue Se I similar a lo encontrado en pollos de engorde en donde el selenito de sodio presenta mayor biodisponibilidad para la producción y actividad de GSH-Px (Almad *et al.* 2012) al compararlo frente al Se O, favoreciendo de esta manera la capacidad de defensa antioxidante del animal a un menor costo final del alimento ya que el Se I es más barato al compararlo frente al Se O.

Existe una tendencia del selenito de sodio a mejorar la actividad de GSH-Px y se aprecia que si bien el Se O se retiene en mayor medida en los tejidos corporales este no favorece en la misma medida la actividad de GSH-Px. Sin embargo, el análisis de metaregresión demuestra que el nivel (dosis) de Se en la dieta (Figura 10) afecta de manera significativa la actividad enzimática (Coef. Regresión= -0,1; P=0,002). Al realizarse el análisis por sub-grupos (fuente de Se), se encontró que este efecto se debe al Se I (Coef. Regresión= -0,17; P<0,001), no así con el Se O (0,09; P=0,123). En un metaanálisis realizado en pollos de engorde se encontró que la actividad de GSH-Px no está relacionada con la concentración de Se suplementado en la dieta (Zoidis *et al.* 2014).

Es importante considerar que el nivel de suplementación de Se a través del alimento para cerdos oscila entre 0,15 a 0,3 mg/kg según el National Research Council (2012). No existió diferencia estadística (P<0,05) entre la suplementación de Se I versus Se O sobre la actividad de GSH-Px en cerdos, tampoco la etapa productiva determinó diferencia (lechones frente a

crecimiento-acabado) lo cual desde el punto de vista económico es importante pues el costo del Se I es inferior al Se O formulándose dietas más baratas. Con lo anterior se podría suponer que la suplementación de Se I es suficiente para cerdos en etapas de recría (lechones destetados), crecimiento y acabado. Sin embargo, se debe prestar atención a cerdos que se encuentran en etapa reproductiva (gestación, lactancia y verracos) puesto que en ellos se requiere construir reservas tisulares de Se debido a que son estados fisiológicos que demandan mayor necesidad de este mineral, obteniéndose buenos resultados con el uso del Se O (Surai y Fisinin 2015, 2016).

En un estudio realizado por Aron y Hays (2004) se resalta la importancia de considerar el número de repeticiones por unidad experimental antes de iniciar un trabajo de investigación ya que de esta manera es posible detectar diferencias significativas si estas existiesen, evitando la pérdida de información valiosa. Precisamente a través de estudios de metaregresión se determinó que el número de repeticiones por tratamiento afecta la actividad de GSH-Px en suero sanguíneo (Figura 9). Se aprecia que a medida que aumenta el número de repeticiones por tratamiento la variable respuesta disminuye. Lo anterior es un elemento importante a considerar al momento de realizar el diseño experimental para este tipo de trabajos, mostrando claramente que se debe prever el número de repeticiones en cada tratamiento.

La capacidad de defensa antioxidante en el organismo está dada por el trabajo en conjunto realizado por enzimas y otros factores no enzimáticos como lo son las vitaminas (Halliwell 1994). Superóxido dismutasa (SOD) es otra enzima que juega un papel importante en la cadena de reacciones químicas para controlar radicales libres o factores prooxidantes, dicha enzima tiene como cofactores al Cu y Zn (Collins 2016, Ighodaro y Akinloye 2018). En este estudio de metaanálisis se encontró que ambos minerales afectan de forma significativa la actividad de GSH-Px. Por cada unidad de Cu que se incrementa en la dieta la actividad de GSH-Px disminuye (Coef. de Regresión= -0,076; $P < 0,001$), mientras que para el caso del Zn ocurre lo contrario por cada unidad de Zn que se incrementa la actividad enzimática aumenta (Coef. de Regresión= 0,0035; $P < 0,001$).

Una situación similar ocurre para el caso de las vitaminas que tienen un rol antioxidante como lo son las vitaminas A (Chew 1996) y E (Wang *et al.* 2017). A medida que aumenta el nivel de vitamina A en la dieta aumenta la actividad de GSH-Px (Coef. de Regresión= 0,00006; $P < 0,001$) y lo contrario ocurre para la vitamina E, al aumentar su inclusión se

reduce la actividad enzimática (Coef. de regresión= -0,011; $P < 0,001$). Este efecto encontrado probablemente se deba a que a mayor cantidad de vitamina E en la dieta mayor será el efecto protector sobre la membrana celular en contra de los factores prooxidantes disminuyendo de este modo el trabajo para la enzima GSH-Px.

En un estudio realizado en marranas por Chen *et al.* (2016a, 2016b) se encontró que no existe interacción entre la vitamina E y el Se suplementados a través de la dieta sobre la actividad de GSH-Px. Sin embargo, Urso *et al.* (2015) en una investigación realizada en pollos encontró que la vitamina E favorece la producción de GSH-Px. Es importante realizar estudios en los cuales se evalué la actividad antioxidante enzimática en cerdos empleando dietas con diversos niveles de suplementación de Cu, Zn, vitaminas A y E y determinar la existencia de posibles interacciones durante la absorción intestinal.

Respeto al sesgo de publicación encontrado ($P < 0,05$) se aprecia que solo se estaría dando preferencia a aquellos trabajos en los cuales se ha obtenido resultados positivos en la actividad de GSH-Px tras la suplementación de Se. Sin embargo, se debe tener presente que, si bien los animales del grupo control no fueron suplementados con Se, los macro-ingredientes de la dieta (maíz, soya, sorgo, etc.,) aportan un determinado nivel de Se a la dieta basal ($0,067 \pm 0,027$ mg/kg). Con lo anterior se estaría estimulando la actividad enzimática de GSH-Px.

Adicionalmente, existiría un sesgo relacionado al origen de los artículos utilizados para este trabajo pues todos pertenecen al mismo autor Mahan y colaboradores (Mahan y Parrett 1996, Marin-Guzman *et al.* 1997, Mahan *et al.* 1999, Mahan y Peters 2004). Sin embargo, debe considerarse que el uso de Se en cerdos es la línea de trabajo de este grupo de investigación de reconocido prestigio mundial.

En trabajos futuros es importante que se evalúe el efecto de la suplementación de Se sobre la actividad de GSH-Px frente a desafíos sanitarios, puesto que esta seleno-proteína es una de las armas de defensa del sistema inmune del cerdo (Dalgaard *et al.* 2018). Algunos autores plantean la hipótesis de que la suplementación puede potencialmente "estimular" la inmunidad celular, ya que el Se puede aumentar la expresión de IL-2R (receptores interleucina 2) en las células T y mejorar las respuestas de las células T (McKenzie *et al.* 1998). No existen estudios en los cuales se analice la actividad de GSH-Px y la relación con el nivel de glutatión, molécula reductora durante la reacción (Bansal y Simon 2018).

4. Conclusiones

La suplementación dietética de selenio (Se) favorece la actividad de la enzima glutatión peroxidasa medida en suero sanguíneo. El número de repeticiones por tratamiento afectan la variable respuesta en estudio y deben ser consideradas cuidadosamente antes de iniciar un trabajo de investigación. Otros nutrientes con función antioxidante como Cu, Zn, vitaminas A y E también están relacionadas con la actividad de GSH-Px por lo tanto mejorar el control de la garantía de calidad de las premezclas y alimentos concentrados por fábricas productoras de pienso.

EVALUACIÓN 3. EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE SELENIO SOBRE EL RENDIMIENTO PRODUCTIVO EN CERDOS: METAANÁLISIS³

RESUMEN

El objetivo del estudio fue cuantificar el impacto de la suplementación de selenio en la dieta sobre la ganancia diaria de peso, consumo promedio de alimento y eficiencia alimenticia en cerdos. Se ejecutaron 27 metaanálisis a partir de 13 artículos científicos que incluyó un total de 9608 animales. Bajo el modelo de efectos aleatorios se determinó tamaño de efecto, heterogeneidad y sesgo de publicación. Se encontró que la suplementación de selenio mejora la ganancia diaria de peso (+5,1 g/día) y eficiencia alimenticia (+1,5 g/kg de alimento). En lechones, la ganancia diaria de peso aumentó en 12,5 g/día ($p=0,003$) y 14,8 g/día ($p=0,007$) en el análisis general y cuando la fuente fue orgánica, respectivamente. La eficiencia alimenticia en lechones se vio mejorada en 11,7 ($p=0,00004$), 8,3 ($p=0,045$) y 14,9 g/kg ($p=0,0002$) en el análisis general, fuente inorgánica y orgánica, respectivamente. Se concluye que la suplementación dietaria de selenio mejora el rendimiento productivo de cerdos, con mayor impacto en lechones y cuando la fuente empleada fue orgánica.

Palabras clave: nutrición; alimentación; minerales; inorgánico; orgánico

ABSTRACT

The aim of this study was to quantify the impact of selenium supplementation in the diet on daily bodyweight gain and feed intake and feed efficiency in pigs. Twenty-seven meta-analyses were carried out from 13 scientific articles that included a total of 9608 animals. Effect size, heterogeneity and publication bias were determined under the random effects model. Selenium supplementation was found to improve daily weight gain (+5.1 g/day) and feed efficiency (+1.5 g/kg of feed). In piglets, the daily weight gain increased by 12.5 g/day ($p=0.003$) and 14.8 g/day ($p=0.007$) in the general analysis and when the source was organic, respectively. Piglet feed efficiency was improved by 11.7 ($p=0.00004$), 8.3 ($p=0.045$) and 14.9 g/kg ($p=0.0002$) in the general analysis, inorganic and organic source, respectively. It is concluded that dietary selenium supplementation improves the productive performance of pigs, with greater impact on piglets and when the source used was organic.

³ Aceptado para publicación en Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú

Key words: nutrition; feeding; minerals; inorganic; organic

1. Introducción

El selenio es un elemento traza esencial que participa en un amplio rango de funciones biológicas para la salud humana y animal. Se ha comprobado su participación en la prevención del cáncer (Tinggi 2008), disminución de la incidencia de enfermedades cardiovasculares (Benstoem *et al.* 2015), mejoras en el sistema inmune (Kajander *et al.* 1991), reducción en las pérdidas por goteo y mejora en la terneza de la carne (Li *et al.* 2011, Jiang *et al.* 2017).

Existen dos fuentes de selenio comúnmente usadas en la nutrición animal, denominadas inorgánica (selenito de sodio o seleniato de sodio) y orgánica, cuya forma es principalmente selenio-metionina (SeMet) y levadura rica en Se. El selenito de sodio puede actuar como un prooxidante, el cual es potencialmente tóxico en altos niveles de inclusión en el alimento, mientras que SeMet no presenta este efecto nocivo sobre la salud (Seko *et al.* 1989, Zhan *et al.* 2007). Se ha reportado que hay mayor depósito de Se en el tejido muscular cuando la fuente es SeMet que cuando es selenio inorgánico (Wang *et al.* 2011).

Muchos investigadores indican que las levaduras ricas en Se son una forma efectiva de incrementar la actividad de la enzima glutatión peroxidasa (GSH-Px), la concentración de Se tisular y por lo tanto de mejorar el rendimiento productivo y la calidad de la carcasa en pollos de engorde o en cerdos en crecimiento-acabado (Ortman y Pehrson 1998, Mahan *et al.* 1999, Upton *et al.* 2008, Wang y Xu 2008). Las recomendaciones nutricionales por parte del National Research Council (2012) y de la Fundación Española para el Desarrollo de la Nutrición Animal (2013) establecen un nivel de suplementación de selenio entre 0,15 y 0,30 y entre 0,1 y 0,3 mg/kg de alimento, respectivamente, para cerdos. Por otro lado, Rostagno *et al.* (2017) sugiere niveles de 0,1 a 0,5 mg/kg (Se I) y entre 0,07 y 0,23 mg/kg (Se O).

Valores dentro y fuera de estos rangos han sido utilizados en varios trabajos de investigación con diferentes resultados al evaluar parámetros productivos. El metaanálisis es un método estadístico que resume y cuantifica el conocimiento adquirido a través del análisis de los resultados de investigaciones ya publicados (Sauvant *et al.* 2008). Esta herramienta permite obtener una medida del efecto combinado con una mayor precisión que aquella de los estudios individuales y, por lo tanto, tienen una mayor potencia estadística (Catalá-López y Tobías 2014). El objetivo de este estudio fue cuantificar el impacto de la suplementación

dietaria de selenio sobre la ganancia diaria de peso, consumo diario promedio de alimento y eficiencia alimenticia de cerdos a través de un metaanálisis.

2. Materiales y métodos

2.1. Fuente de Información

Se realizó una búsqueda electrónica de artículos científicos en revistas indexadas con revisión doble ciego en las siguientes bases electrónicas: CAB Direct, Elsevier Biobase-CABS, Google Scholar, MEDLINE, PubMed, Science Direct (Journal), Scopus, Academic Search Complete, CAB Abstract y el Directory of Open Access Journals. Se utilizó una combinación de palabras clave: selenio, Se, dieta, alimento, nutrición, cerdos, lechones, crecimiento, finalización, engorde, así como sus equivalentes en inglés, sin restricciones de fecha.

2.2. Criterios de inclusión

Se seleccionaron aquellos artículos en los cuales se administró selenio exclusivamente a través de la dieta y con animales libres de enfermedades. El proceso de selección y descarte de artículos se aprecia en la Figura 12. Solo fueron admitidos aquellos estudios en los cuales se utilizó selenio hasta un nivel de 0,5 ppm. Los artículos debían incluir información respecto al número de unidades experimentales por tratamiento. Los experimentos debían incluir al menos dos tratamientos (incluyendo el grupo control), las fuentes de selenio utilizadas para la suplementación (inorgánica/orgánica), inicio y fin del periodo de estudio y nivel de Se suplementado a través del alimento. Los estudios debían haberse realizado en lechones o en cerdos en fase de crecimiento o acabado. Además, debían incluir media (promedio) y alguna medida de variación (desviación estándar (DE) o error estándar (EE)).

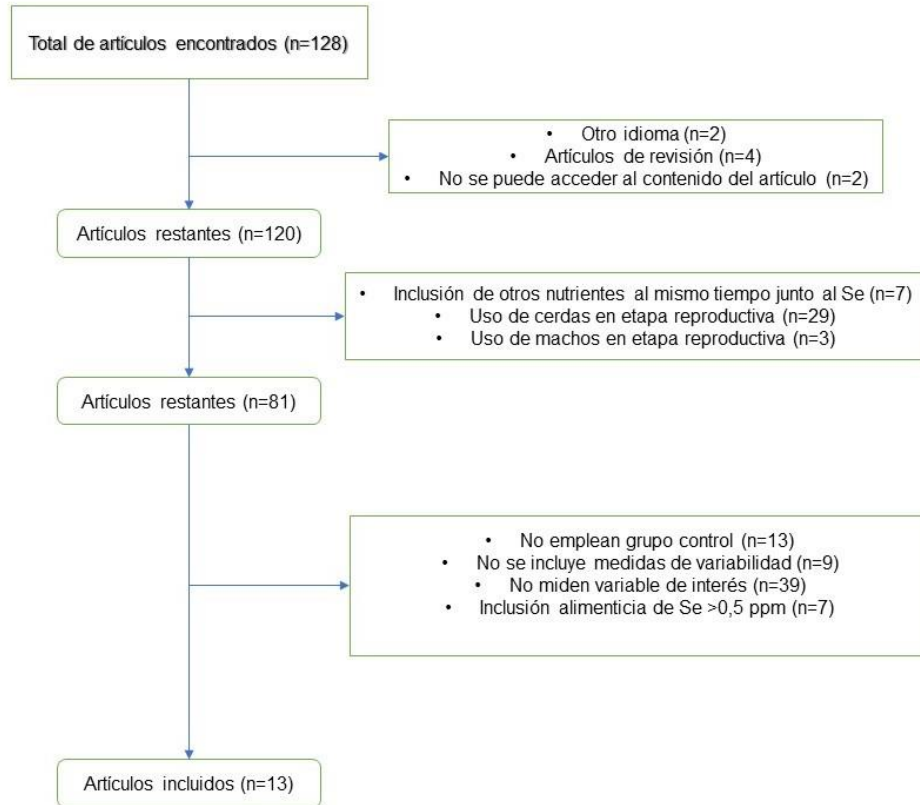


Figura 12: Flujograma de selección y descarte de artículos de rendimiento productivo

2.3. Análisis estadístico

Para el procesamiento estadístico de los datos se utilizó MIX 2.0 Pro en Microsoft Excel (Bax, 2016). Se determinó el tamaño del efecto global (TEg) de la suplementación de selenio por diferencia de medias estandarizada entre el grupo tratamiento y el control, con intervalos de confianza al 95% (Hedges y Olkin 2014).

$$TE_i = \frac{\bar{x}_e - \bar{x}_c}{S_p}$$

Donde:

TE_i = tamaño de efecto de cada estudio

\bar{x}_e = media del tratamiento

\bar{x}_c = media del control

S_p = desviación estándar acumulada

$$TE_g = \frac{\sum_{i=1}^k n_i TE_i}{\sum_{i=1}^k n_i}$$

Donde:

TE_g = Tamaño de efecto global

k = número de estudios

n = número de individuos en cada estudio

TE_i = tamaño de efecto de cada estudio

La heterogeneidad se evaluó por medio del índice de inconsistencia (I^2) (Cochran 1954, Higgins y Thompson 2002).

$$I^2 (\%) = \frac{Q - (k - 1)}{Q} \times 100$$

Donde:

Q = estadístico χ^2 de heterogeneidad

k = número de estudios

El sesgo de publicación se evaluó mediante el gráfico de embudo (*Funnel plot*) y la prueba de regresión de Egger (Egger *et al.* 1997). En caso de existir valores altos de heterogeneidad se realizó metaregresiones con la finalidad de explicar el origen de dicha variabilidad (Borenstein *et al.* 2011). Se utilizó un modelo de efectos aleatorios según las recomendaciones de Sauvant *et al.* (2008).

Se ejecutaron 27 metaanálisis a partir de un total de 13 artículos científicos (9608 animales): Mahan y Moxon (1978), Mahan (1985), Mahan y Parrett (1996), Marin-Guzman *et al.* (1997), Lei *et al.* (1998), Mahan *et al.* (1999), Mahan y Peters (2004), Tian *et al.* (2005), Mateo *et al.* (2007), Li *et al.* (2011), Speight *et al.* (2012), Cao *et al.* (2014), Jlali *et al.* (2014). Las variables analizadas fueron ganancia diaria de peso (GDP), consumo diario promedio de alimento (CDPA) y eficiencia alimenticia (EA). Para cada variable se realizó un metaanálisis general (sin considerar etapa productiva) y otro considerando la etapa productiva. La etapa productiva fue dividida en dos categorías: (1) lechones y (2) cerdos en crecimiento y acabado. La fuente de selenio fue dividida a su vez en dos grupos: (1)

inorgánica (selenito de sodio) y (2) orgánica (SeMet, levadura rica en Se, HMSeBA [2-hidroxi-4-metilselenobutanoico]).

3. Resultados

En la Tabla 9 se presenta el valor de la media de los parámetros productivos. En el análisis general de la variable GDP se aprecia que los cerdos suplementados con selenio presentan mejores respuestas cuando la fuente suplementada fue la inorgánica. En el análisis por etapa productiva se aprecia que los lechones de los grupos tratados, tanto en el metaanálisis general como cuando las fuentes fueron inorgánica y orgánica, tuvieron mayor GDP. Por el contrario, los cerdos del grupo control en etapa de crecimiento-acabado presentaron mejor GDP.

En el caso del CDPA los cerdos suplementados con selenio presentaron un mayor consumo, excepto en los metaanálisis General-Inorgánica (1,774 vs. 1,776 kg/día) y Crecimiento-Acabado-Inorgánica (2,122 vs. 2,134 kg/día). Así mismo, los cerdos del grupo suplementado con selenio presentaron valores superiores de EA al compararlos con los cerdos del grupo control, con excepción de los cerdos en crecimiento-acabado suplementados con la forma orgánica (0,394 vs. 0,395 kg/kg, respectivamente).

Tabla 9: Resumen variables respuesta para el metaanálisis del impacto de la suplementación alimenticia de selenio sobre la ganancia diaria de peso (GDP), consumo diario promedio de alimento (CDPA) y eficiencia alimenticia (EA) de cerdos

Parámetro productivo	Metaanálisis		Tratamiento		Control	
			Media	DE	Media	DE
GDP (kg/día)	General	General	0.703	0.203	0.704	0.21
		Inorgánica	0.681	0.208	0.68	0.213
		Orgánica	0.726	0.199	0.727	0.205
	Lechones	General	0.48	0.219	0.466	0.216
		Inorgánica	0.485	0.208	0.472	0.204
		Orgánica	0.472	0.25	0.458	0.245
	Crecimiento-acabado	General	0.81	0.055	0.817	0.054
		Inorgánica	0.806	0.061	0.813	0.054
		Orgánica	0.813	0.051	0.82	0.054
CDPA (kg/día)	General	General	1.817	0.703	1.812	0.687
		Inorgánica	1.774	0.705	1.776	0.695
		Orgánica	1.858	0.708	1.846	0.686
	Lechones	General	0.998	0.652	0.985	0.645
		Inorgánica	1.05	0.635	1.03	0.627
		Orgánica	0.929	0.708	0.926	0.701
	Crecimiento-acabado	General	2.135	0.4	2.133	0.355
		Inorgánica	2.122	0.414	2.134	0.364
		Orgánica	2.147	0.395	2.132	0.354
EA (kg/kg)	General	General	0.427	0.086	0.424	0.083
		Inorgánica	0.419	0.075	0.415	0.075
		Orgánica	0.434	0.095	0.431	0.09
	Lechones	General	0.535	0.106	0.525	0.107
		Inorgánica	0.501	0.106	0.496	0.111
		Orgánica	0.562	0.103	0.547	0.105
	Crecimiento-acabado	General	0.395	0.044	0.394	0.042
		Inorgánica	0.396	0.044	0.393	0.042
		Orgánica	0.394	0.046	0.395	0.042

DE: desviación estándar

El tamaño de efecto expresado en diferencia de medias estandarizada (DME) muestra que el selenio suplementado en lechones (metaanálisis general) incrementa la GDP en 12,5 g/d por encima del grupo control ($p=0,0037$) y 14,8 g/d cuando la fuente utilizada fue orgánica ($p=0,0071$) (Tabla 10). En el caso del CDPA los lechones que recibieron la fuente inorgánica de Se presentaron un mayor consumo de alimento (32,4 g/d) que el grupo control ($p=0,0172$), mientras que en la EA se encontró que la suplementación de selenio mejora en lechones

general ($p=0,00004$) y con la fuente orgánica ($p=0,0002$). Es importante destacar que existen varios resultados donde la suplementación de selenio no mejora el parámetro evaluado.

Tabla 10: Tamaño de efecto de la suplementación de selenio sobre la ganancia diaria de peso (GDP), consumo diario promedio de alimento (CDPA) y eficiencia alimenticia (EA) de cerdos

Parámetro productivo	Metaanálisis		DME	IC		p
GDP	General	General	0.0051	-0.0004	0.0106	0.0691
		Inorgánica	0.0024	-0.0057	0.0105	0.56
		Orgánica	0.0075	-0.0001	0.0151	0.054
	Lechones	General	0.0125	0.0041	0.021	0.0037
		Inorgánica	0.01	-0.0037	0.0235	0.1525
		Orgánica	0.0148	0.004	0.0256	0.0071
	Crecimiento-acabado	General	-0.0032	-0.0112	0.0048	0.434
		Inorgánica	-0.0058	-0.017	0.0058	0.3282
		Orgánica	-0.0008	-0.0119	0.0103	0.8845
CDPA	General	General	0.0001	-0.0152	0.0154	0.9883
		Inorgánica	-0.0063	-0.035	0.0225	0.6694
		Orgánica	0.0036	-0.0111	0.0183	0.6322
	Lechones	General	0.0137	-0.0026	0.0299	0.0988
		Inorgánica	0.0324	0.0057	0.059	0.0172
		Orgánica	0.0026	-0.0178	0.0231	0.8014
	Crecimiento-acabado	General	-0.005	-0.0271	0.0172	0.657
		Inorgánica	-0.0187	-0.0583	0.0209	0.3549
		Orgánica	0.0055	-0.017	0.0281	0.6302
EA	General	General	0.0015	-0.0008	0.0037	0.1944
		Inorgánica	0.0006	-0.0024	0.0036	0.6839
		Orgánica	0.002	-0.0013	0.0054	0.234
	Lechones	General	0.0117	0.0061	0.0173	0.00004
		Inorgánica	0.0083	0.0002	0.0163	0.0453
		Orgánica	0.0149	0.0071	0.0226	0.0002
	Crecimiento-acabado	General	-0.0003	-0.0024	0.0019	0.804
		Inorgánica	-0.0006	-0.0037	0.0025	0.6968
		Orgánica	0	-0.0031	0.0031	0.9804

DME: diferencia de medias estandarizada; IC: intervalo de confianza; p: valor de probabilidad

En la Tabla 11 se muestra los resultados del índice de inconsistencia. Se aprecian valores de moderada heterogeneidad para los metaanálisis: CDPA general-general (28,01%), CDPA general-inorgánica (57,05%), CDPA crecimiento-acabado-general (49,01%) y CDPA

crecimiento-acabado-inorgánica (64,81%). Todos los demás metaanálisis presentaron valores de baja heterogeneidad (<25%) o no la presentaron.

Tabla 11: Índice de inconsistencia (I^2) de la suplementación de selenio sobre la ganancia diaria de peso (GDP), consumo diario promedio de alimento (CDPA) y eficiencia alimenticia (EA) de cerdos

Parámetro productivo	Metaanálisis		I^2 (%)
GDP	General	General	0
		Inorgánica	1.29
		Orgánica	0
	Lechones	General	13.01
		Inorgánica	21.28
		Orgánica	5.16
	Crecimiento-acabado	General	0
		Inorgánica	0
		Orgánica	0
CDPA	General	General	38.01
		Inorgánica	57.05
		Orgánica	0
	Lechones	General	0
		Inorgánica	0
		Orgánica	0
	Crecimiento-acabado	General	49.01
		Inorgánica	64.81
		Orgánica	11.46
EA	General	General	12.81
		Inorgánica	3.25
		Orgánica	20.54
	Lechones	General	0
		Inorgánica	0
		Orgánica	0
	Crecimiento-acabado	General	0
		Inorgánica	0
		Orgánica	2.37

Se hicieron metaregresiones debido a la moderada heterogeneidad de los valores (Tablas 12 y 13). El número de repeticiones afecta la variable respuesta para CDPA general-inorgánica y CDPA crecimiento-acabado general e inorgánica. El nivel de inclusión de selenio solo afecta la eficiencia alimenticia general con fuente orgánica. A través del gráfico de embudo

(Figuras 13-15) y de la prueba de regresión de Egger se determinó la presencia de sesgo de publicación para la variable GDP ($p=0,004$), no así para EA ($p=0,093$) ni CDPA ($p=0,931$).

Tabla 12: Metaregresión para número de repeticiones

	Metaregresión		Número de repeticiones			
			Intercepto		Coef. regresión	
			Est.	p	Est.	p
CDPA	General	Inorgánica	-0.054	0.009	0.010	0.006
		Orgánica	0.008	0.702	-0.001	0.817
	Crecimiento -acabado	General	-0.008	<0.001	0.014	<0.001
		Inorgánica	-0.165	<0.001	0.028	<0.001
EA	General	Orgánica	-0.006	0.209	0.001	0.073

Est: Estimado; p: valor de probabilidad

Tabla 13: Metaregresión para nivel de selenio

	Metaregresión		Nivel de Selenio			
			Intercepto		Coef. regresión	
			Est.	p	Est.	p
CDPA	General	Inorgánica	-0.032	0.095	0.128	0.078
		Orgánica	0.008	0.612	-0.016	0.754
	Crecimiento -acabado	General	-0.022	0.168	0.006	0.395
		Inorgánica	-0.059	0.011	0.146	0.120
EA	General	Orgánica	-0.003	0.287	0.022	0.039

Est: Estimado; p: valor de probabilidad

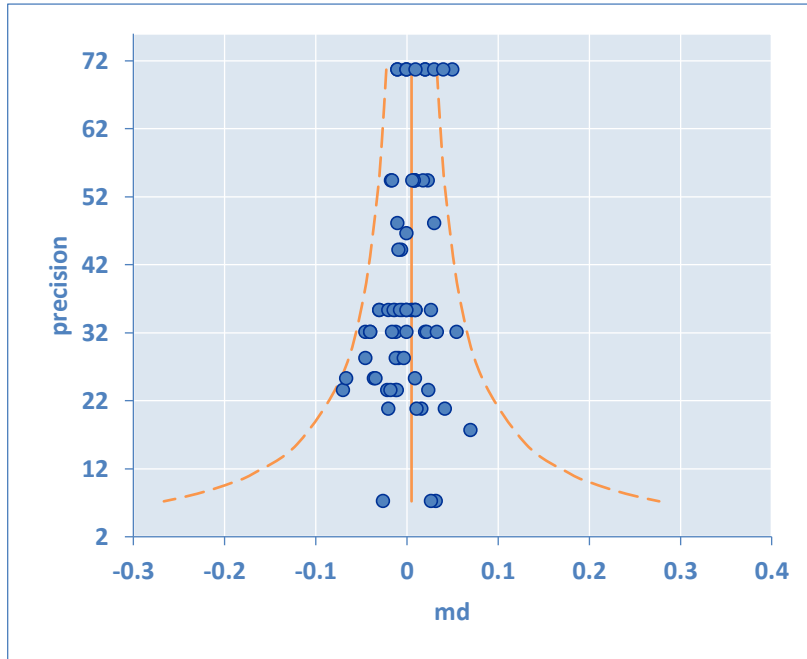


Figura 13: Gráfico de embudo ganancia diaria de peso

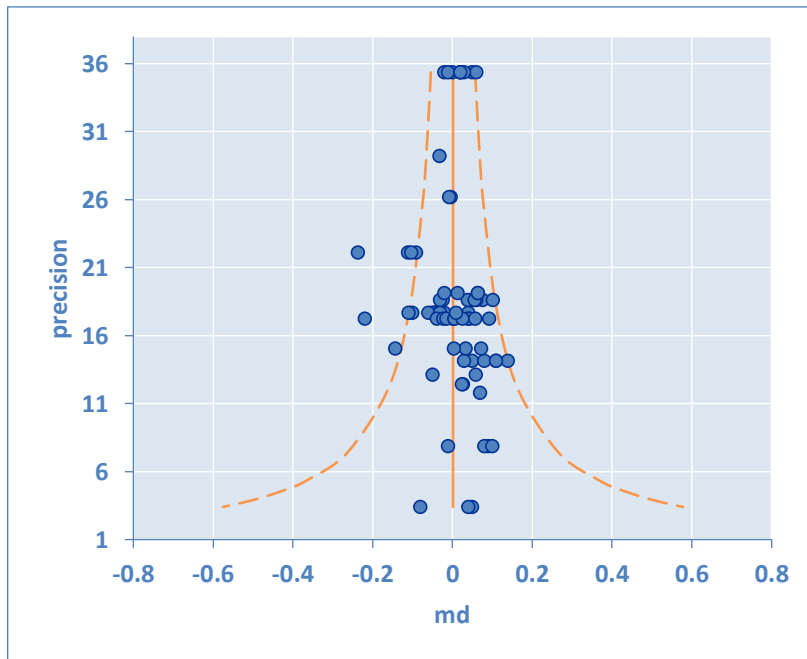


Figura 14: Gráfico de embudo consumo diario promedio de alimento

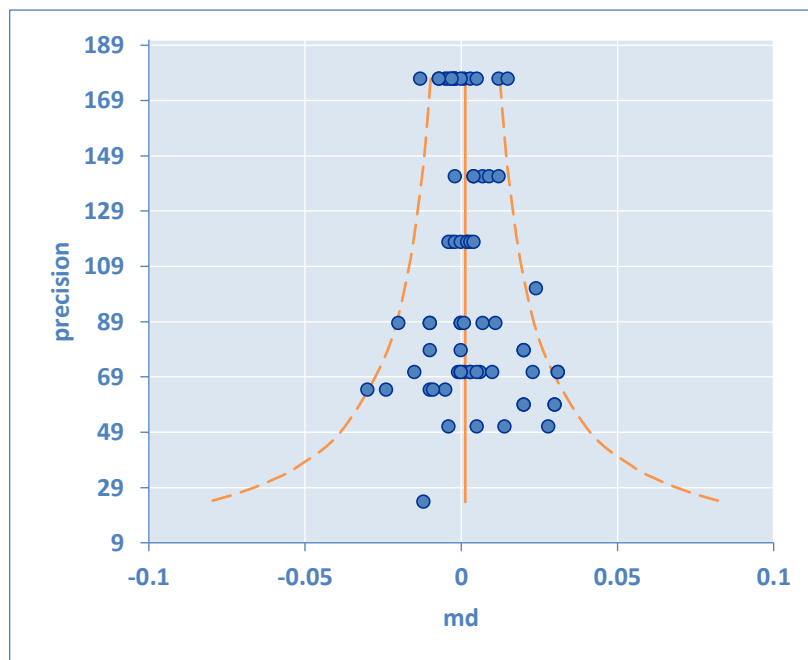


Figura 15: Gráfico de embudo eficiencia alimenticia

4. Discusión

El metaanálisis muestra que la suplementación de selenio incrementa la ganancia diaria de peso y la eficiencia alimenticia en lechones, independientemente de la fuente de selenio. Los lechones que reciben una suplementación de selenio ganan 12,5 g más al día ($p=0,0037$) en comparación con el grupo control. Los lechones con fuente orgánica de selenio ganan 14,8 g adicionales al día ($p=0,0071$) frente al grupo control, pudiendo llegar a ganar hasta 26,5 g/d más que el grupo control, según el límite superior del intervalo de confianza.

Los lechones que recibieron el selenio inorgánico consumieron 32,4 g más de alimento que el grupo control ($p=0,0171$). Así mismo, se destaca la eficiencia alimenticia de los lechones, la cual aumenta con la suplementación de selenio en 11,7 ($p=0,00004$), 8,3 ($p=0,045$) y 14,9 g ($p=0,0002$) sobre la eficiencia alimenticia del grupo control para el análisis general, fuente inorgánica y orgánica, respectivamente. La suplementación de selenio orgánico en la etapa de crecimiento y acabado incrementa en 5,5 g/d el consumo de alimento g/d ($p=0,63$). Por lo tanto, estos resultados indican claramente que la suplementación de este mineral tiene mayor impacto en lechones.

Los efectos positivos del selenio son logrados debido a que este mineral permite un adecuado funcionamiento de las seleno-proteínas. Estas proteínas incluyen a la enzima antioxidante glutatión peroxidasa (GSH-Px) (Rederstorff *et al.* 2006, Pappas *et al.* 2008), las cuales tienen un importante rol en la defensa antioxidante celular, respuesta inmune y reducción de la

inflamación, destinando los nutrientes ingeridos a través del alimento hacia el depósito tisular y la consecuente ganancia de peso (Arthur *et al.* 2003, Schomburg *et al.* 2004). En cuanto a la fuente de selenio, se aprecia claramente que la fuente orgánica mejora todos los parámetros productivos evaluados, debido posiblemente a su mayor biodisponibilidad en comparación con la fuente inorgánica (Zhan *et al.* 2007).

Aron y Hays (2004) destacan la importancia del número adecuado de repeticiones por tratamiento o grupo en los estudios experimentales en cerdos. En el presente trabajo de investigación se observa como el número de repeticiones afecta la variable respuesta consumo diario promedio de alimento. Por lo tanto, estos factores deberán ser tomados en cuenta al momento de analizar las variables consumo y eficiencia en futuros trabajos de investigación.

5. Conclusiones

La suplementación dietaria de selenio mejora el rendimiento productivo (ganancia de peso y eficiencia alimentaria) en lechones. El beneficio es mayor cuando la fuente de selenio es orgánica.

EVALUACIÓN 4. COMPARACIÓN DE DOS FUENTES DE SELENIO EN EL RENDIMIENTO REPRODUCTIVO, PRODUCTIVO, CONCENTRACIÓN TISULAR Y ACTIVIDAD DE GSH-Px EN MARRANAS Y LECHONES: METAANÁLISIS⁴

Resumen

Se realizó un metaanálisis del efecto de la suplementación de selenio (orgánico/inorgánico) sobre el rendimiento reproductivo, productivo, concentración tisular de selenio y actividad de la enzima GSH-Px en marranas y su progenie. Se utilizaron 12 artículos científicos, que incluyeron un total de 4698 animales. Bajo el modelo de efectos aleatorios se determinó tamaño de efecto, heterogeneidad y sesgo de publicación. Las variables reproductivas en marranas no se ven afectadas por la fuente de selenio suplementada a través de la dieta. Únicamente el peso promedio del lechón al nacimiento fue superior ($p=0,031$) en las marranas que recibieron selenio inorgánico (Se I) 1,469 vs 1,455 kg de la forma orgánica (Se O). El peso promedio del lechón al destete fue 135 g superior ($p=0,105$) en las marranas del grupo Se O. Respecto a la concentración tisular se encontró que Se O incrementa en mayor medida el Se tanto en la sangre de la marrana (0,209 ppm; $p<0,00001$), calostro (0,324 ppm; $p=0,002$), leche (0,145 ppm; $p<0,00001$) y tejidos en su progenie como hígado (1,462 ppm; $p=0,048$) músculo (0,319 ppm; $p<0,00001$), riñón (1,275 ppm; $p=0,004$) y sangre (0,18 ppm; $p=0,005$). Sin embargo, la mayor concentración tisular de Se alcanzado por Se O no fue suficiente para incrementar la actividad de GSH-Px en suero en marranas (0,912 U/mL; $p=0,119$) ni en lechones (0,286 U/mL; $p=0,446$). Calostro (408,78 U/mL; $p=0,048$) y leche (239,43 U/mL; $p<0,00001$) presentaron una mayor actividad enzimática cuando las marranas recibieron Se O. La fuente de Se suplementada a través de la dieta no genera diferencia en el desempeño reproductivo en marranas. El Se O genera mayor concentración tisular en marranas y su progenie. La actividad de la enzima GSH-Px no presenta diferencias en marranas ni lechones, no así en calostro y leche.

Palabras clave: Marranas, lechones, selenio, reproducción, glutatión peroxidasa

⁴ Artículo enviado a Revista Peruana de Biología

1. Introducción

El selenio (Se) es considerado como un elemento traza crucial en la nutrición animal (Oropeza-Moe *et al.* 2015). La función biológica del Se está ligada a las seleno-proteínas, un grupo de proteínas cuyo rol principal es la regulación del estrés oxidativo, fertilidad y función inmune (Labunsky *et al.* 2014). La familia de las seleno-proteínas incluye al menos 25 proteínas en eucariotas y al menos 21 seleno-proteínas se han identificado en tejidos del cerdo (Liu *et al.* 2012, Zhao *et al.* 2015). El Se es requerido para una adecuada función inmune y el insuficiente consumo dietario de Se puede causar severas deficiencias inmunes (McKenzie *et al.* 1998, Rayman 2000) y disminuir el rendimiento reproductivo (Surai y Fisinin 2016). Por lo tanto, una adecuada suplementación de Se puede ayudar a prevenir o aliviar la morbilidad y la mortalidad asociada a desbalances del sistema inmune que pueden conducir a enfermedades inflamatorias (Angstwurm *et al.* 1999, Kalantari *et al.* 2008, Chen *et al.* 2014).

La suplementación materna con Se provee protección antioxidante esencial a la descendencia (Pappas *et al.* 2008). Las marranas están expuestas a diferentes tipos de estrés por ejemplo estrés social, calórico y estrés oxidativo durante el ciclo de producción (Mendl *et al.* 1992, Tsuma *et al.* 1995, Munsterhjelm *et al.* 2008, Berchieri-Ronchi *et al.* 2011). El incremento en el estrés oxidativo durante la gestación y lactancia debido a un bajo consumo de compuestos con función antioxidante como el selenio puede afectar negativamente el desarrollo embrionario, el crecimiento y salud fetal, el número de mortinatos, tamaño de la camada, así como el crecimiento post-parto de lechones (Renaudeau y Noblet 2001, Williams *et al.* 2013, Zhao *et al.* 2013). Tamaños pequeños de camadas, incremento en la mortalidad fetal y lechones débiles han sido asociados con deficiencia de Se o vitamina E en marranas (Wuryastuti *et al.* 1993).

El consumo adecuado de alimento en marranas de alto rendimiento durante la lactancia es un desafío (Thingnes *et al.* 2015). La optimización de la composición de la dieta puede mejorar el consumo de alimento de la marrana y mejorar por lo tanto la composición del calostro y la leche, conduciendo consecuentemente a un mejor desempeño de la progenie (Krogh *et al.* 2015). Después del nacimiento, la composición del calostro y la leche, en cuanto a la concentración de Se y la forma, es de notable importancia para los recién nacidos (Rooke y Bland 2002, Zhan *et al.* 2011). Un adecuado sistema antioxidante en las marranas ayuda a prevenir los efectos relacionados con el estrés oxidativo en la descendencia (Luo *et al.* 2006, Surai y Fisinin 2016).

De manera general hay 2 fuentes de Se que se emplean en la alimentación animal: selenio-orgánico (Se O) (levadura rica en Se, selenio-metionina) y selenio-inorgánico (Se I) (selenito de sodio) (National Research Council 2012). En la levadura rica en Se del 60 al 70% es selenio-metionina (SeMet) y entre el 10 al 15% es selenio-cisteína (Bierla *et al.* 2013). Se ha reportado que fuentes dietarias de selenio afectan marcadamente las concentraciones de Se en diferentes órganos y tejidos, y que la suplementación de Se orgánico incrementa de manera más efectiva la concentración de Se en calostro y leche en comparación a la forma inorgánica (Dalgaard *et al.* 2018). Sin embargo, diferentes resultados se han encontrado en el desempeño reproductivo de la marrana y productivo de su camada, lo cual genera incertidumbre en los profesionales dedicados a la nutrición y alimentación de porcinos.

El metaanálisis es un método estadístico que resumen y cuantifica el conocimiento adquirido a través del análisis de los resultados de investigaciones ya publicados (Sauvant *et al.* 2008). Esta herramienta permite obtener una medida del efecto combinado con una mayor precisión que la de los estudios individuales incluidos en una revisión sistemática y, por lo tanto, una mayor potencia estadística (Catalá-López y Tobías 2014). Por lo mencionado anteriormente la suplementación dietética de Se en marranas aparentemente favorecería el desempeño reproductivo en marranas, el comportamiento productivo en su progenie y el estatus antioxidante en marranas y lechones. El objetivo de este trabajo de investigación fue determinar el efecto de la suplementación de Se (inorgánico/orgánico) sobre el desempeño reproductivo, productivo y estado antioxidante en marranas y su progenie, y el posible impacto de otros factores sobre estas variables mediante el uso de metaanálisis.

2. Materiales y métodos

2.1. Fuente de información (datos)

Se realizó una búsqueda electrónica de artículos científicos (entre enero y marzo del año 2018) en revistas indexadas con revisión de pares basado en la metodología de Bougouin *et al.* (2014) en las siguientes bases electrónicas: Elsevier, Google Scholar, MEDLINE, PubMed, Science Direct, Scopus, CAB Abstract, Directory of Open Access Journals, Cambridge University Press. Se utilizó una combinación de palabras clave: selenio, Se, dieta, alimento, nutrición, orgánico, inorgánico, cerdas, glutatión peroxidasa, GSH-Px y sus equivalentes en inglés, sin restricción de fecha.

2.2. Criterios de inclusión

Se utilizó aquellos artículos en los cuales se administró selenio exclusivamente a través de la dieta y con animales sanos, el proceso de selección y descarte de artículos se aprecia en la Figura 16. Los artículos debían incluir información respecto al número de unidades experimentales por tratamiento (repeticiones). Los experimentos debían incluir al menos 2 tratamientos (incluyendo el grupo control), las fuentes de selenio utilizadas para la suplementación (inorgánica: selenito de sodio; orgánica: selenio-levadura) y nivel de Se, Zn, Cu, vitamina A y E suplementados a través del alimento (nutrientes aportados a través de premezclas alimenticias comerciales, que son detallados en la fórmula de cada dieta). Los estudios debían haberse realizado en marranas en etapa reproductiva. Adicionalmente, los artículos seleccionados debían incluir los valores de la media (promedio) y alguna medida de variación, desviación estándar (DE), error estándar (EE) de la variable en estudio para poder realizar los cálculos correspondientes caso contrario eran descartados.

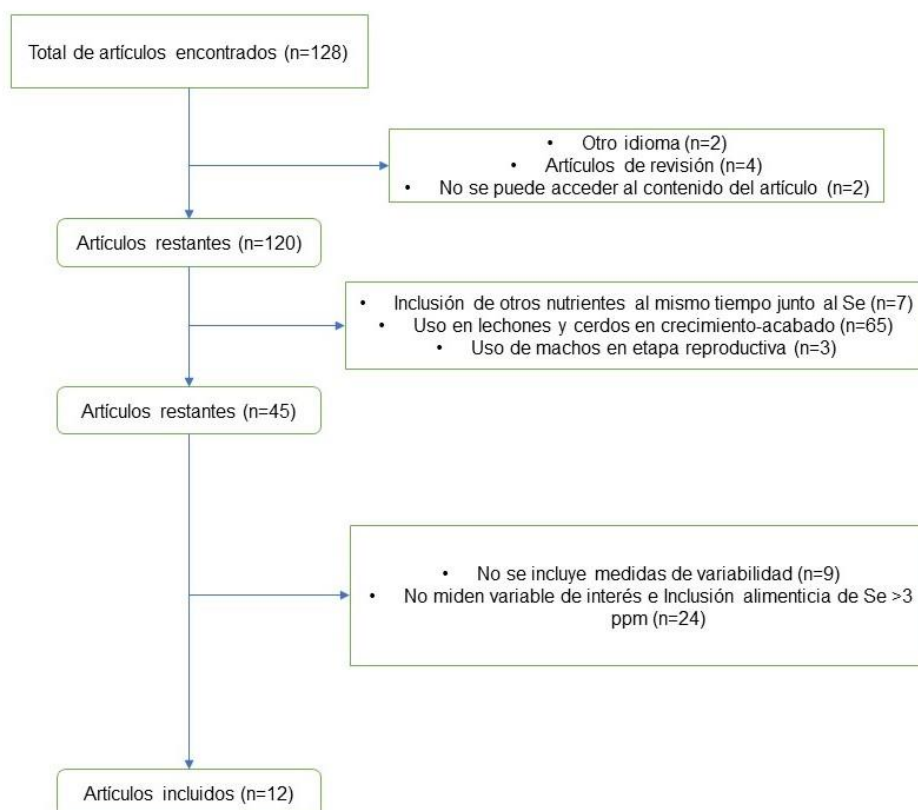


Figura 16: Flujograma selección y descarte artículos rendimiento productivo y reproductivo marranas y progenie

2.3. Análisis estadístico

Para el procesamiento estadístico de los datos se utilizó el programa MIX 2.0 Pro en Microsoft Excel (Bax 2016). Se determinó el tamaño del efecto global (TE_g) de la suplementación de selenio sobre: número de lechones nacidos totales, nacidos vivos, nacidos muertos, lechones destetados, peso promedio del lechón al nacimiento, al destete, concentración de Se en sangre (marrana y lechones), calostro y leche, y actividad de la enzima glutatión peroxidasa en suero (marrana y lechones), calostro y leche; concentración de Se en hígado, músculo y riñón de lechones por diferencia de medias estandarizada, con intervalos de confianza al 95 % (Hedges y Olkin 2014).

$$TE_i = \frac{\bar{x}_e - \bar{x}_c}{S_p}$$

Donde:

TE_i= tamaño de efecto de cada estudio

\bar{x}_e = media del tratamiento

\bar{x}_c = media del control

S_p= desviación estándar acumulada

$$TE_g = \frac{\sum_{i=1}^k n_i TE_i}{\sum_{i=1}^k n_i}$$

Donde:

TE_g= Tamaño de efecto global

k= número de estudios

n= número de individuos en cada estudio

TE_i= tamaño de efecto de cada estudio

La heterogeneidad se evaluó por medio del índice de inconsistencia (I²) (Cochran 1954, Higgins y Thompson 2002).

$$I^2 (\%) = \frac{Q - (k - 1)}{Q} \times 100$$

Donde:

Q= estadístico χ^2 de heterogeneidad

k= número de estudios

El sesgo de publicación se evaluó mediante el gráfico de embudo (*Funnel plot*) y la prueba de regresión de Egger (Egger *et al.* 1997). Se utilizó un modelo de efectos aleatorios según las recomendaciones de Borenstein *et al.* (2011) y Sauvant *et al.* (2008). Se ejecutaron 17 metaanálisis que incluyó un total de 204 registros de comparación y un n= 4698, a partir de 12 artículos científicos: Mahan y Kim (1996); Mahan (2000); Kim y Mahan (2001); Şara *et al.* (2005); Yoon y McMillan (2006); Quesnel *et al.* 2008; Svoboda *et al.* 2008; Hu *et al.* 2011; Zhan *et al.* 2011; Ma *et al.* 2014; Chen *et al.* 2016a, 2016b).

Para los correspondientes cálculos el grupo tratamiento consistió en selenio orgánico (levadura rica en Se) y el control en selenio inorgánico (selenito de sodio). Para tratar de explicar la heterogeneidad entre los estudios se realizaron metaregresiones utilizando como covariables: número de unidades experimentales por tratamiento (repeticiones), nivel de suplementación en la dieta de selenio, cobre, zinc, vitaminas A y E

3. Resultados

La suplementación dietética de selenio orgánico en marranas presenta una tendencia a mejorar el rendimiento reproductivo (Tabla 14 y 15). Sin embargo, la diferencia no fue significativa: número de lechones nacidos totales (p=0,869), nacidos vivos (p=0,758), nacidos muertos (p=0,426). En cuanto al peso promedio del lechón al nacimiento se aprecia claramente (p=0,031) que las marranas que recibieron selenio inorgánico presentan un mayor peso del lechón 1,469 versus 1,455 kg frente a las marranas que recibieron Se orgánico, en la Figura 17 se presenta el tamaño de efecto (gráfico de bosque).

En cuanto al peso promedio del lechón al destete si bien no existió diferencia significativa (p=0,105), son los lechones de la fuente orgánica los que presentan mayor peso (5,353 kg) frente a los lechones destetados de la fuente inorgánica (5,266 kg). La suplementación de Se O determina una mayor concentración de Se en sangre en las marranas (p<0,00001) en comparación a la fuente inorgánica. Sin embargo, no se encontró diferencia en la actividad de GSH-Px (medida en suero) entre ambas fuentes (p=0,119). La concentración de Se en calostro fue de aproximadamente el doble (p=0,002) en las marranas que se alimentaron de Se O (0,324 ppm) en comparación con la fuente inorgánica (0,167 ppm). Una tendencia

similar presentó la concentración de Se en leche donde Se O triplicó ($p < 0,00001$) la concentración (0,145 ppm) versus Se I (0,058 ppm).

Respecto a la actividad de GSH-Px se encontró que el Se O versus Se I provoca un incremento significativo ($p < 0,05$) en la actividad de esta enzima tanto a nivel de calostro (408,78 vs. 347,93 U/mL) como en la leche (239,43 vs. 214,15 U/mL). Los lechones provenientes de las marranas que recibieron Se O concentraron en mayor medida ($p < 0,05$) este mineral en los diferentes órganos medidos en comparación con el Se I: hígado 1,462 vs. 0,284 ppm; músculo 0,319 vs. 0,071 ppm; riñón 1,275 vs 0,8 ppm y sangre 0,18 vs 0,099 ppm. La actividad de la enzima GSH-Px medida en suero en lechones presentó el mismo comportamiento que en sus madres, esto es, no se encontró diferencia ($p = 0,446$) entre la fuente orgánica (0,286 U/mL) frente a la inorgánica (0,268 U/mL).

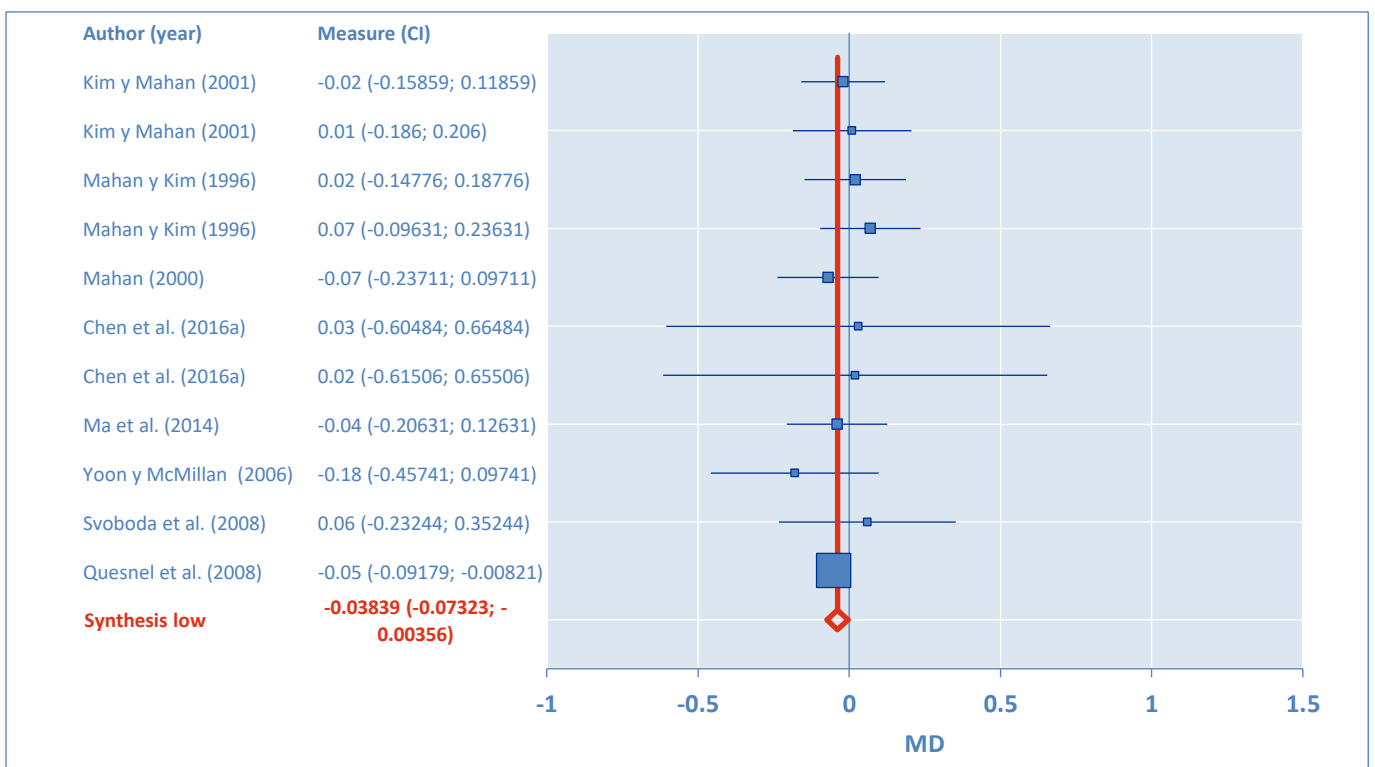


Figura 17: Tamaño de efecto del peso promedio del lechón al nacimiento

Tabla 14: Resumen variable respuesta rendimiento reproductivo marranas y progenie

Metaanálisis	Unidad	Tratamiento		Control	
		Media	DE	Media	DE
Número de lechones nacidos totales	Lechones/marrana	11.816	1.111	11.753	1.880
Número de lechones nacidos vivos	Lechones/marrana	11.131	1.076	11.041	1.605
Número de lechones nacidos muertos	Lechones/marrana	0.884	0.510	0.747	0.556
Número de lechones destetados	Lechones/marrana	9.720	1.012	9.382	0.991
Peso promedio del lechón al nacimiento	kg	1.455	0.083	1.469	0.112
Peso promedio del lechón al destete	kg	5.353	0.994	5.266	1.006
Concentración de Se en sangre marrana	ppm	0.209	0.070	0.172	0.015
Actividad de GSH-Px suero marrana	U/mL	0.912	0.318	0.968	0.369
Concentración de Se en calostro	ppm	0.324	0.357	0.167	0.049
Actividad de GSH-Px en calostro	U/mL	408.78	170.53	347.93	134.34
Concentración de Se en leche	ppm	0.145	0.165	0.058	0.041
Actividad de GSH-Px en leche	U/mL	239.44	93.53	214.16	75.53
Concentración de Se en hígado lechón	ppm	1.462	2.815	0.284	0.142
Concentración de Se músculo lechón	ppm	0.319	0.586	0.071	0.045
Concentración de Se riñón lechón	ppm	1.275	0.752	0.800	0.601
Concentración de Se en sangre lechón	ppm	0.180	0.176	0.099	0.120
Actividad GSH-Px suero lechón	U/mL	0.286	0.155	0.268	0.153

Tabla 15: Resumen tamaño de efecto rendimiento reproductivo marranas y progenie

Metaanálisis	Unidad	Tamaño de efecto			
		DME	IC-	IC+	p
Número de lechones nacidos totales	Lechones/marrana	0.078	-0.850	1.006	0.869
Número de lechones nacidos vivos	Lechones/marrana	0.130	-0.700	0.961	0.758
Número de lechones nacidos muertos	Lechones/marrana	0.111	-0.163	0.386	0.426
Número de lechones destetados	Lechones/marrana	0.250	-0.217	0.717	0.294
Peso promedio del lechón al nacimiento	kg	-0.038	-0.073	-0.004	0.031
Peso promedio del lechón al destete	kg	0.135	-0.028	0.299	0.105
Concentración de Se en sangre marrana	ppm	0.020	0.014	0.027	<0.00001
Actividad de GSH-Px suero marrana	U/mL	-0.050	-0.113	0.013	0.119
Concentración de Se en calostro	ppm	0.041	0.016	0.067	0.002
Actividad de GSH-Px en calostro	U/mL	57.496	0.608	114.384	0.048
Concentración de Se en leche	ppm	0.034	0.020	0.047	<0.00001
Actividad de GSH-Px en leche	U/mL	17.885	10.361	25.410	<0.00001
Concentración de Se en hígado lechón	ppm	0.071	0.001	0.142	0.048
Concentración de Se músculo lechón	ppm	0.042	0.024	0.059	<0.00001
Concentración de Se riñón lechón	ppm	0.181	0.057	0.306	0.004
Concentración de Se en sangre lechón	ppm	0.018	0.005	0.031	0.005
Actividad GSH-Px suero lechón	U/mL	0.013	-0.020	0.046	0.446

En cuanto al análisis de heterogeneidad (Tabla 16) se aprecia que hay una alta variabilidad (>75%) para las variables número de lechones nacidos totales, vivos, muertos; concentración de selenio en calostro y leche, actividad de GSH-Px en calostro y concentración de Se en hígado, músculo, riñón y sangre en lechones. Hay una heterogeneidad moderada (50-75%) en las variables analizadas número de lechones destetados, peso promedio del lechón al destete, concentración de Se en sangre medida en la marrana y actividad de GSH-Px en leche. Se encontró un efecto consistente ($I^2=0$) en el peso promedio del lechón al nacimiento y una baja heterogeneidad (17,38%) en la actividad de GSH-Px en suero de los lechones.

Tabla 16: Índice de inconsistencia variables productivas y reproductivas en marranas y progenie

Metaanálisis	I ² (%)
Número de lechones nacidos totales	82,58
Número de lechones nacidos vivos	83,50
Número de lechones nacidos muertos	75,53
Número de lechones destetados	63,10
Peso promedio del lechón al nacimiento	0,00
Peso promedio del lechón al destete	61,26
Concentración de Se en sangre marrana	53,41
Actividad de GSH-Px suero marrana	2,29
Concentración de Se en calostro	79,96
Actividad de GSH-Px en calostro	86,55
Concentración de Se en leche	96,35
Actividad de GSH-Px en leche	58,08
Concentración de Se en hígado lechón	92,13
Concentración de Se músculo lechón	83,97
Concentración de Se riñón lechón	82,81
Concentración de Se en sangre lechón	86,30
Actividad GSH-Px suero lechón	17,38

Tras los análisis de metaregresión se determinó que el número de repeticiones afecta de manera significativa ($p < 0,05$) a cada una de las variables evaluadas, excepto al peso promedio del lechón al nacimiento ($p = 0,6853$), concentración de Se en hígado ($p = 0,716$), músculo ($p = 0,796$) y actividad de GSH-Px en suero ($p = 0,582$) medidas en lechón (Tabla 17). El nivel de selenio suplementando a través de la dieta tiene un efecto significativo sobre peso promedio del lechón al destete, concentración de Se en sangre (marrana), concentración de Se en calostro y leche, concentración de Se en hígado, músculo y riñón en lechones (Tabla 18).

Adicionalmente, se aprecia que los niveles de otros nutrientes como Zn, Cu, vitaminas A y E tienen efecto y en otros casos no sobre las variables evaluadas (Tablas 19-22). A través del gráfico de embudo (Figuras 18-20) y de la prueba de regresión de Egger se determinó la

presencia de sesgo de publicación en las variables actividad de GSH-Px en leche ($p=0,074$), concentración de Se en músculo del lechón ($p=0,008$) y concentración de Se en sangre del lechón ($p=0,0281$).

Tabla 17: Metaregresión número de repeticiones sobre desempeño productivo y reproductivo en marranas y progenie

Metaanálisis	Número de repeticiones			
	Intercepto		Coef. Regresión	
	Estimado	p	Estimado	p
Número de lechones nacidos totales	-1.202	<0.001	0.042	<0.001
Número de lechones nacidos vivos	-0.552	0.052	0.028	0.001
Número de lechones nacidos muertos	0.375	<0.001	-0.011	0.006
Número de lechones destetados	-0.366	0.157	0.021	0.004
Peso promedio del lechón al nacimiento	-0.020	0.689	-0.002	0.685
Peso promedio del lechón al destete	0.316	<0.001	-0.009	<0.001
Concentración de Se en sangre marrana	0.008	0.037	0.000	<0.001
Actividad de GSH-Px suero marrana	0.061	0.245	-0.019	0.008
Concentración de Se en calostro	0.018	0.004	0.001	0.005
Actividad de GSH-Px en calostro	11.479	0.074	1.658	<0.001
Concentración de Se en leche	0.055	<0.001	-0.001	<0.001
Actividad de GSH-Px en leche	9.988	0.001	0.853	0.006
Concentración de Se en hígado lechón	0.102	0.126	-0.004	0.716
Concentración de Se músculo lechón	0.026	0.051	0.001	0.796
Concentración de Se riñón lechón	1.188	<0.001	-0.177	<0.001
Concentración de Se en sangre lechón	-0.034	<0.001	0.006	<0.001
Actividad GSH-Px suero lechón	0.021	0.398	-0.003	0.582

Tabla 18: Metaregresión nivel de Se sobre desempeño productivo y reproductivo en marranas y progenie

Metaanálisis	Nivel de Se			
	Intercepto		Coef. Regresión	
	Estimado	p	Estimado	p
Número de lechones nacidos totales	0.057	0.801	0.107	0.823
Número de lechones nacidos vivos	0.164	0.376	0.183	0.532
Número de lechones nacidos muertos	0.322	0.002	-0.623	0.080
Número de lechones destetados	0.386	0.049	-0.231	0.658
Peso promedio del lechón al nacimiento	-0.044	0.050	0.016	0.668
Peso promedio del lechón al destete	0.046	0.444	0.319	0.012
Concentración de Se en sangre marrana	-0.005	0.396	0.104	<0.001
Actividad de GSH-Px suero marrana	-0.074	0.045	0.049	0.202
Concentración de Se en calostro	-0.027	0.231	0.198	0.010
Actividad de GSH-Px en calostro	Nivel único 0,3 ppm			
Concentración de Se en leche	0.019	<0.001	0.103	<0.001
Actividad de GSH-Px en leche	Nivel único 0,3 ppm			
Concentración de Se en hígado lechón	-0.020	0.667	0.343	0.034
Concentración de Se músculo lechón	0.003	0.693	0.097	<0.001
Concentración de Se riñón lechón	-0.015	0.717	0.485	<0.001
Concentración de Se en sangre lechón	0.005	0.499	-0.004	0.869
Actividad GSH-Px suero lechón	-0.009	0.610	0.034	0.057

Tabla 19: Metaregresión nivel de Zn sobre rendimiento productivo y reproductivo de marranas y progenie

Metaanálisis	Nivel de Zn			
	Intercepto		Coef. Regresión	
	Estimado	p	Estimado	p
Número de lechones nacidos totales	1.738	<0.001	-0.024	<0.001
Número de lechones nacidos vivos	1.288	<0.001	-0.014	0.004
Número de lechones nacidos muertos	-0.403	0.038	0.006	0.002
Número de lechones destetados	1.062	<0.001	-0.011	0.005
Peso promedio del lechón al nacimiento	-0.075	0.622	0.000	0.809
Peso promedio del lechón al destete	-0.263	0.077	0.005	0.003
Concentración de Se en sangre marrana	0.041	<0.001	0.000	<0.001
Actividad de GSH-Px suero marrana	Nivel único 120 ppm			
Concentración de Se en calostro	0.026	0.010	0.000	0.716
Actividad de GSH-Px en calostro	Nivel único 50 ppm			
Concentración de Se en leche	-0.008	0.065	0.001	<0.001
Actividad de GSH-Px en leche	Nivel único 50 ppm			
Concentración de Se en hígado lechón	0.086	<0.001	0.000	0.713
Concentración de Se músculo lechón	0.011	0.088	0.000	0.003
Concentración de Se riñón lechón	-0.264	0.045	0.008	0.002
Concentración de Se en sangre lechón	-0.020	<0.001	0.000	<0.001
Actividad GSH-Px suero lechón	0.195	0.706	-0.002	0.721

Tabla 20: Metaregresión nivel de Cu sobre rendimiento productivo y reproductivo de marranas y progenie

Metaanálisis	Nivel de Cu			
	Intercepto		Coef. Regresión	
	Estimado	p	Estimado	p
Número de lechones nacidos totales	1.758	<0.001	-0.246	<0.001
Número de lechones nacidos vivos	1.385	<0.001	-0.161	<0.001
Número de lechones nacidos muertos	-0.024	0.926	0.026	0.442
Número de lechones destetados	1.059	<0.001	-0.113	0.003
Peso promedio del lechón al nacimiento	0.068	0.430	-0.011	0.207
Peso promedio del lechón al destete	-0.147	0.258	0.035	0.014
Concentración de Se en sangre marrana	0.058	<0.001	-0.006	<0.001
Actividad de GSH-Px suero marrana	-0.469	0.121	0.049	0.163
Concentración de Se en calostro	0.013	0.107	0.003	0.019
Actividad de GSH-Px en calostro	Nivel único 5 ppm			
Concentración de Se en leche	-0.013	0.002	0.007	<0.001
Actividad de GSH-Px en leche	Nivel único 5 ppm			
Concentración de Se en hígado lechón	0.093	0.034	-0.003	0.725
Concentración de Se músculo lechón	-0.007	0.541	0.006	0.002
Concentración de Se riñón lechón	-0.422	0.021	0.110	0.002
Concentración de Se en sangre lechón	-0.048	<0.001	0.010	<0.001
Actividad GSH-Px suero lechón	0.032	0.633	-0.002	0.738

Tabla 21: Metaregresión nivel de vitamina A sobre rendimiento productivo y reproductivo marranas y progenie

Metaanálisis	Nivel vitamina A			
	Intercepto		Coef. Regresión	
	Estimado	p	Estimado	p
Número de lechones nacidos totales	-0.23594	0.697	0.00003	0.572
Número de lechones nacidos vivos	0.28176	0.501	0.00000	0.906
Número de lechones nacidos muertos	0.56122	<0.001	-0.00006	<0.001
Número de lechones destetados	-0.26673	0.528	0.00005	0.155
Peso promedio del lechón al nacimiento	0.01747	0.734	-0.00001	0.247
Peso promedio del lechón al destete	0.45422	<0.001	-0.00003	0.005
Concentración de Se en sangre marrana	0.00400	0.402	0.00000	<0.001
Actividad de GSH-Px suero marrana	0.09597	0.380	-0.00004	0.163
Concentración de Se en calostro	-0.01282	0.394	0.00000	0.003
Actividad de GSH-Px en calostro	-174.965	0.005	0.01965	0.001
Concentración de Se en leche	0.07026	<0.001	0.00000	<0.001
Actividad de GSH-Px en leche	-91.694	0.016	0.01068	0.004
Concentración de Se en hígado lechón	0.19731	<0.001	-0.00001	<0.001
Concentración de Se músculo lechón	0.05482	<0.001	0.00000	<0.001
Concentración de Se riñón lechón	0.49716	<0.001	-0.00003	0.003
Concentración de Se en sangre lechón	0.04724	<0.001	0.00000	<0.001
Actividad GSH-Px suero lechón	0.04014	0.190	-0.00001	0.263

Tabla 22: Metaregresión nivel de vitamina E sobre rendimiento productivo y reproductivo marranas y progenie

Metaanálisis	Nivel vitamina E			
	Intercepto		Coef. Refresión	
	Estimado	p	Estimado	p
Número de lechones nacidos totales	0.83725	0.026	-0.01295	0.029
Número de lechones nacidos vivos	1.32336	<0.001	-0.02015	<0.001
Número de lechones nacidos muertos	0.24850	0.103	-0.00164	0.580
Número de lechones destetados	0.46750	0.074	-0.00263	0.519
Peso promedio del lechón al nacimiento	0.00981	0.866	-0.00085	0.384
Peso promedio del lechón al destete	0.24825	0.023	-0.00187	0.354
Concentración de Se en sangre marrana	0.02237	<0.001	0.00000	0.995
Actividad de GSH-Px suero marrana	0.05698	0.492	-0.00337	0.163
Concentración de Se en calostro	0.01860	0.026	0.00033	0.115
Actividad de GSH-Px en calostro	-10.68953	0.314	1.44732	<0.001
Concentración de Se en leche	0.03943	<0.001	0.00011	0.228
Actividad de GSH-Px en leche	10.28555	0.084	0.25020	0.281
Concentración de Se en hígado lechón	0.11352	<0.001	-0.00071	0.010
Concentración de Se músculo lechón	0.04767	<0.001	-0.00037	<0.001
Concentración de Se riñón lechón	0.09836	0.004	0.00088	0.186
Concentración de Se en sangre lechón	0.01601	<0.001	-0.00021	<0.001
Actividad GSH-Px suero lechón	0.06302	0.090	-0.00170	0.120

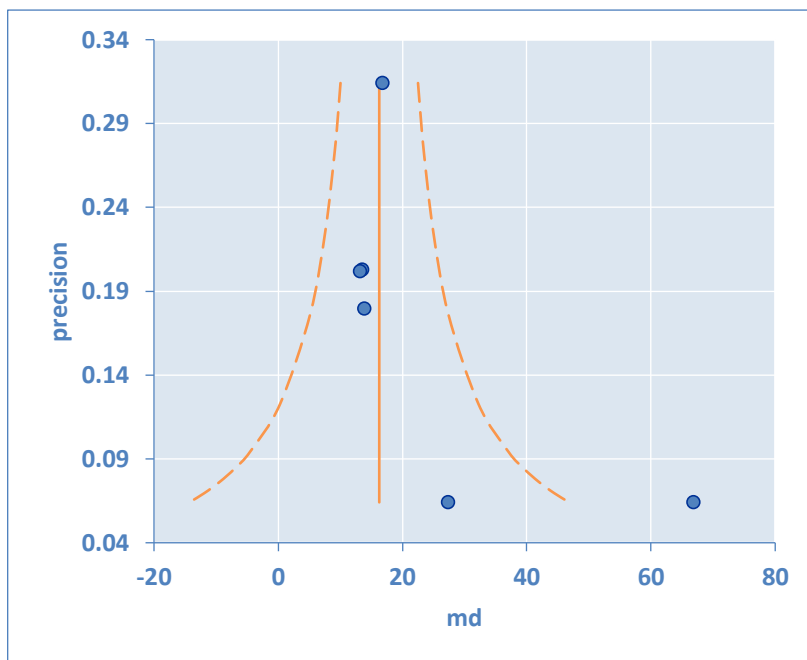


Figura 18: Gráfico de embudo de la actividad GSH-Px (leche)

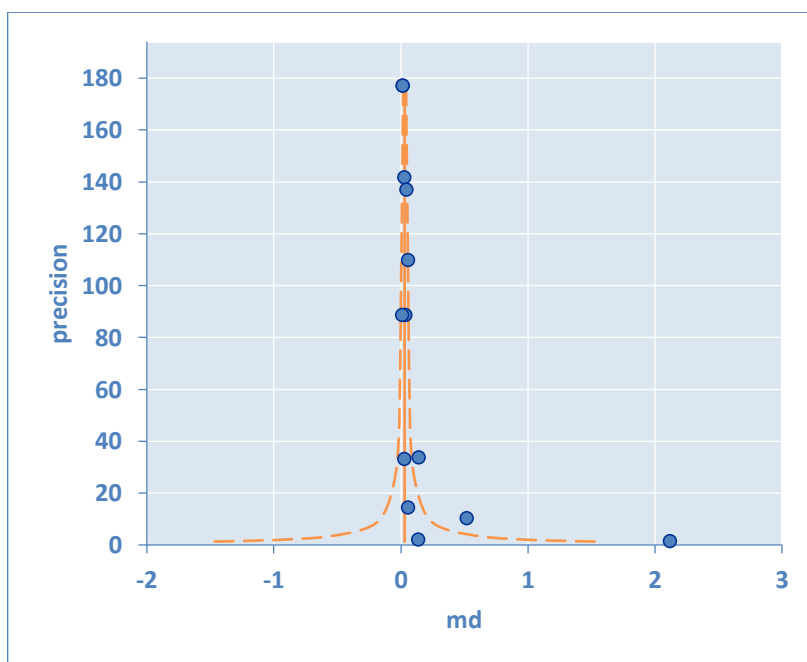


Figura 19: Gráfico de embudo de la concentración de Se en músculo del lechón

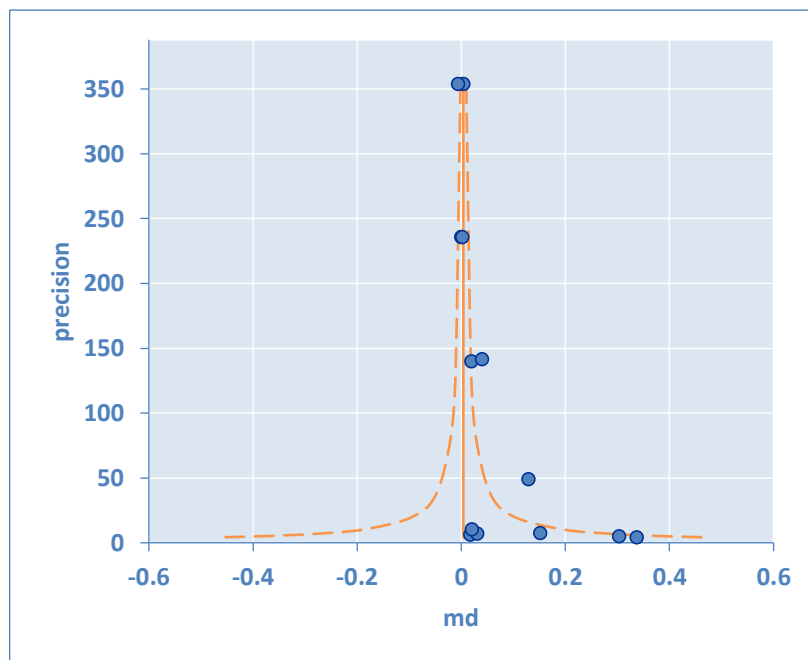


Figura 20: Gráfico de embudo concentración de Se en sangre del lechón

4. Discusión

En el presente trabajo se puede apreciar que no existe diferencia en las variables reproductivas para cualquiera de las fuentes de selenio analizadas, excepto para la variable peso promedio del lechón al nacimiento, que resultó más alta para Se I ($p=0,031$). Los lechones del grupo Se I pesan 38,39 g más en comparación con los lechones procedentes de marranas que recibieron Se O. Sin embargo, al destete los lechones Se O presentaron mayor peso en comparación con los lechones Se I, 5,352 versus 5,266 kg respectivamente. Si bien la diferencia no fue significativa en el peso al destete ($p=0,104$) los lechones del grupo Se O pesaron 135,26 g adicionales, lo cual está asociado a una mejora en la actividad de las enzimas pancreáticas (amilasa, lipasa y proteasa) y del estado de la glándula tiroides como lo demuestra el trabajo realizado por Zhan *et al.* (2011). Además, hay un mejor estado inmunitario generado por la forma orgánica (Dalgaard *et al.* 2018), de esta manera el lechón destina los nutrientes ingeridos a la ganancia de peso y no hacia reacciones catabólicas de defensa.

De los metaanálisis realizados en este trabajo de investigación se puede apreciar claramente como la suplementación de selenio orgánico permite concentrar mayor cantidad de este micromineral en el suero de la marrana ($DM=0,020$; $p<0,00001$), su calostro ($DM=0,041$ ppm; $p= 0,00161$) y leche ($DM=0,033$ ppm; $p<0,00001$). Lo anterior está relacionado a que el Se O se absorbe en mayor medida (70-90%) en comparación al Se I (<60%) (Arnér 2010)

y a que en la marrana el Se O forma reservas corporales de Se a nivel muscular en forma de selenio-metionina y selenio-cisteína que son liberadas durante etapas de mayor exigencia metabólica como la etapa final de la gestación y la lactancia (Dalgaard *et al.* 2018), incrementando de esta manera el nivel de Se en calostro y leche. Estudios realizados en vacas lecheras muestran que la suplementación de Se O también incrementa la concentración de Se en leche, lo hace principalmente en la proteína en forma de SeMet (Phipps *et al.* 2008).

En lechones se aprecia que aquellos que se alimentaron del calostro y leche provenientes de marranas que recibieron Se O, concentraron en mayor medida este elemento traza, es así que hígado (DME= 0,071 ppm; p=0,048), músculo (DME= 0,041 ppm; p<0,00001), riñón (DME=0,181 ppm; p=0,004) y sangre (DME= 0,018 ppm; p=0,004) presentaron diferencias significativas frente a los lechones provenientes de marranas alimentadas con Se I. La mayor concentración de Se encontrada en los diferentes órganos en los lechones (Se O) está asociado a que ingieren mayor cantidad de selenio a través del calostro y leche, además de recibirlo en una forma también orgánica selenio-metionina y selenio-cisteína. Parece bien documentado que las fuentes orgánicas de Se están más biodisponibles que las fuentes inorgánicas de Se, lo que proporciona una transferencia más eficiente de Se a través del calostro a la descendencia. Sin embargo, falta documentación científica sobre si una mayor biodisponibilidad de Se y, por lo tanto, un mejor estado de Se de la marrana sería beneficiosa para la inmunidad y la solidez de sus lechones.

En todos los estudios en los cuales se midió la concentración de Se, se aprecia que el efecto entre los diferentes estudios fue inconsistente ($I^2 > 50\%$) (Tabla 25), los análisis de metaregresión determinaron que el nivel de Se en la dieta tiene efecto significativo sobre la concentración de Se medida en los diferentes tejidos. Para todos los casos a medida que se incrementa el nivel de Se en la dieta aumenta la concentración de Se tisular (Tabla 26).

La actividad de la enzima GSH-Px medida en el suero de las marranas fue ligeramente superior en aquellas alimentadas a partir de la forma inorgánica 0,968 U/mL frente a la forma orgánica 0,912 U/mL, sin embargo, esta diferencia no fue significativa (p=0,119). Esta respuesta también se ha observado en cerdos en etapas de crecimiento y acabado en donde aquellos que recibieron selenito de sodio presentaron una mayor actividad de esta enzima (Kim y Mahan 2001). De manera similar se encontró que pollos de engorde que recibieron selenito de sodio presentaron mayor producción y actividad de GSH-Px al compararlo frente a Se O (Almad *et al.* 2012). Así se demuestra que no existe una relación entre el nivel de Se

en sangre con la actividad de la enzima GSH-Px medida en suero como lo muestra el metaanálisis realizado en pollos de engorde por Zoidis *et al.* (2014).

A nivel de calostro y leche se determinó que la suplementación de Se O genera una mayor actividad de la enzima GSH-Px versus la fuente inorgánica ($p < 0,05$). Sin embargo, en lechones la actividad de esta enzima presenta valores similares entre aquellos alimentados por marranas que recibieron Se O y aquellas que recibieron Se I (DME= 0,01299; $p = 0,445$), siendo además un efecto consistente como lo demuestra su baja heterogeneidad ($I^2 = 17,38\%$). De esta manera también se puede apreciar que a pesar que los lechones (Se O) que mantenían niveles altos de Se en sangre ($p < 0,05$) frente a los lechones (Se I), no presentaron mayor actividad de la enzima GSH-Px. Con lo mencionado anteriormente se puede pensar que la medición de GSH-Px no es el mejor indicador del nivel de ingesta de Se a través de la dieta.

Desde el punto de vista económico resulta más barato la inclusión de Se I, por lo que para las siguientes etapas de producción recría, crecimiento y acabado (engorde) las dietas podrían incluir únicamente la forma inorgánica. Sin embargo, la forma inorgánica de Se, tiene algunas desventajas, que se relacionan con una interacción con otros minerales, una toxicidad relativamente alta, una baja eficiencia de transferencia a la leche, huevos y la incapacidad de construir y mantener las reservas de Se en el cuerpo (Surai 2006, Surai y Fisinin 2014).

En marranas se recomienda suplementar Se O debido a dos razones, en primer lugar, el selenio orgánico permite acumular reservas de Se en tejidos, principalmente en músculos, en forma de SeMet que se puede usar en condiciones de estrés para mejorar las defensas antioxidantes (Surai 2006; Surai y Fisinin 2014, 2015b). En segundo lugar, el Se orgánico en forma de SeMet proporciona un transporte efectivo de Se de la marrana al feto y lechón recién nacidos a través de placenta, calostro y leche (Surai 2006, Close *et al.* 2008).

Adicionalmente, en humanos se ha demostrado que la retención de SeMet fue de 363 días comparado frente a los 147 días para el selenito de sodio, indicando una eficiente reutilización de la SeMet (Duntas y Benvenga 2015). Lo cual es importante puesto que la capacidad de transferencia de Se desde la marrana hacia la leche disminuye a medida que aumenta la paridad de la marrana cuando se suplementa Se I. Las reservas tisulares de selenio en la marrana se agotan con el avance de la paridad; las reservas no se movilizan fácilmente; el tejido mamario de las hembras más viejas no puede incorporar ni transferir selenio

inorgánico dietético o reservas de Se de tejidos a la leche tan eficazmente como las hembras jóvenes (Mahan y Peters 2004).

Otros micronutrientes como el Zn, Cu (Collins 2016, Ighodaro y Akinloye 2018), vitaminas A (Chew 1996) y E (Wang *et al.* 2017) también forman parte del sistema de defensa antioxidante del organismo. En la Tabla 27 se aprecia que los niveles de Zn y Cu no tienen efecto significativo sobre la actividad de la enzima GSH-Px en ninguno de los tejidos medidos. Por su parte los niveles de las vitaminas A y E tienen efecto significativo cuando la actividad fue medida en calostro y leche Tabla 28. Urso *et al.* (2015) en una investigación realizada en pollos encontró que vitamina E favorece la producción de GSH-Px.

En un trabajo realizado por Aron y Hays (2004) se resalta la importancia de considerar el número de repeticiones antes de iniciar un trabajo de investigación ya que de esta manera es posible detectar diferencias significativas si estas existiesen, evitando la pérdida de información valiosa. Precisamente a través de estudios de metaregresión se determinó que el número de repeticiones por tratamiento, afectan de manera significativa ($p < 0,05$) 13 de las 17 variables estudiadas en este trabajo de investigación (Tabla 26). Es así que el número de repeticiones debe ser un elemento importante a ser considerado en el diseño experimental para este tipo de investigaciones. Finalmente, no se encontró sesgo de publicación en 16 de las 17 variables estudiadas, la única variable que presentó sesgo fue el peso promedio del lechón al nacimiento.

5. Conclusión

Las variables reproductivas en marranas no se ven afectadas por la fuente de Se suplementada a través de la dieta (orgánico/inorgánico). El Se O permite concentrar en mayor medida al Se tanto en la marrana (sangre), calostro, leche y tejidos en su progenie (hígado, músculo, riñón y sangre). Sin embargo, la mayor concentración tisular de Se alcanzado por la fuente orgánica no fue suficiente para incrementar la actividad de la enzima GSH-Px (suero) en marranas ni en lechones, no así en calostro y leche.

IV. DISCUSIÓN GENERAL

Los resultados de los metaanálisis realizados sobre variables productivas mostraron que la suplementación de selenio incrementa la ganancia diaria de peso y la eficiencia alimenticia en lechones destetados, independientemente de la fuente de selenio. Los lechones (general) que reciben una suplementación de selenio ganan 12,5 gramos más al día ($p=0,0037$) en comparación con el grupo control. Mientras que cuando consumen Se O la ganancia adicional es de 14,8 gramos al día ($p=0,0071$) sobre el grupo control. Uno de los parámetros productivos más importantes en la producción porcina es la eficiencia alimenticia, se encontró que en lechones ésta aumenta con la suplementación de selenio en 11,7 ($p=0,00004$), 8,3 ($p=0,045$) y 14,9 ($p=0,0002$) gramos sobre la EA del grupo control para el análisis general, fuente inorgánica y orgánica, respectivamente.

Al comparar ambas fuentes de selenio, no se encontró diferencia estadística entre Se O y Se I. Llama la atención que los cerdos del grupo control (sin suplementación de Se) en etapa de crecimiento-acabado presenten una mejor respuesta productiva frente a los cerdos que recibieron selenio. Sin embargo, esa diferencia no fue significativa ($p>0,05$), esto hace pensar que en cerdos en crecimiento-acabado la suplementación de Se I sería suficiente, generando un ahorro para el productor al ser más barata la fuente inorgánica.

Por lo tanto, al realizar el análisis de la suplementación de selenio por etapa productiva, la suplementación de Se O presenta una mayor tendencia a mejorar el desempeño productivo en lechones destetados, respondiendo de esta manera a una de las preguntas de Lyons *et al.* (2007) quienes mencionan que hay muy pocos estudios disponibles sobre el efecto de Se O en lechones después del destete.

En marranas se encontró que no existen diferencias en las variables reproductivas para cualquiera de las fuentes de selenio analizadas, es decir no hubo diferencia entre Se O y Se I, similar a lo ocurrido en cerdos destinados al engorde; sin embargo, la variable peso promedio del lechón al nacimiento, resultó más alta para Se I ($p=0,031$).

Los lechones del grupo Se I pesaron 38,39 g más en comparación con los lechones procedentes de marranas que recibieron Se O. Al destete, los lechones del grupo Se O presentaron mayor peso en comparación con los lechones Se I, 5,352 versus 5,266 kg, respectivamente. Si bien la diferencia no fue significativa en el peso al destete ($p=0,104$) los lechones del grupo Se O pesaron 135,26 g adicionales, lo cual está asociado a una mejora en la actividad de las enzimas pancreáticas (amilasa, lipasa y proteasa) y del estado de la glándula tiroides como lo demuestra el trabajo realizado por Zhan *et al.* (2011). Además, hay un mejor estado inmunitario generado por la forma orgánica (Dalgaard *et al.* 2018), de esta manera el lechón tiene menor probabilidad de enfermar y destina los nutrientes ingeridos a la ganancia de peso y no hacia reacciones catabólicas. Lo mencionado anteriormente también explicaría la mejora encontrada en el metaanálisis realizado para lechones destetados que recibieron Se O.

Respecto a la concentración tisular se encontró que la suplementación dietaria de Se genera una mayor concentración de selenio en todos los tejidos evaluados; así, riñón (2,51 ppm), hígado (0,564 ppm), músculo (0,189 ppm) y sangre (0,151 ppm), frente al grupo sin suplementación de Se. Estudios individuales reportan que hígado y riñón exhiben mayor acumulación de selenio (Mahan y Parrett 1996, Mateo *et al.* 2007), el mismo comportamiento se encontró en un metaanálisis realizado en aves (Zoidis *et al.* 2014).

Las mayores concentraciones de Se en riñón e hígado se atribuyen a la diferencia en el rol que cumplen estos órganos especialmente en la función excretora del riñón (Guyton y Hall 2011, Cunningham y Klein 2014). En cuanto a la fuente de selenio se determinó que el selenio inorgánico suplementado en el alimento ocasionó una mayor concentración tisular en riñón (DME=0,527 ppm; $p=0,027$) y sangre (DME=0,025 ppm; $p=0,09$), en tanto que la forma orgánica permitió concentrar en mayor medida el selenio en hígado (DME=0,029 ppm; $p=0,67$) y músculo (DME=0,118 ppm; $p<0,0001$).

En marranas la suplementación de Se O frente a Se I permitió concentrar mayor cantidad de este micromineral en la sangre de la marrana (DME=0,020; $p<0,00001$), su calostro (DME=0,041 ppm; $p=0,00161$) y leche (DME=0,033 ppm; $p<0,00001$). La razón principal sería que el Se O se absorbe en mayor medida (70-90%) en comparación al Se I (<60%) (Arnér 2010) y a que en la cerda el Se O forma reservas corporales de Se a nivel muscular en forma de selenio-metionina y selenio-cisteína que son liberados durante etapas de mayor

exigencia metabólica como la etapa final de la gestación y la lactancia (Dalgaard *et al.* 2018), incrementando de esta manera el nivel de Se en calostro y leche.

En lechones se aprecia que aquellos que se alimentaron del calostro y leche provenientes de marranas que recibieron Se O, concentraron en mayor medida este mineral traza, es así que hígado (DME= 0,071 ppm; p=0,048), músculo (DME= 0,041 ppm; p<0,00001), riñón (DME=0,181 ppm; p=0,004) y sangre (DME= 0,018 ppm; p=0,004) presentaron diferencias significativas frente a los lechones provenientes de marranas alimentadas con Se I. Esto estaría ocurriendo debido a que los lechones del grupo Se O están consumiendo mayor cantidad de Se tanto en el calostro (DME= 0,041 ppm; p=0,001) como en la leche (DME= 0,033 ppm; p<0,00001).

En cerdos destinados al engorde se aprecia claramente que la suplementación de Se favorece de manera significativa la actividad de GSH-Px en todos los análisis realizados frente al grupo no suplementado. La actividad enzimática fue mayor cuando la fuente suplementada fue Se I similar a lo encontrado en un estudio realizado en pollos de engorde en donde el selenito de sodio presenta mayor biodisponibilidad para la producción y actividad de GSH-Px (Almad *et al.* 2012) al compararlo frente al Se O, favoreciendo de esta manera la capacidad de defensa antioxidante del animal. Sin embargo, para el caso de cerdos no existió diferencia estadística (p<0,05) entre la suplementación de Se I versus Se O sobre la actividad de GSH-Px. Se aprecia una tendencia del Se I a mejorar la actividad de GSH-Px en suero y si bien el Se O se retiene en mayor medida en los tejidos corporales esto no es suficiente para favorecer en la misma medida la actividad de GSH-Px.

Un comportamiento similar a lo encontrado en cerdos de engorde se aprecia en marranas, la actividad de la enzima GSH-Px medida en el suero de las marranas fue ligeramente superior en aquellas alimentadas a partir de la forma inorgánica 0,968 U/mL frente a la forma orgánica 0,912 U/mL; sin embargo, esta diferencia no fue significativa (p=0,119). A nivel de calostro y leche se determinó que la suplementación de Se O genera una mayor actividad de la enzima GSH-Px versus la fuente inorgánica (p<0,05).

En lechones lactantes la actividad de GSH-Px medida en suero presenta valores similares entre aquellos alimentados por marranas que recibieron Se O y aquellas que recibieron Se I (DME=0,01299; p=0,445). De esta manera también se puede apreciar que a pesar que los lechones (Se O) que lograron alcanzar niveles más altos de Se en sangre (p<0,05) frente a los lechones (Se I), no presentaron mayor actividad de la enzima GSH-Px. Así se demuestra

que no existe una relación entre el nivel de Se en sangre con la actividad de la enzima GSH-Px medida en suero como también lo muestra el metaanálisis realizado en pollos de engorde por Zoidis *et al.* (2014). Con lo indicado anteriormente se sugeriría que la medición de GSH-Px no es el mejor indicador del nivel de ingesta de Se a través de la dieta, contradiciendo lo señalado por Adkins y Ewan (1984) quienes afirman que el nivel de GSH-Px en suero es un índice confiable del estado nutricional de Se en cerdos.

V. CONCLUSIONES GENERALES

- La suplementación dietaria de selenio mejora el rendimiento productivo (GDP y EA) en lechones, los mejores resultados se encontraron con Se O. En cerdos en crecimiento-acabado la suplementación de Se no mejoró el desempeño productivo. Las variables reproductivas en marranas no se ven afectadas por la fuente de Se suplementada a través de la dieta.
- En cerdos destinados al engorde la suplementación dietaria de selenio favorece la retención tisular (Se O en hígado y músculo; Se I en riñón y sangre). En marranas el Se O concentra en mayor medida al Se en sangre, calostro, leche y tejidos de su progenie (hígado, músculo, riñón y sangre).
- La suplementación dietética de selenio (Se) tanto en cerdos de engorde, marranas y su progenie favorece la actividad de la enzima glutatión peroxidasa medida en suero sanguíneo. Sin embargo, no hay diferencia entre las fuentes evaluadas.
- Alcanzar una mayor concentración tisular de Se no fue suficiente como para incrementar la actividad de la enzima GSH-Px en suero en cerdos, marranas y su progenie.

VI. RECOMENDACIONES

- Considerar la posibilidad de suplementar Se inorgánico en dietas para lechones destetados y cerdos en etapas de crecimiento-acabado (0,1 – 0,5 mg/kg)
- Suplementar de preferencia Se orgánico en dietas para marranas (0,15 – 0,3 mg/kg)
- Realizar trabajos de investigación en los que se evalúe el efecto de la suplementación de Se sobre la capacidad del sistema inmune y morfometría intestinal
- Realizar trabajos de investigación en los que se evalúe el efecto de la suplementación de Se sobre la calidad de carcasa (canal) y tiempo de conservación de la carne (percha)
- Factores relacionados al diseño experimental y nutrientes con función antioxidante (Cu, Zn, vitaminas A y E) afectan las variables respuesta estudiadas y deben ser consideradas cuidadosamente cuando se suplemente Se a través de la dieta

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ADKINS, RS; EWAN, RC. 1984. Effects of selenium on performance, serum selenium concentration and glutathione peroxidase activity in pigs. *Journal of animal science* 58(2): 346-350.
- ANDRETTA, I; KIPPER, M; LEHNEN, CR; DEMORI, AB, REMUS, AY; LOVATTO, PA. 2012. Meta-analysis of the relationship between ractopamine and dietary lysine levels on carcass characteristics in pigs. *Livestock Science* 143(1): 91-96.
- AHSAN, U; KAMRAN, Z; RAZA, I; AHMAD, S; BABAR, W; RIAZ, MH; IQBAL, Z. 2014. Role of selenium in male reproduction—A review. *Animal reproduction science* 146(1-2): 55-62.
- ALMAD, H; TIAN, J; WANG, J; KHAN, MA; WANG, Y; ZHANG, L; WANG, T. 2012. Effects of dietary sodium selenite and selenium yeast on antioxidant enzyme activities and oxidative stability of chicken breast meat. *Journal of agricultural and food chemistry* 60(29): 7111-7120.
- ANGSTWURM, MW; SCHOTTDORF, J; SCHOPOHL, J; GAERTNER, R. 1999. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Critical Care Medicine* 27(9): 1807-1813.
- APPLE, JK; RINCKER, PJ; MCKEITH, FK; CARR, SN; ARMSTRONG, TA; MATZAT, PD. 2007. Meta-analysis of the ractopamine response in finishing swine. *The Professional Animal Scientist* 23(3): 179-196.
- ARAI, M; IMAI, H; KOUMURA, T; YOSHIDA, M; EMOTO, K; UMEDA, M; NAKAGAWA, Y. 1999. Mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase plays a major role in preventing oxidative injury to cells. *Journal of Biological Chemistry* 274(8): 4924-4933.

- ARNÉR, ES. 2010. Selenoproteins—what unique properties can arise with selenocysteine in place of cysteine?. *Experimental cell research* 316(8): 1296-1303.
- ARON, DK; HAYS, VW. 2004. How many pigs? Statistical power considerations in swine nutrition experiments. *Journal of animal science* 82(13_suppl): E245-E254.
- ARTHUR, JR; MCKENZIE, RC; BECKETT, GJ. 2003. Selenium in the immune system. *The Journal of nutrition* 7(5): 1457S-1459S.
- BANSAL, A; SIMON, MC. 2018. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. *Journal of Cell Biology* 217(7): 2291-2298.
- BAX, L. 2016. MIX 2.0 - Professional software for meta-analysis in Excel. Version 2.0.1.5. BiostatX. <https://www.meta-analysis-made-easy.com/>
- BENSTOEM, C; GOETZENICH, A; KRAEMER, S; BOROSCH, S; MANZANARES, W; HARDY, G; STOPPE, C. 2015. Selenium and its supplementation in cardiovascular disease—what do we know? *Nutrients* 7(5): 3094-3118.
- BERCHIERI-RONCHI, CB; KIM, SW; ZHAO, Y; CORREA, CR; YEUM, KJ; FERREIRA, AL. 2011. Oxidative stress status of highly prolific sows during gestation and lactation. *Animal* 5(11): 1774-1779.
- BIERLA, K; BIANGA, J; OUERDANE, L; SZPUNAR, J; YIANNIKOURIS, A; LOBINSKI, R. 2013. A comparative study of the Se/S substitution in methionine and cysteine in Se-enriched yeast using an inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP MS)-assisted proteomics approach. *Journal of proteomics* 87: 26-39.
- BOLAÑOS DÍAZ, R; CALDERÓN CM. 2014a. Introducción al meta-análisis tradicional. *Revista de Gastroenterología del Perú* 34(1): 45-51.
- BOLAÑOS DÍAZ, R; CALDERÓN, CM. 2014b. Introducción al meta-análisis indirecto. *Revista de Gastroenterología del Perú* 34(2): 151-154.
- BORELLA, P; BARGELLINI, A; MEDICI, CI. 1996. Chemical form of selenium greatly affects metal uptake and responses by cultured human lymphocytes. *Biological trace element research* 51(1): 43-54.
- BORENSTEIN, M; HEDGES, LV; HIGGINS, JP; ROTHSTEIN, HR. 2011. Introduction to meta-analysis. Chichester, United Kingdom, John Wiley & Sons. 69-74.

- BOUGOUIN, A; APPUHAMY, J; KEBREAB, E; DIJKSTRA, J; KWAKKEL, RP; FRANCE, J. 2014. Effects of phytase supplementation on phosphorus retention in broilers and layers: A meta-analysis. *Poultry science* 93(8): 1981-1992.
- BRADY, PS; BRADY, LJ; PARSONS, MJ; ULLREY, DE; MILLER, ER. 1979. Effects of riboflavin deficiency on growth and glutathione peroxidase system enzymes in the baby pig. *The Journal of nutrition* 109(9): 1615-1622.
- BURK, RF; HILL, KE. 2015. Regulation of selenium metabolism and transport. *Annual review of nutrition* 35: 109-134.
- BURK, RF; HILL, KE; MOTLEY, AK. 2003. Selenoprotein Metabolism and Function: Evidence for More than One Function for Selenoprotein P, 2. *The Journal of nutrition* 133(5): 1517S-1520S.
- CALVO, L; TOLDRÁ, F; RODRÍGUEZ, AI; LÓPEZ-BOTE, C; REY, AI. 2017. Effect of dietary selenium source (organic vs. mineral) and muscle pH on meat quality characteristics of pigs. *Food science & nutrition* 5(1): 94-102.
- CAO, J; GUO, F; ZHANG, L; DONG, B; GONG, L. 2014. Effects of dietary Selenomethionine supplementation on growth performance, antioxidant status, plasma selenium concentration, and immune function in weaning pigs. *Journal of animal science and biotechnology* 5(1): 46-53.
- CATALÁ-LÓPEZ, F; TOBÍAS, A. 2014. Metaanálisis en ensayos clínicos aleatorizados, heterogeneidad e intervalos de predicción. *Medicina Clínica (Barcelona)* 142(6): 270-274.
- CEROLINI, S; MALDJIAN, A; SURAI, P; NOBLE, R. 2000. Viability, susceptibility to peroxidation and fatty acid composition of boar semen during liquid storage. *Animal Reproduction Science* 58(1-2): 99-111.
- CHALMERS, I; HEDGES, L. V; COOPER, H. 2002. A brief history of research synthesis. *Evaluation & the health professions* 25(1): 12-37.
- CHALMERS, TC; LEVIN, H; SACKS, HS; REITMAN, D; BERRIER, J; NAGALINGAM, R. 1987. Meta-analysis of clinical trials as a scientific discipline. I: Control of bias and comparison with large co-operative trials. *Statistics in Medicine* 6(3): 315-325.
- CHAO, Y; YU, B; HE, J; HUANG, Z; MAO, X; LUO, J; CHEN, D. 2019. Effects of different levels of dietary hydroxy-analogue of selenomethionine on growth performance,

selenium deposition and antioxidant status of weaned piglets. *Archives of animal nutrition* 73(5): 374-383.

CHEN, J; HAN, JH; GUAN, WT; CHEN, F; WANG, CX; ZHANG, YZ; LIN, G. 2016a. Selenium and vitamin E in sow diets: I. Effect on antioxidant status and reproductive performance in multiparous sows. *Animal Feed Science and Technology* 221: 111-123.

CHEN, J; HAN, JH; GUAN, WT; CHEN, F; WANG, CX; ZHANG, YZ; LIN, G. 2016b. Selenium and vitamin E in sow diets: II. Effect on selenium status and antioxidant status of the progeny. *Animal Feed Science and Technology* 221: 101-110.

CHEN, J; TIAN, M; GUAN, W; WEN, T; YANG, F; CHEN, F; SONG, H. 2019a. Increasing selenium supplementation to a moderately-reduced energy and protein diet improves antioxidant status and meat quality without affecting growth performance in finishing pigs. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 56: 38-45.

CHEN, J; ZHANG, F; GUAN, W; SONG, H; TIAN, M; CHENG, L; YANG, F. 2019b. Increasing selenium supply for heat-stressed or actively cooled sows improves piglet preweaning survival, colostrum and milk composition, as well as maternal selenium, antioxidant status and immunoglobulin transfer. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 52: 89-99.

CHEN, K; PENG, X; FANG, J; CUI, H; ZUO, Z; DENG, J; YANG, Q. 2014. Effects of dietary selenium on histopathological changes and T cells of spleen in broilers exposed to aflatoxin B1. *International journal of environmental research and public health* 11(2): 1904-1913.

CHEW, BP. 1996. Importance of antioxidant vitamins in immunity and health in animals. *Animal Feed Science and Technology* 59(1): 103-114.

CHIBA, LI. 2013. Sustainable swine nutrition. First edition. Ames, Iowa, USA, John Wiley & Sons. 189-190.

CLOSE, WH; SURAI, PF; TAYLOR-PICKARD, JA. 2008. Selenium in pig nutrition. Current advances in selenium research and applications. Wageningen, Netherlands, Wageningen Academic. 263-305.

COCHRAN, WG. 1954. The combination of estimates from different experiments. *Biometrics*, 10(1): 101-129.

- COLLINS, JF. 2016. Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals. London, United Kingdom, Elsevier. 69-96.
- COMBS JR, F. 2015. Biomarkers of selenium status. *Nutrients* 7(4): 2209-2236.
- COOK, DJ; MULROW, CD; HAYNES, RB. 1997. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Annals of internal medicine* 126(5): 376-380.
- COOPER, H. 2015. Research synthesis and meta-analysis: A step-by-step approach. Fifth edition. Los Angeles, United States of America, Sage publications. 1-29.
- COOPER, H; HEDGES, LV; VALENTINE, JC. 2019. The handbook of research synthesis and meta-analysis. Third edition. New York, United States of America, Russell Sage Foundation. 3-18
- CUNNINGHAM, JG; KLEIN, BG. 2014. Fisiología Veterinaria. Quinta edición. Barcelona, España, Elsevier. 460-480
- DALGAARD, TS; BRIENS, M; ENGBERG, RM; LAURIDSEN, C. 2018. The influence of selenium and selenoproteins on immune responses of poultry and pigs. *Animal feed science and technology* 238: 73-83.
- DALTO, DB; LAPOINTE, J; MATTE, JJ. 2018. ASSESSMENT OF ANTIOXIDATIVE AND selenium status by seleno-dependent glutathione peroxidase activity in different blood fractions using a pig model: issues for clinical nutrition and research. *Journal of animal physiology and animal nutrition* 102(1): 184-193.
- DAVIS, TZ; TIWARY, AK; STEGELMEIER, BL; PFISTER, JA; PANTER, KE; HALL, JO. 2017. Comparative oral dose toxicokinetics of sodium selenite and selenomethionine. *Journal of Applied Toxicology* 37(2): 231-238.
- DERSIMONIAN, R; LAIRD, N. 1986. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials* 7(3): 177-188.
- DICKERSIN, K; BERLIN, JA. 1992. Meta-analysis: state-of-the-science. *Epidemiologic reviews* 14(1): 154-176.
- DICKERSIN, K; MIN, YI. 1993. Publication bias: the problem that won't go away. *Annals of the New York Academy of Sciences* 703(1): 135-148.

- DICKERSIN, K; SCHERER, R; LEFEBVRE, C. 1994. Identifying relevant studies for systematic reviews. *British Medical Journal* 309(6964): 1286.
- DIEHL, JS; MAHAN, DC; MOXON, AL. 1975. Effects of single intramuscular injections of selenium at various levels to young swine. *Journal of animal science* 40(5): 844-850.
- DUNTAS, LH; BENVENGA, S. 2015. Selenium: an element for life. *Endocrine* 48(3): 756-775.
- EASTERBROOK, PJ; GOPALAN, R; BERLIN, JA; MATTHEWS, DR. 1991. Publication bias in clinical research. *The Lancet* 337(8746): 867-872.
- EGGER, M; SMITH, GD; SCHNEIDER, M; MINDER, C. 1997. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal* 315(7109): 629-634.
- ESTIENNE, MJ; WHITAKER, BD. 2017. In vitro fertility of cryopreserved spermatozoa from boars fed diets supplemented with selenium. *Journal of Swine Health and Production* 25(4): 194-197.
- EWAN, RC; WASTELL, ME; BICKNELL, EJ; SPEER, VC. 1969. Performance and deficiency symptoms of young pigs fed diets low in vitamin E and selenium. *Journal of animal science* 29(6): 912-915.
- FALK, M; BERNHOFT, A; FRAMSTAD, T; SALBU, B; WISLØFF, H; KORTNER, T. M; OROPEZA-MOE, M. 2018. Effects of dietary sodium selenite and organic selenium sources on immune and inflammatory responses and selenium deposition in growing pigs. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 50: 527-536.
- FALK, M; LEBED, P; BERNHOFT, A; FRAMSTAD, T; KRISTOFFERSEN, AB; SALBU, B; OROPEZA-MOE, M. 2019. Effects of sodium selenite and L-selenomethionine on feed intake, clinically relevant blood parameters and selenium species in plasma, colostrum and milk from high-yielding sows. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 52: 176-185.
- FUNDACIÓN ESPAÑOLA PARA EL DESARROLLO DE LA NUTRICIÓN ANIMAL. 2013. Necesidades nutricionales para ganado porcino Normas FEDNA. Segunda Edición. España. 39-40.
- GLASS, GV. 1976. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educational researcher* 5(10): 3-8.

- GOEHRING, TB; PALMER, IS; OLSON, OE; LIBAL, GW; WAHLSTROM, RC. 1984. Effects of seleniferous grains and inorganic selenium on tissue and blood composition and growth performance of rats and swine. *Journal of animal science* 59(3): 725-732.
- GOEHRING, TB; PALMER, IS; OLSON, OE; LIBAL, GW; WAHLSTROM, RC. 1984. Toxic effects of selenium on growing swine fed corn-soybean meal diets. *Journal of animal science* 59(3): 733-737.
- GONZÁLEZ, IF; URRÚTIA , G; ALONSO-COELLO, P. 2011. Revisiónes sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Revista española de cardiología*, 64(8): 688-696.
- GRANT, CA; THAFVELIN, B. 1958. Selenium and hepatosis diaetetica of pigs. Nordisk Veterinaermedicin 10: 657-663.
- GRANT, CA; THAFVELIN, B; CHRISTELL, R. 1961. Retention of selenium by pig tissues. *Acta pharmacologica et toxicologica* 18(4): 285-297.
- GUERRIERO, G; TROCCHIA, S; ABDEL-GAWAD, FK; CIARCIA, G. 2014. Roles of reactive oxygen species in the spermatogenesis regulation. *Frontiers in endocrinology* 5: 56.
- GUREVITCH, J; KORICHEVA, J; NAKAGAWA, S; STEWART, G. 2018. Meta-analysis and the science of research synthesis. *Nature* 555(7695): 175.
- GUYTON, AC; HALL, JE. 2011. *Fisiología Médica*. Décimo segunda edición Barcelona, España, Elsevier. 303-340
- HALLIWELL, B. 1994. Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutrition reviews* 52(8): 253-265.
- HAO, S; HU, J; SONG, S; HUANG, D; XU, H; QIAN, G; HUANG, K. 2016. Selenium alleviates aflatoxin B1-induced immune toxicity through improving glutathione peroxidase 1 and selenoprotein S expression in primary porcine splenocytes. *Journal of agricultural and food chemistry* 64(6): 1385-1393.
- HARRISON, LH; COLVIN, BM; STUART, BP; SANGSTER, LT; GORGACZ, EJ; GOSSER, HS. 1983. Paralysis in swine due to focal symmetrical poliomalacia: possible selenium toxicosis. *Veterinary pathology* 20(3): 265-273.

HATFIELD, DL; SCHWEIZER, U; TSUI, PA; DLADYSHEV, VN. 2016. Selenium: Its molecular biology and role in human health. Fourth edition. New York, United States of America, Springer. 109-124.

HATFIELD, DL; TSUJI, PA; CARLSON, BA; GLADYSHEV, VN. 2014. Selenium and selenocysteine: roles in cancer, health, and development. Trends in biochemical sciences 39(3): 112-120.

HEDGES, LV; OLKIN, I. 2014. Statistical methods for meta-analysis. Orlando, United States of America, Academic press. 149-163.

HERIGSTAD, RR; WHITEHAIR, CK; OLSON, OE. 1973. Inorganic and organic selenium toxicosis in young swine: Comparison of pathologic changes with those in swine with vitamin E-selenium deficiency. American Journal of Veterinary Research 34: 1227.

HIGGINS, JP. 2008. Commentary: Heterogeneity in meta-analysis should be expected and appropriately quantified. International journal of epidemiology 37(5): 1158-1160.

HIGGINS, JP; THOMPSON, SG. 2002. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Statistics in medicine 21(11): 1539-1558.

HIGGINS, JP; THOMPSON, SG; DEEKS, JJ; ALTMAN, DG. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. British Medical Journal 327(7414): 557.

HILL, KE; MOTLEY, AK; LI, X; MAY, JM; BURK, RF. 2001. Combined selenium and vitamin E deficiency causes fatal myopathy in guinea pigs. The Journal of nutrition 131(6): 1798-1802.

HOWARD, MT; CARLSON, BA; ANDERSON, CB; HATFIELD, DL. 2013. Translational redefinition of UGA codons is regulated by selenium availability. Journal of Biological Chemistry 288(27): 19401-19413.

HU, CH; LI, YL; XIONG, L; ZHANG, HM; SONG, J; XIA, MS. 2012. Comparative effects of nano elemental selenium and sodium selenite on selenium retention in broiler chickens. Animal feed science and technology 177(3-4): 204-210.

HU, H; WANG, M; ZHAN, X; LI, X; ZHAO, R. 2011. Effect of different selenium sources on productive performance, serum and milk Se concentrations, and antioxidant status of sows. Biological trace element research 142(3): 471-480.

- HUANG, Z; ROSE, AH; HOFFMANN, PR. 2012. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling* 16(7): 705-743.
- HUEDO-MEDINA, TB; SÁNCHEZ-MECA, J; MARÍN-MARTÍNEZ, F; BOTELLA, J. 2006. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I² index? *Psychological methods* 11(2): 193.
- HUNG, YT; HANSON, AR; SHURSON, GC; URRIOLOA, PE. 2017. Peroxidized lipids reduce growth performance of poultry and swine: a meta-analysis. *Animal Feed Science and Technology* 231: 47-58.
- IGHODARO, OM; AKINLOYE, OA. 2018. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine* 54(4): 287-293.
- JENKINS, KJ; WINTER, KA. 1973. Effects of selenium supplementation of naturally high selenium swine rations on tissue levels of the element. *Canadian Journal of Animal Science* 53(3): 561-567.
- JIANG, J; TANG, X; XUE, Y; LIN, G; XIONG, YL. 2017. Dietary linseed oil supplemented with organic selenium improved the fatty acid nutritional profile, muscular selenium deposition, water retention, and tenderness of fresh pork. *Meat science* 131: 99-106.
- JLALI, M; BRIENS, M; ROUFFINEAU, F; GERAERT, PA; MERCIER, Y. 2014. Evaluation of the efficacy of 2-hydroxy-4-methylselenobutanoic acid on growth performance and tissue selenium retention in growing pigs. *Journal of animal science* 92(1): 182-188.
- KAJANDER, EO; HARVIMA, RJ; ELORANTA, TO; MARTIKAINEN, H; KANTOLA, M; KÄRENLAMPI, SO; ÅKERMAN, K. 1991. Metabolism, cellular actions, and cytotoxicity of selenomethionine in cultured cells. *Biological trace element research* 28(1): 57-68.
- KALANTARI, P; NARAYAN, V; NATARAJAN, S. K; MURALIDHAR, K; GANDHI, UH; VUNTA, H; PRABHU, KS. 2008. Thioredoxin reductase-1 negatively regulates HIV-1 transactivating protein Tat-dependent transcription in human macrophages. *Journal of Biological Chemistry* 283(48): 33183-33190.

- KELLY, MP; POWER, RF. 1995. Fractionation and identification of the major selenium containing compounds in selenized yeast. *Journal for Dairy Science* 78(Suppl 1): 237.
- KIEFER, C; SANCHES, JF. 2009. Metanálise dos níveis de ractopamina em dietas para suínos em terminação. *Revista Brasileira de Zootecnia* 38(6): 1037-1044.
- KIELISZEK, M; BŁAŻEJAK, S. 2016. Current knowledge on the importance of selenium in food for living organisms: a review. *Molecules* 21(5): 609.
- KIELISZEK, M; BŁAŻEJAK, S; GIENKA, I; BZDUCHA-WRÓBEL, A. 2015. Accumulation and metabolism of selenium by yeast cells. *Applied microbiology and biotechnology* 99(13): 5373-5382.
- KIM, YY; MAHAN, DC. 2001. Comparative effects of high dietary levels of organic and inorganic selenium on selenium toxicity of growing-finishing pigs. *Journal of animal science* 79(4): 942-948.
- KIM, YY; MAHAN, DC. 2001. Prolonged feeding of high dietary levels of organic and inorganic selenium to gilts from 25 kg body weight through one parity. *Journal of animal science* 79(4): 956-966.
- KOLLER, LD; EXON, JH. 1986. The two faces of selenium-deficiency and toxicity are similar in animals and man. *Canadian Journal of Veterinary Research* 50(3): 297-306.
- KOZIOROWSKA-GILUN, M; KOZIOROWSKI, M; FRASER, L; STRZEZEK, J. 2011. Antioxidant defence system of boar cauda epididymidal spermatozoa and reproductive tract fluids. *Reproduction in domestic animals* 46(3): 527-533.
- KROGH, U; BRUUN, TS; AMDI, C; FLUMMER, C; POULSEN, J; THEIL, PK. 2015. Colostrum production in sows fed different sources of fiber and fat during late gestation. *Canadian Journal of Animal Science* 95(2): 211-223.
- KU, PK; ELY, WT; GROCE, AW; ULLREY, DE. 1972. Natural Dietary Selenium, α -Tocopherol and Effect on Tissue Selenium. *Journal of animal science* 34(2): 208-211.
- KU, PK; MILLER, ER; WAHLSTROM, RC; GRACE, AW; HITCHCOCK, JP; ULLREY, DE. 1973. Selenium supplementation of naturally high selenium diets for swine. *Journal of animal science* 37(2): 501-505.

LABUNSKYY, VM; HATFIELD, DL; GLADYSHEV, VN. 2014. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiological reviews* 94(3): 739-777.

LAWRENCE, RA; BURK, RF. 1976. Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Biochemical and biophysical research communications* 71(4): 952-958.

LEAN, IJ; RABIEE, AR; DUFFIELD, TF; DOHOO, IR. 2009. Use of meta-analysis in animal health and reproduction: Methods and applications. *Journal of dairy science* 92(8): 3545-3565.

LEI, XG; DANN, HM; ROSS, DA; CHENG, WH; COMBS JR, GF; RONEKER, KR. 1998. Dietary selenium supplementation is required to support full expression of three selenium-dependent glutathione peroxidases in various tissues of weanling pigs. *The Journal of nutrition* 128(1): 130-135.

LÉTOURNEAU-MONTMINY, MP; JONDREVILLE, C; SAUVANT, D; NARCY, A. 2012. Meta-analysis of phosphorus utilization by growing pigs: effect of dietary phosphorus, calcium and exogenous phytase. *Animal* 6(10): 1590-1600.

LEWIS, AJ; SOUTHERN, LL. 2000. *Swine nutrition*. Second edition. New York, United States of America. CRC press. 281-314.

LI, JG; ZHOU, JC; ZHAO, H; LEI, XG; XIA, XJ; GAO, G; WANG, KN. 2011. Enhanced water-holding capacity of meat was associated with increased *Sepw1* gene expression in pigs fed selenium-enriched yeast. *Meat science* 87(2): 95-100.

LI, JL; SUNDE, RA. 2016. Selenoprotein transcript level and enzyme activity as biomarkers for selenium status and selenium requirements of chickens (*Gallus gallus*). *PLoS One* 11(4): e0152392.

LI, JL; ZHANG, L; YANG, ZY; ZHANG, ZY; JIANG, Y; GAO, F; ZHOU, GH. 2018. Effects of different selenium sources on growth performance, antioxidant capacity and meat quality of local Chinese Subei chickens. *Biological trace element research* 181(2): 340-346.

LI, NY; SUN, ZJ; ANSARI, AR; CUI, L; HU, YF; LI, ZW; LIU, HZ. 2019. Impact of Maternal Selenium Supplementation from Late Gestation and Lactation on Piglet Immune Function. *Biological trace element research*: 1-9.

LIBERATI, A; ALTMAN, DG; TETZLAFF, J; MULROW, C; GÖTZSCHE, PC; IOANNIDIS, JP; MOHER, D. 2009. The PRISMA statement for reporting systematic

reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS medicine* 6(7): e1000100.

LICHTENSTEIN, AH; YETLEY, EA; LAU, J. 2008. Application of systematic review methodology to the field of nutrition. *The Journal of nutrition* 138(12): 2297-2306.

LIN, L; CHU, H. 2018. Quantifying publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 74(3): 785-794.

LISIAK, D; JANISZEWSKI, P; BLICHARSKI, T; BORZUTA, K; GRZEŚKOWIAK, E., LISIAK, B; HAMMERMEISTER, A. 2014. Effect of selenium supplementation in pig feed on slaughter value and physicochemical and sensory characteristics of meat. *Annals of Animal Science* 14(1): 213-222.

LIU, F; CELI, P; COTTRELL, JJ; CHAUHAN, SS; LEURY, BJ; DUNSHEA, FR. 2018. Effects of a short-term supranutritional selenium supplementation on redox balance, physiology and insulin-related metabolism in heat-stressed pigs. *Journal of animal physiology and animal nutrition* 102(1): 276-285.

LIU, F; COTTRELL, JJ; FURNESS, JB; RIVERA, LR; KELLY, FW; WIJESIRIWARDANA, U; LEURY, BJ. 2016. Selenium and vitamin E together improve intestinal epithelial barrier function and alleviate oxidative stress in heat-stressed pigs. *Experimental physiology* 101(7): 801-810.

LIU, T; YANG, T; PAN, T; LIU, C; LI, S. 2018. Effect of low-selenium/high-fat diet on pig peripheral blood lymphocytes: perspectives from selenoproteins, heat shock proteins, and cytokines. *Biological trace element research* 183(1): 102-113.

LIU, Y; ZHAO, H; ZHANG, Q; TANG, J; LI, K; XIA, XJ; LEI, XG. 2012. Prolonged dietary selenium deficiency or excess does not globally affect selenoprotein gene expression and/or protein production in various tissues of pigs. *The Journal of nutrition* 142(8): 1410-1416.

LOVERCAMP, KW; STEWART, KR; LIN, X; FLOWERS, WL. 2013. Effect of dietary selenium on boar sperm quality. *Animal reproduction science* 138(3-4): 268-275.

LUBOS, E; LOSCALZO, J; HANDY, DE. 2011. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling* 15(7): 1957-1997.

LUO, ZC; FRASER, WD; JULIEN, P; DEAL, CL; AUDIBERT, F; SMITH, GN; WALKER, M. 2006. Tracing the origins of “fetal origins” of adult diseases: programming by oxidative stress?. *Medical hypotheses* 66(1): 38-44.

LYONS, MP; PAPAZYAN, TT; SURAI, PF. 2007. Selenium in food chain and animal nutrition: lessons from nature-review. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 20(7): 1135-1155.

MA, YL; LINDEMANN, MD; PIERCE, JL; UNRINE, JM; CROMWELL, GL. 2014. Effect of inorganic or organic selenium supplementation on reproductive performance and tissue trace mineral concentrations in gravid first-parity gilts, fetuses, and nursing piglets. *Journal of animal science* 92(12): 5540-5550.

MAHAN, DC. 1985. Effect of Inorganic Selenium Supplementation on Selenium Retention in Postweaning Swine. *Journal of animal science* 61(1): 173-178.

MAHAN, DC. 1995. Selenium metabolism in animals: What role does selenium yeast have. *Biotechnology in the Feed Industry*. Nottingham, United Kingdom, Nottingham University Press. 257.

MAHAN, DC. 2000. Effect of organic and inorganic selenium sources and levels on sow colostrum and milk selenium content. *Journal of animal science* 78(1): 100-105.

MAHAN, DC; KIM, YY. 1996. Effect of inorganic or organic selenium at two dietary levels on reproductive performance and tissue selenium concentrations in first-parity gilts and their progeny. *Journal of Animal Science* 74(11): 2711-2718.

MAHAN, DC; MOXON, AL. 1978. Effects of adding inorganic or organic selenium sources to the diets of young swine. *Journal of animal science* 47(2): 456-466.

MAHAN, DC; MOXON, AL. 1984. Effect of inorganic selenium supplementation on selenosis in postweaning swine. *Journal of animal science* 58(5): 1216-1221.

MAHAN, DC; PARRETT, NA. 1996. Evaluating the efficacy of selenium-enriched yeast and sodium selenite on tissue selenium retention and serum glutathione peroxidase activity in grower and finisher swine. *Journal of animal science* 74(12): 2967-2974.

MAHAN, DC; PETERS, JC. 2004. Long-term effects of dietary organic and inorganic selenium sources and levels on reproducing sows and their progeny. *Journal of animal science* 82(5): 1343-1358.

MAHAN, DC; AZAIN, M; CRENSHAW, TD; CROMWELL, GL; DOVE, CR; KIM, SW; VAN HEUGTEN, E. 2014. Supplementation of organic and inorganic selenium to diets using grains grown in various regions of the United States with differing natural Se concentrations and fed to grower–finisher swine. *Journal of animal science* 92(11): 4991-4997.

MAHAN, DC; BRENDemuHL, JH; CARTER, SD; CHIBA, LI; CRENSHAW, TD; CROMWELL, GL; KIM, SW. 2005. Comparison of dietary selenium fed to grower-finisher pigs from various regions of the United States on resulting tissue Se and loin mineral concentrations. *Journal of animal science* 83(4): 852-857.

MAHAN, DC; CLINE, TR; RICHERT, B. 1999. Effects of dietary levels of selenium-enriched yeast and sodium selenite as selenium sources fed to growing-finishing pigs on performance, tissue selenium, serum glutathione peroxidase activity, carcass characteristics, and loin quality. *Journal of animal science* 77(8): 2172-2179.

MAHAN, DC; MOXON, AL; CLINE, JH. 1975. Efficacy of supplemental selenium in reproductive diets on sow and progeny serum and tissue selenium values. *Journal of animal science* 40(4): 624-631.

MAHAN, DC; MOXON, AL; HUBBARD, M. 1977. Efficacy of inorganic selenium supplementation to sow diets on resulting carry-over to their progeny. *Journal of animal science* 45(4): 738-746.

MARIN-GUZMAN, J; MAHAN, DC; PATE, JL. 2000a. Effect of dietary selenium and vitamin E on spermatogenic development in boars. *Journal of animal science* 78(6): 1537-1543.

MARIN-GUZMAN, J; MAHAN, DC; WHITMOYER, R. 2000b. Effect of dietary selenium and vitamin E on the ultrastructure and ATP concentration of boar spermatozoa, and the efficacy of added sodium selenite in extended semen on sperm motility. *Journal of animal science* 78(6): 1544-1550.

MARIN-GUZMAN, J; MAHAN, DC; CHUNG, YK; PATE, JL; POPE, WF. 1997. Effects of dietary selenium and vitamin E on boar performance and tissue responses, semen quality, and subsequent fertilization rates in mature gilts. *Journal of animal science* 75(11): 2994-3003.

MARKLEY, RL; WILLIAMSON, DR; KATKERE, B; DEWAN, KK; SHAY, AE; SUMNER, SE; KIRIMANJESWARA, GS. 2017. Macrophage selenoproteins restrict intracellular replication of *Francisella tularensis*. *The Journal of Immunology* 198(1 Supplement): 148.

MARSCHALL, TA; BORNHORST, J; KUEHNELT, D; SCHWERDTLE, T. 2016. Differing cytotoxicity and bioavailability of selenite, methylselenocysteine, selenomethionine, selenosugar 1 and trimethylselenonium ion and their underlying metabolic transformations in human cells. *Molecular nutrition & food research* 60(12): 2622-2632.

MARTÍNEZ, FM; MECA, JS; LÓPEZ, JL. 2009. El metaanálisis en el ámbito de las Ciencias de la Salud: una metodología imprescindible para la eficiente acumulación del conocimiento. *Fisioterapia* 31(3): 107-114.

MARTINS, SM; AFONSO, ER; PARAZZI, LJ; ANDRADE, AC; LEAL, DF; GAMEIRO, AH; ARRUDA, RD. 2018. Organic selenium supplementation is cost-effective for increasing the number of seminal doses produced by sexually mature boars. *Revista Brasileira de Zootecnia* 47: 1-5.

MARTINS, SM; DE ANDRADE, AC; ZAFFALON, FG; PARAZZI, LJ; BRESSAN, FF; PUGINE, SP; MORETTI, AS. 2014. Organic selenium increases PHGPx, but does not affect quality sperm in raw boar semen. *Livestock Science* 164: 175-178.

MARTINS, SM; DE ANDRADE, AC; ZAFFALON, FG; BRESSAN, FF; PUGINE, SM; MELO, MD; ARRUDA, RD. 2015. Organic selenium supplementation increases PHGP x but does not improve viability in chilled boar semen. *Andrologia* 47(1): 85-90.

MARTINS, S; DE ANDRADE, AF; ZAFFALON, FG; PARAZZI, LJ; BRESSAN, FF; PUGINE, S; MORETTI, AS. 2014. Organic selenium increases PHGPx, but does not affect quality sperm in raw boar semen. *Livestock Science* 164: 175-178.

MATEO, RD; SPALLHOLZ, JE; ELDER, R; YOON, I; KIM, SW. 2007. Efficacy of dietary selenium sources on growth and carcass characteristics of growing-finishing pigs fed diets containing high endogenous selenium. *Journal of animal science* 85(5): 1177-1183.

MCDOWELL, LR; FROSETH, JA; PIPER, RC; DYER, IA; KROENING, GH. 1977. Tissue Selenium and Serum Tocopherol Concentrations in Selenium-Vitamin E Deficient Pigs Fed Peas (*Pisum Sativum*). *Journal of animal science* 45(6): 1326-1333.

- MCKENZIE, RC; RAFFERTY, TS; BECKETT, GJ. 1998. Selenium: an essential element for immune function. *Immunology today* 19(8): 342-345.
- MEADE, MO; RICHARDSON, WS. 1997. Selecting and appraising studies for a systematic review. *Annals of internal medicine* 127(7): 531-537.
- MECA, JS. 2010. Cómo realizar una revisión sistemática y un meta-análisis. *Aula abierta* 38(2): 53-64.
- MENDL, M; ZANELLA, AJ; BROOM, DM. 1992. Physiological and reproductive correlates of behavioural strategies in female domestic pigs. *Animal Behaviour* 44(6): 1107-1121.
- METZLER-ZEBELI, BU; TREVISI, P; PRATES, JA; TANGHE, S; BOSI, P; CANIBE, N; ZEBELI, Q. 2017. Assessing the effect of dietary inulin supplementation on gastrointestinal fermentation, digestibility and growth in pigs: A meta-analysis. *Animal Feed Science and Technology* 233: 120-132.
- MEYER, WR; MAHAN, DC; MOXON, AL. 1981. Value of dietary selenium and vitamin E for weanling swine as measured by performance and tissue selenium and glutathione peroxidase activities. *Journal of animal science* 52(2): 302-311.
- MOHER, D; LIBERATI, A. 2010. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: la responsabilidad de los autores, revisores, editores y patrocinadores. *Medicina clínica* 135(11): 505-506.
- MOHER, D; SHAMSEER, L; CLARKE, M; GHERSI, D; LIBERATI, A; PETTICREW, M; STEWART, LA. 2015. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews* 4(1): 1.
- MOHER, D; TETZLAFF, J; TRICCO, AC; SAMPSON, M; ALTMAN, DG. 2007. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS medicine* 4(3): e78.
- MUNSTERHJELM, C; VALROS, A; HEINONEN, M; HÄLLI, O; PELTONIEMI, OA. 2008. Housing during early pregnancy affects fertility and behaviour of sows. *Reproduction in domestic animals* 43(5): 584-591.
- MUTH, OH; OLDFIELD, JE; REMMERT, LF; SCHUBERT, JR. 1958. Effects of selenium and vitamin E on white muscle disease. *Science* 128(3331): 1090-1090.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. 2012. Nutrient requirements of swine. Eleventh edition. Washington, DC, United States of America, National Academies Press. 86-87.

NAZIROĞLU, M; YÜREKLI, VA. 2013. Effects of antiepileptic drugs on antioxidant and oxidant molecular pathways: focus on trace elements. *Cellular and molecular neurobiology* 33(5): 589-599.

OBEL, AL. 1953. Studies on the morphology and etiology of so-called toxic liver dystrophy (hepatosis diaetetica) in swine. *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica* (Supplementum 94): 1-119.

OJEDA, D; WURTH, J. 2014. ¿Qué es un metaanálisis? *Revista Chilena de Anestesia* 43: 343-350.

OLDFIELD, JE; MUTH, OH; SCHUBERT, JR. 1960. Selenium and vit. E as related to growth and white muscle disease in lambs. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 103(4): 799-800.

OROPEZA-MOE, M; WISLØFF, H; BERNHOFT, A. 2015. Selenium deficiency associated porcine and human cardiomyopathies. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 31: 148-156.

ORSTADIUS, K. 1960. Toxicity of a single subcutaneous dose of sodium selenite in pigs. *Nature* 188(4756): 1117.

ORTMAN, K; PEHRSON, B. 1998. Selenite and selenium yeast as feed supplements to growing fattening pigs. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 45(1-10): 551-557.

PAPPAS, AC; ZOIDIS, E; CHADIO, SE. 2019. Maternal Selenium and Developmental Programming. *Antioxidants* 8(5): 145.

PAPPAS, AC; ZOIDIS, E; SURAI, PF; ZERVAS, G. 2008. Selenoproteins and maternal nutrition. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology* 151(4): 361-372.

PETITTI, DB. 2000. Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis: methods for quantitative synthesis in medicine. New York, United States of America, Oxford University Press. 2-34.

PHIPPS, RH; GRADISON, AS; JONES, AK; JUNIPER, DT; RAMOS-MORALES, E; BERTIN, G. 2008. Selenium supplementation of lactating dairy cows: effects on milk production and total selenium content and speciation in blood, milk and cheese. *Animal* 2(11): 1610-1618.

PIC (Pig Improvement Continuous). 2016. Manual de especificación de nutrientes. 1-63.

QUESNEL, H; RENAUDIN, A; LE FLOC'H, N; JONDREVILLE, C; PÈRE, MC; TAYLOR-PICKARD, J; LE DIVIDICH, J. 2008. Effect of organic and inorganic selenium sources in sow diets on colostrum production and piglet response to a poor sanitary environment after weaning. *Animal* 2(6): 859-866.

RADOMIL, L; PETTITT, MJ; MERKIES, KM; HICKEY, KD; BUHR, MM. 2011. Stress and dietary factors modify boar sperm for processing. *Reproduction in domestic animals* 46: 39-44.

RAYMAN, MP. 2000. The importance of selenium to human health. *The Lancet* 356(9225): 233-241.

RAYMAN, MP. 2004. The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up? *British journal of nutrition* 92(4): 557-573.

RAYMAN, MP. 2008. Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. *British journal of nutrition* 100(2): 254-268.

RAYMAN, MP. 2012. Selenium and human health. *The Lancet* 379(9822): 1256-1268.

REDERSTORFF, M; KROL, A; LESCURE, A. 2006. Understanding the importance of selenium and selenoproteins in muscle function. *Cellular and molecular life sciences* 63(1): 52-59.

REMUS, A; PERES, FM; HAUSCHILD, L; ANDRETTA, I; KIPPER, M; DE PAULA, GJ; POMAR, C. 2015. Exploratory study on the utilization of different dietary methionine sources and methionine to lysine ratio for growing–finishing pigs. *Livestock Science* 181: 96-102.

RENAUDEAU, D; NOBLET, J. 2001. Effects of exposure to high ambient temperature and dietary protein level on sow milk production and performance of piglets. *Journal of animal science* 79(6): 1540-1548.

- RILEY, RD; HIGGINS, JP; DEEKS, JJ. 2011. Interpretation of random effects meta-analyses. *British Medicine Journal* 342: d549.
- ROMAN, M; JITARU, P; BARBANTE, C. 2014. Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics* 6(1): 25-54.
- ROOKE, JA; BLAND, IM. 2002. The acquisition of passive immunity in the new-born piglet. *Livestock Production Science* 78(1): 13-23.
- ROSTAGNO, HS; TEXEIRA ALBINO, LF; HANNAS, MI; LOPES DONZELE, J; SAKOMURA, N; PERAZZO, FG; . . . DE OLIVEIRA BRITO, C. 2017. Tablas Brasileñas para Aves y Cerdos. Cuarta edición. Viçosa, Brasil, Universidad Federal de Viçosa.433-446.
- ROTRUCK, JT; POPE, AL; GANTHER, HE; SWANSON, AB; HAFEMAN, DG; HOEKSTRA, W. 1973. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 179(4073): 588-590.
- RUSEVA, B; HIMCHEVA, I; NANKOVA, D. 2013. Importance of selenoproteins for the function of the thyroid gland. *Medicine* 3(1): 60-64.
- SALES, J. 2011. A meta-analysis of the effects of dietary betaine supplementation on finishing performance and carcass characteristics of pigs. *Animal feed science and technology* 165(1-2): 68-78.
- ŞARA, A; ODAGIU, A; SASCĂ, L. 2005. Effects of organic selenium (Sel-plex) administered in reproduction sows on production indices in piglets. *Archiva Zootechnica* 8: 113-117.
- SAUVANT, D; SCHMIDELYP; DAUDIN, JJ; ST-PIERRE, NR. 2008. Meta-analyses of experimental data in animal nutrition. *Animal* 2(8): 1203-1214.
- SCHOMBURG, L; SCHWEIZER, U; KÖHRLE, J. 2004. Selenium and selenoproteins in mammals: extraordinary, essential, enigmatic. *Cellular and Molecular Life Sciences* 61(16): 1988-1995.
- SCHRAUZER, GN. 2003. The nutritional significance, metabolism and toxicology of selenomethionine. *Advances in food and nutrition research* 47: 73-112.
- SCHWARZ, K; FOLTZ, CM. 1957. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *Journal of the American Chemical Society* 79(12): 3292-3293.

SEKO, Y; SAITO, Y; KITAHARA, J; IMURA, N. 1989. Active oxygen generation by the reaction of selenite with reduced glutathione in vitro. In *Selenium in biology and medicine*. Berlin, Germany, Springer. 70-73.

SENA, ES; CURRIE, GL; MCCANN, SK; MACLEOD, MR; HOWELLS, DW. 2014. Systematic reviews and meta-analysis of preclinical studies: why perform them and how to appraise them critically. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 34(5): 737-742.

SEYEDALI, A; BERRY, MJ. 2014. Nonsense-mediated decay factors are involved in the regulation of selenoprotein mRNA levels during selenium deficiency. *Rna journal* 20(8): 1248-1256.

SHARP, BA; YOUNG, LG; VAN DREUMEL, AA. 1972. Effect of supplemental vitamin E and selenium in high moisture corn diets on the incidence of mulberry heart disease and hepatitis dietetica in pigs. *Canadian Journal of Comparative Medicine* 36(4): 393.

SHINI, S; SULTAN, A; BRYDEN, WL. 2015. Selenium biochemistry and bioavailability: Implications for animal agriculture. *Agriculture* 5(4): 1277-1288.

SILVA, VA; BERTECHINI, AG; CLEMENTE, AS; DE FREITAS, LV; NOGUEIRA, BF; DE OLIVEIRA, BL; RAMOS, AL. 2019a. Different levels of selenomethionine on the meat quality and selenium deposition in tissue of finishing pigs. *Journal of animal physiology and animal nutrition* 103(6): 1866-1874.

SILVA, VA; CLEMENTE, AS; NOGUEIRA, BR; DE CARVALHO, AC; DE FREITAS, LV; RAMOS, AL; BERTECHINI, AG. 2019b. Supplementation of selenomethionine at different ages and levels on meat quality, tissue deposition, and selenium retention in broiler chickens. *Poultry science* 98(5): 2150-2159.

SIMPSON, RJ; PEARSON, K. 1904. Report on certain enteric fever inoculation statistics. *The British Medical Journal*: 1243-1246.

SPEIGHT, SM; ESTIENNE, MJ; HARPER, AF; BARB, CR; PRINGLE, TD. 2012. Effects of organic selenium supplementation on growth performance, carcass measurements, tissue selenium concentrations, characteristics of reproductive organs, and testis gene expression profiles in boars. *Journal of animal science* 90(2): 533-542.

STANGL, DK; BERRY, DA. 2000. *Meta-analysis in medicine and health policy*. New York, United States of America, CRC Press. 1-64.

SURAI, PF. 2006. Selenium in Nutrition and Health. Nottingham, United Kingdom, Nottingham University Press. 445-476.

SURAI, PF; FISININ, VI. 2014. Selenium in poultry breeder nutrition: An update. *Animal Feed Science and Technology* 191: 1-15.

SURAI, PF; FISININ, VI. 2015a. Antioxidant-prooxidant balance in the intestine: applications in chick placement and pig weaning. *Journal of Veterinary Science & Medicine* 3(1): 66-84.

SURAI, PF; FISININ, VI. 2015b. Selenium in Pig Nutrition and reproduction: Boars and semen quality—A Review. *Asian-Australasian journal of animal sciences* 28(5): 730-746.

SURAI, PF; FISININ, VI. 2016. Selenium in sow nutrition. *Animal Feed Science and Technology* 211: 18-30.

SURAI, PF; FUJIHARA, N; SPEAKE, BK; BRILLARD, JP; WISHART, GJ; SPARKS, NC. 2001. Polyunsaturated fatty acids, lipid peroxidation and antioxidant protection in avian semen-Review. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 14(7): 1024-1050.

SUTTON, AJ; ABRAMS, KR; JONES, DR; SHELDON, TA; SONG, F. 2000. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester, United Kingdom, John Wiley & Sons. 17-54.

SVOBODA, M; FICEK, R; DRABEK, J. 2008. Efficacy of organic selenium from Se-enriched yeast on selenium transfer from sows to piglets. *Acta Veterinaria Brno* 77(4): 515-521.

TANG, J; CAO, L; JIA, G; LIU, G; CHEN, X; TIAN, G; ZHAO, H. 2019. The protective effect of selenium from heat stress induced porcine small intestinal epithelial cell line (IPEC-J2) injury is associated with regulation expression of selenoprotein. *British Journal of Nutrition* 122(10): 1081-1090.

THINGNES, SL; GAUSTAD, AH; KJOS, NP; SANDBERG, E; FRAMSTAD, T. 2015. The effect of different dietary energy levels during rearing and mid-gestation on sow lifetime performance and longevity. *Acta Agriculturae Scandinavica Section A—Animal Science* 65(3-4): 148-157.

THOMPSON, SG. 1994. Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. *British Medical Journal* 309(6965): 1351.

- TIAN, JZ; YUN, MS; KONG, CS; PIAO, LG; LONG, HF; KIM, JH; HAN, IK. 2005. Effects of different products and levels of selenium on growth, nutrient digestibility and selenium retention of growing-finishing pigs. *Asian-australasian journal of animal sciences* 19(1): 61-66.
- TINGGI, U. 2008. Selenium: its role as antioxidant in human health. *Environmental health and preventive medicine* 13(2): 102-108.
- TORRES-PITARCH, A; HERMANS, D; MANZANILLA, EG; BINDELLE, J; EVERAERT, N; BECKERS, Y; LAWLOR, PG. 2017. Effect of feed enzymes on digestibility and growth in weaned pigs: A systematic review and meta-analysis. *Animal Feed Science and Technology* 233: 145-159.
- TORRES-PITARCH, A; MANZANILLA, EG; GARDINER, GE; O'DOHERTY, JV; LAWLOR, PG. 2019. Systematic review and meta-analysis of the effect of feed enzymes on growth and nutrient digestibility in grow-finisher pigs: Effect of enzyme type and cereal source. *Animal Feed Science and Technology* 251: 153-165.
- TSUMA, VT; EINARSSON, S; MADEJ, A; LUNDEHEIM, N. 1995. Cortisol and β -endorphin levels in peripheral circulation around weaning in primiparous sows. *Animal Reproduction Science* 37(2): 175-182.
- UPTON, JR; EDENS, FW; FERKET, PR. 2008. Selenium yeast effect on broiler performance. *International Journal of Poultry Science* 7(8): 798-805.
- URRÚTIA, G; BONFILL, X. 2010. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica (Barcelona)* 135(11): 507-511.
- URSO, UR; DAHLKE, F; MAIORKA, A; BUENO, IJ; SCHNEIDER, AF; SUREK, D; ROCHA, C. 2015. Vitamin E and selenium in broiler breeder diets: Effect on live performance, hatching process, and chick quality. *Poultry science* 94(5): 976-983.
- VAISHNAV, RA; GETCHELL, ML; HUANG, L; HERSH, MA; STROMBERG, AJ; GETCHELL, TV. 2008. Cellular and molecular characterization of oxidative stress in olfactory epithelium of Harlequin mutant mouse. *Journal of Neuroscience Research* 86(1): 165-182.

- VESTERINEN, HM; SENA, ES; EGAN, KJ; HIRST, TC; CHUROLOY, L; CURRIE, GL; MACLEOD, MR. 2014. Meta-analysis of data from animal studies: a practical guide. *Journal of neuroscience methods* 221: 92-102.
- WAHLSTROM, RC; OLSON, OE. 1959. The effect of selenium on reproduction in swine. *Journal of animal science* 18(1): 141-145.
- WANG, L; XU, X; SU, G; SHI, B; SHAN, A. 2017. High concentration of vitamin E supplementation in sow diet during the last week of gestation and lactation affects the immunological variables and antioxidative parameters in piglets. *Journal of Dairy Research* 84(1): 8-13.
- WANG, YB; XU, BH. 2008. Effect of different selenium source (sodium selenite and selenium yeast) on broiler chickens. *Animal Feed Science and Technology* 144(3-4): 306-314.
- WANG, Y; ZHAN, X; YUAN, D; ZHANG, X; WU, R. 2011a. Effects of selenomethionine and sodium selenite supplementation on meat quality, selenium distribution and antioxidant status in broilers. *Czech Journal of Animal Science* 56(7): 305-313.
- WANG, Y; ZHAN, X; ZHANG, X; WU, R; YUAN, D. 2011b. Comparison of different forms of dietary selenium supplementation on growth performance, meat quality, selenium deposition, and antioxidant property in broilers. *Biological Trace Element Research* 143(1): 261-273.
- WEEKLEY, CM; HARRIS, HH. 2013. Which form is that? The importance of selenium speciation and metabolism in the prevention and treatment of disease. *Chemical Society Reviews* 42(23): 8870-8894.
- WHANGER, PD. 2002. Selenocompounds in plants and animals and their biological significance. *Journal of the American College of Nutrition* 21(3): 223-232.
- WHITE, PJ. 2015. Selenium accumulation by plants. *Annals of botany* 117(2): 217-235.
- WHITEHEAD, A. 2002. *Meta-analysis of controlled clinical trials*. Chichester, United Kingdom, John Wiley & Sons. 1-50.
- WILLIAMS, AM; SAFRANSKI, TJ; SPIERS, DE; EICHEN, PA; COATE, EA; LUCY, MC. 2013. Effects of a controlled heat stress during late gestation, lactation, and after

weaning on thermoregulation, metabolism, and reproduction of primiparous sows. *Journal of animal science* 91(6): 2700-2714.

WRIGHT, C; MILNE, S; LEESON, H. 2014. Sperm DNA damage caused by oxidative stress: modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility. *Reproductive biomedicine online* 28(6): 684-703.

WURYASTUTI, H; STOWE, HD; BULL, RW; MILLER, ER. 1993. Effects of vitamin E and selenium on immune responses of peripheral blood, colostrum, and milk leukocytes of sows. *Journal of animal science* 71(9): 2464-2472.

YOON, I; MCMILLAN, E. 2006. Comparative effects of organic and inorganic selenium on selenium transfer from sows to nursing pigs. *Journal of animal science* 84(7): 1729-1733.

YOUNG, LG; CASTELL, AG; EDMEADES, DE. 1977. Influence of dietary levels of selenium on tissue selenium of growing pigs in Canada. *Journal of animal science* 44(4): 590-594.

ZENG, ZK; SHURSON, GC; URRIOLOA, PE. 2017. Prediction of the concentration of standardized ileal digestible amino acids and safety margins among sources of distillers dried grains with solubles for growing pigs: A meta-analysis approach. *Animal feed science and technology* 231: 150-159.

ZHAN, X; QIE, Y; WANG, M; LI, X; ZHAO, R. 2011. Selenomethionine: an effective selenium source for sow to improve Se distribution, antioxidant status, and growth performance of pig offspring. *Biological trace element research* 142(3): 481-491.

ZHAN, X; WANG, M; ZHAO, R; LI, W; XU, Z. 2007. Effects of different selenium source on selenium distribution, loin quality and antioxidant status in finishing pigs. *Animal Feed Science and Technology* 132(3-4): 202-211.

ZHANG, K; GUO, X; ZHAO, Q; HAN, Y; ZHAN, T; LI, Y; ZHANG, J. 2020. Development and application of a HPLC-ICP-MS method to determine selenium speciation in muscle of pigs treated with different selenium supplements. *Food chemistry* 302: 125371.

ZHAO, H; LI, K; TANG, JY; ZHOU, JC; WANG, KN; XIA, XJ; LEI, XG. 2015. Expression of selenoprotein genes is affected by obesity of pigs fed a high-fat diet. *The Journal of nutrition* 145(7): 1394-1401.

ZHAO, L; SUN, LH; HUANG, JQ; BRIENS, M; QI, DS; XU, SW; LEI, XG. 2017. A novel organic selenium compound exerts unique regulation of selenium speciation, selenome, and selenoproteins in broiler chicks. *The Journal of nutrition* 147(5): 789-797.

ZHAO, Y; FLOWERS, WL; SARAIVA, A; YEUM, KJ; KIM, SW. 2013. Effect of social ranks and gestation housing systems on oxidative stress status, reproductive performance, and immune status of sows. *Journal of Animal Science* 91(12): 5848-5858.

ZOIDIS, E; DEMIRIS, N; KOMINAKIS, A; PAPPAS, AC. 2014. Meta-analysis of selenium accumulation and expression of antioxidant enzymes in chicken tissues. *Animal* 8(4): 542-554.

VIII ANEXOS

ANEXO 1: Metaregresión para número de repeticiones y actividad de GSH-Px en suero

Tejido	Metaregresión	Número de repeticiones			
		Intercepto		Coef. Regresión	
		Estimado	P	Estimado	P
Suero	General	0,430	<0,001	-0,009	<0,001
	Inorgánico	0,412	<0,001	-0,008	<0,001
	Orgánico	0,454	<0,001	-0,010	<0,001

P= valor de probabilidad

ANEXO 2: Metaregresión para nivel de selenio sobre la actividad de GSH-Px en suero

Tejido	Metaregresión	Nivel de selenio en dieta			
		Intercepto		Coef. Regresión	
		Estimado	P	Estimado	P
Suero	General	0,325	<0,001	-0,100	0,002
	Inorgánico	0,346	<0,001	-0,179	<0,001
	Orgánico	0,284	<0,001	0,097	0,123

P= valor de probabilidad

ANEXO 3: Metaregresión para nivel de Cu y Zn en dieta sobre actividad de GSH-Px en suero

Tejido	Metaregresión	Nivel de Cu en dieta				Nivel de Zn en dieta			
		Intercepto		Coef. Regresión		Intercepto		Coef. Regresión	
		Estimado	P	Estimado	P	Estimado	P	Estimado	P
Suero	General	0,866	<0,001	-0,076	<0,001	-0,063	0,285	0,0035	<0,001
	Inorgánico	0,742	<0,001	-0,058	<0,001	0,102	0,151	0,0019	0,006
	Orgánico	1,280	<0,001	-0,139	<0,001	-0,648	<0,001	0,0094	<0,001

P= valor de probabilidad

ANEXO 4: Metaregresión para nivel de vitamina A y E en dieta sobre actividad de GSH-Px en suero

Tejido	Meta-regresión	Nivel de vitamina A en dieta				Nivel de vitamina E en dieta			
		Intercepto		Coef. Regresión		Intercepto		Coef. Regresión	
		Estimado	P	Estimado	P	Estimado	P	Estimado	P
Suero	General	0,074	<0,001	0,00006	<0,001	0,545	<0,001	-0,0110	<0,001
	Inorgánico	0,113	<0,001	0,00005	<0,001	0,439	<0,001	-0,0067	<0,001
	Orgánico	0,001	0,933	0,00007	<0,001	0,960	<0,001	-0,0272	<0,001

P= valor de probabilidad