

# ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN EL PERRO (I): GENERALIDADES Y MECANISMO DE ACCIÓN.

N. Crespo, M<sup>a</sup>.D. Baucells.

Unitat de Nutrició i Alimentació Animal.  
Facultat de Veterinària. Universitat Autònoma  
de Barcelona.  
08193 Bellaterra (Barcelona).

## RESUMEN.

En este artículo de revisión se hace referencia a las generalidades de los ácidos grasos esenciales, sus diferentes familias, su síntesis y metabolismo. Así mismo, se revisan los diferentes procesos en los cuales se ven implicados, con objeto de entender cuáles podrían ser sus posibles aplicaciones a nivel clínico.

**Palabras clave:** Ácido graso esencial; Ácidos grasos n-3; Ácidos grasos n-6.

## ABSTRACT.

This review article refers to the general traits of essential fatty acids, their different families, synthesis and metabolism. Even so, the different processes in which they are involved are reviewed, with the object of understanding which could be their clinical applications.

**Key words:** Essential fatty acid; N-3 fatty acids; N-6 fatty acids.

## INTRODUCCIÓN.

Desde los años 30 está reconocida la importancia nutricional de las sustancias lipídicas. Algunos de los primeros trabajos realizados al respecto (1, 2) demostraron la esencialidad del ácido linoleico (LA) en el desarrollo normal de las ratas. Sin embargo, ha sido a partir de los años 50, y gracias a los avances en las técnicas analíticas, cuando se han podido estudiar en profundidad las funciones fisiológicas, el metabolismo y la esencialidad de estos nutrientes. Así, hoy día, está totalmente demostrada la esencialidad de los ácidos grasos linoleico y linolénico en el hombre y otros mamíferos, en los que se incluye el perro, para el normal desarrollo y mantenimiento de una óptima salud, y la prevención de determinadas enfermedades.

## GENERALIDADES DE LOS ÁCIDOS GRASOS.

Los lípidos son un conjunto diverso de sustancias insolubles en agua y solubles en disolventes orgánicos. Dentro de los lípidos, por tanto, se encuentran sustancias de muy diversa estructura, por lo cual sus funciones son también muy diversas (energéticas, estructurales, vitamínicas, hormonales y como mediadores de la inflamación).

Los lípidos se pueden clasificar en simples (estructuras moleculares unitarias) y en compuestos (moléculas con dos o más componentes, uno de los cuales tiene propiedades lipídicas) (Tabla I).

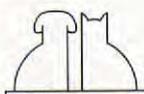
Dentro de los lípidos simples, los ácidos grasos

Tabla I. Clasificación de los lípidos.

Lípidos simples	Lípidos compuestos
Ácidos grasos	Acilglicéridos
Terpenoides	Fosfolípidos
Carotenoides	Esfingolípidos
Esteroides	Ceras
Prostaglandinas	Estéridos

(AG) son los más abundantes y pueden encontrarse de forma libre o formando parte de los lípidos compuestos, triglicéridos y fosfolípidos. Estos últimos son lípidos estructurales, constituyentes importantes de las lipoproteínas y las membranas celulares en las cuales intervienen de forma activa en los procesos relacionados con su funcionalidad. Dependiendo de los tipos de AG que formen parte de su estructura, las membranas celulares poseerán unas determinadas propiedades.

En la nomenclatura de los AG se puede usar el nombre común o el nombre sistemático. Este último se basa en el número de carbonos de la cadena y en la presencia o no de dobles enlaces (insaturado o saturado, respectivamente). En los AG insaturados se ha de incluir, además, el número de



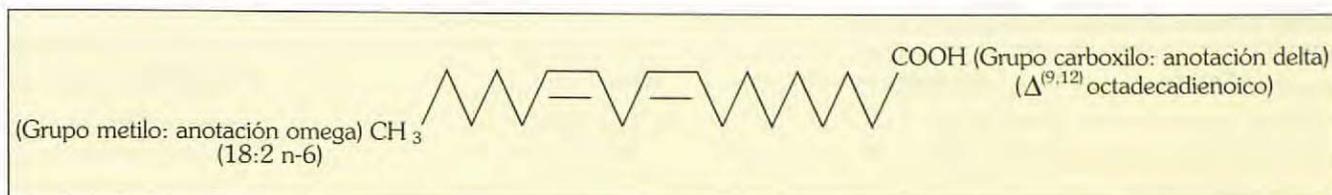


Fig. 1. Ácido linoleico.

Tabla II. Ácidos grasos más comunes.

Nombre común	Nombre sistemático (anotación delta)	Abreviación (anotación omega)
Ácido palmítico	Ácido hexadecanoico	C16:0
Ácido palmitoleico	Ácido $\Delta^9$ -hexadecenoico	C16:1 (n-7)
Ácido esteárico	Ácido octadecanoico	C18:0
Ácido oleico	Ácido $\Delta^9$ -octadecenoico	C18:1 (n-9)
Ácido linoleico	Ácido $\Delta^{9,12}$ -octadecadienoico (LA)	C18:2 (n-6)
Ácido $\alpha$ -linolénico	Ácido $\Delta^{9,12,15}$ -octadecatrienoico (LNA)	C18:3 (n-3)
Ácido $\gamma$ -linolénico	Ácido $\Delta^{6,9,12}$ -octadecatrienoico	C18:3 (n-6)
Ácido dihomo- $\gamma$ -linolénico	Ácido $\Delta^{8,11,14}$ -eicosatrienoico	C20:3 (n-6)
Ácido araquidónico	Ácido $\Delta^{5,8,11,14}$ -eicosatetraenoico (AA)	C20:4 (n-6)
Ácido timnodónico	Ácido $\Delta^{5,8,11,14,17}$ -eicosapentaenoico (EPA)	C20:5 (n-3)
Ácido erúxico	Ácido $\Delta^{13}$ -docosenoico	C22:1 (n-9)
Ácido clupanodónico	Ácido $\Delta^{7,10,13,16,19}$ -docosapentaenoico (DPA)	C22:5 (n-3)
Ácido cervónico	Ácido $\Delta^{4,7,10,13,16,19}$ -docosahexaenoico (DHA)	C22:6 (n-3)
Ácido lignocérico	Ácido tetracosanoico	C24:0

dobles enlaces que poseen y la posición de éstos desde el extremo carboxilo (anotación delta) o metilo (anotación omega) (Fig. 1). Así mismo, se indica con una t (trans) o con una c (cis) la configuración geométrica de los dobles enlaces. Es la configuración cis la forma natural de presentarse los AG insaturados, mientras que la configuración trans se adquiere tras fermentación bacteriana o bien tras sufrir algunos procesos tecnológicos industriales. En la Tabla II se presentan algunos AG y su nomenclatura.

Los AG se pueden clasificar según su longitud de cadena en AG de cadena corta (4 a 6 átomos de carbono), AG de cadena media (8 y 12 átomos de carbono), AG de cadena larga (de 14 a 20 átomos de carbono) y AG de cadena muy larga (más de 22 átomos de carbono). La longitud de la cadena determina la hidrosolubilidad del AG, siendo mayor en los de cadena corta y disminuyendo progresivamente con el aumento de átomos de carbono en la molécula.

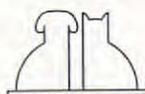
Según el grado de insaturación, los AG saturados (AGS) son aquellos que tienen enlaces simples entre todos sus carbonos, los AG monoinsaturados (AGM) tienen un doble enlace entre dos de sus carbonos y los AG poliinsaturados (AGPI) poseen dos o más dobles enlaces. El aumento del número de dobles enlaces en un AG hace dismi-

nuir su punto de fusión y aumentar su susceptibilidad a la oxidación. Es por ello que la suplementación con AGPI ha de acompañarse siempre de un nivel óptimo de antioxidantes en la dieta.

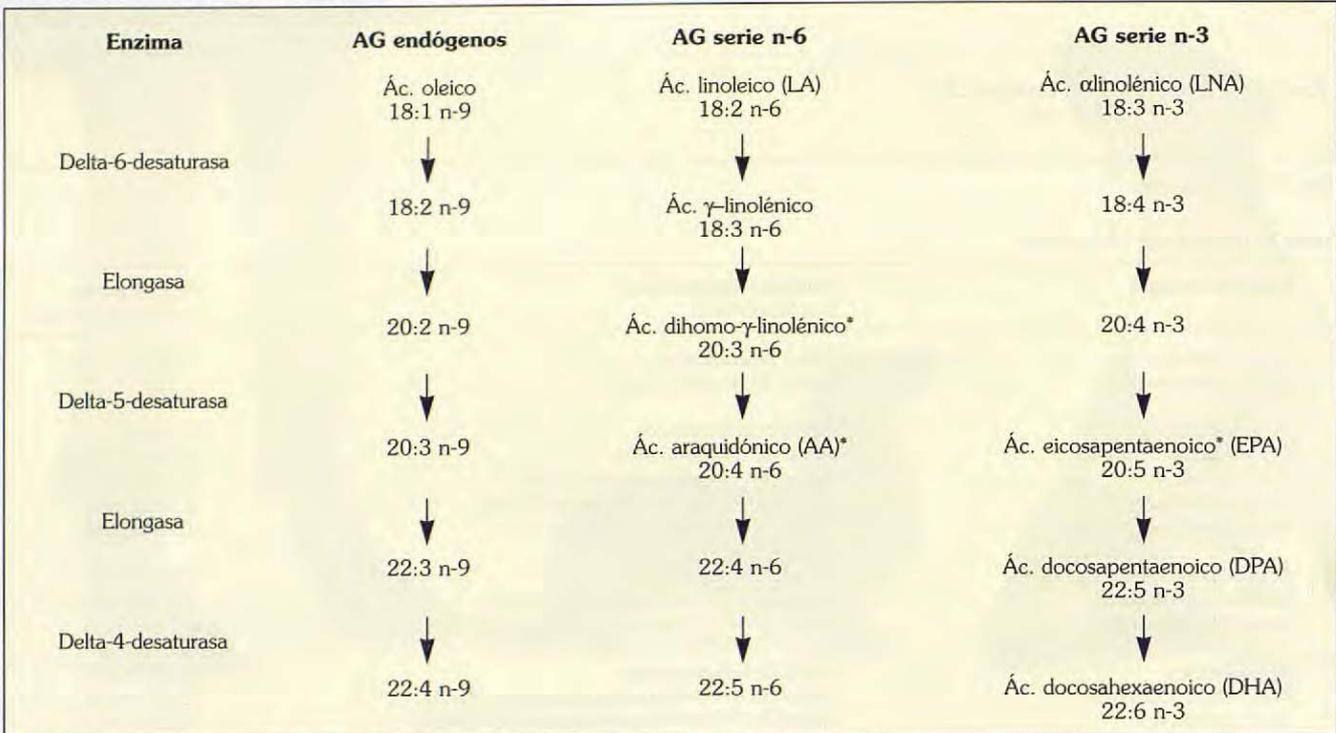
Los AG insaturados se pueden clasificar, atendiendo a la posición de su primer doble enlace, en diferentes familias, de las cuales las principales son la familia (n-6) (Omega 6) (primer doble enlace en el carbono 6 a partir del extremo metilo) en la cual se incluyen AG derivados del C18:2 n-6 (ácido linoleico); la familia (n-3) con AG derivados del C18:3 n-3 (ácido linolénico); la familia (n-9) con AG derivados del C18:1 n-9 (ácido oleico) y la familia (n-7) con AG derivados del C16:1 n-7 (ácido palmitoleico) (Tabla II).

## Esencialidad de los ácidos grasos.

Se entiende por **AG esencial** (AGE) aquél que no puede ser sintetizado por el organismo y cuya deficiencia causa alteraciones fisiológicas en éste, por lo que se requiere su aportación a partir de la dieta. Atendiendo a esta definición, el ácido linoleico y linolénico están descritos como esenciales para los animales mamíferos.



**Gráfico 1.** Procesos de elongación y desaturación de los AG.



\* Ácidos grasos precursores de eicosanoides.

## Procesos de elongación y desaturación de los ácidos grasos.

Estos procesos consisten, respectivamente, en la adición de átomos de carbono y en la formación de dobles enlaces en la cadena carbonada del ácido graso.

El proceso de elongación se realiza por enzimas *elongasas* y es más eficaz en el caso de los AG insaturados. Así, es difícil elongar los AGS más allá de 18 carbonos, mientras que en los insaturados se puede llegar hasta 24 carbonos.

El proceso de desaturación se realiza por enzimas *desaturasas*. En los tejidos animales existen los enzimas desaturasas  $\Delta^4$ ,  $\Delta^5$ ,  $\Delta^6$  y  $\Delta^9$  capaces de incorporar dobles enlaces en las posiciones 4, 5, 6 y 9 de la cadena carbonada a partir del extremo carboxilo. Por tanto, en los tejidos animales, al no poder formarse dobles enlaces más allá del carbono 9, a partir del extremo carboxilo de los ácidos grasos, y al ser el sustrato más corto del enzima *desaturasa*  $\Delta^9$  el ácido palmítico (de 16 átomos de carbono), sólo podrán formarse, mediante el proceso de desaturación, ácidos grasos con un número mínimo de 7 carbonos después del último doble enlace. Es por ello, que todos los ácidos grasos con menos de 7 carbonos después del último doble enlace a partir del extre-

mo carboxilo (familias n-3 y n-6) se hacen esenciales en el organismo animal y, por tanto, deberán obtenerse a partir de la dieta.

En los tejidos vegetales, sin embargo, existen los enzimas desaturasas  $\Delta^9$ ,  $\Delta^{12}$  y  $\Delta^{15}$ , por lo que pueden ser fuente de AGE para los animales.

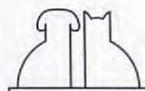
No obstante, los enzimas animales (tanto *elongasa* como *desaturasa*) pueden actuar sobre estos AGE, generando otros ácidos grasos (Gráfico 1) precursores de determinadas sustancias biológicamente activas (eicosanoides), como se verá más adelante.

## FUNCIONES Y MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AGE:

Se pueden citar como principales funciones de los AGE en el organismo su intervención en el mantenimiento de las membranas celulares, en la distribución de los lípidos séricos y su papel como precursores de los eicosanoides.

### Integridad de las membranas celulares.

Los AG, como integrantes de los fosfolípidos, forman la mayor parte de los compuestos lipídicos



constituyentes de las membranas celulares, por lo que la naturaleza de estos AG determinará las propiedades de estas membranas. Las cadenas de AG proporcionan el carácter apolar de las membranas y, dependiendo de su longitud de cadena y de la presencia, el número y la posición de dobles enlaces, proporcionarán una determinada fluidez, permeabilidad y estabilidad a las mismas.

Entre las diferentes cadenas de AG que forman las membranas celulares existen uniones; por tanto, al aumentar la longitud de las cadenas aumenta el número de uniones entre éstas, proporcionando una mayor estabilidad a la membrana, manteniendo su estructura pero, al mismo tiempo, aumentando la rigidez y disminuyendo su solubilidad. Este aumento de rigidez y disminución de solubilidad producida por el aumento de la longitud de los AG es contrarrestada por la presencia de dobles enlaces en su cadena. Éstos generan una carga electrónica que hace aumentar la solubilidad y producen un giro en las cadenas que hace disminuir la interacción entre éstas, aumentando así la fluidez de membrana. Por tanto, la presencia en las membranas celulares de AGPI de cadena larga disminuye marcadamente su rigidez y permite una adecuada interrelación de la célula con el medio que le rodea.

## Distribución de los lípidos séricos.

Debido a la íntima relación entre enfermedades cardiovasculares y los niveles de colesterol y lipoproteínas en el plasma, demostrada en estudios de medicina humana, es importante hacer referencia a los efectos de los AGE sobre estos lípidos plasmáticos.

Según diferentes estudios, se ha demostrado que la sustitución de AGS por AGPI de la serie n-6 en la dieta disminuye los niveles de colesterol, mediante disminución de los niveles de lipoproteínas de muy baja densidad y de baja densidad (VLDL y LDL, respectivamente) (3,4,5), incluso con la presencia de colesterol en la dieta. Esta disminución de colesterol es mayor que la obtenida eliminando únicamente los AGS de la dieta.

En cuanto a los AGM son considerados neutrales en este aspecto por algunos autores, mientras que otros les atribuyen un importante efecto respecto a la disminución de colesterol, ya que, además de disminuir los niveles de LDL aumentan los de HDL (lipoproteínas de alta densidad).

Los AGPI de la serie n-3 producen una disminu-

nución en el colesterol total debido a que disminuyen los niveles de TG (triglicéridos) y VLDL; sin embargo, el aumento de LDL que, simultáneamente, producen (6) pone en controversia su efecto beneficioso en las enfermedades cardiovasculares. Parece ser que su papel preventivo en el desarrollo de este tipo de enfermedades es debido a que una ingestión crónica de AG de la serie n-3, hace que el aclaramiento sanguíneo de quilomicrones (QM) procedentes de la dieta sea más rápido, por tanto, disminuye la presencia de partículas remanentes (QM parcialmente metabolizados) en la sangre, las cuales se relacionan con la aparición de la placa ateromatosa.

En el perro, las alteraciones de los lípidos sanguíneos aparecen principalmente de forma secundaria a otras enfermedades (diabetes, hipotiroidismo, pancreatitis...) y, a diferencia que en el hombre, no existe una correlación tan alta entre estas alteraciones y la aparición de enfermedades cardiovasculares (infarto de miocardio, embolias...). Sin embargo, el efecto de los AGE sobre los lípidos sanguíneos puede resultar igual de beneficioso que en medicina humana.

## AGE como precursores de eicosanoides.

Los AGE, como precursores de eicosanoides, intervienen en la regulación de la hemostasis y en los procesos de inflamación. Se definen como eicosanoides a determinados ácidos grasos poliinsaturados, biológicamente activos, que funcionan como autacoides, es decir, tienen efecto de ámbito local, no se pueden acumular y su síntesis y utilización se realiza de forma inmediata. Los eicosanoides proceden, básicamente, de tres AG poliinsaturados de 20 átomos de carbono en su cadena, pertenecientes a las familias n-6 y n-3 (ác. dihomo- $\gamma$ -linolénico, ác. araquidónico y ác. eicosapentaenoico). Mediante la acción de los enzimas lipooxigenasa (que dará lugar a los derivados hidroxiácidos y leucotrienos (LT)) y ciclooxigenasa (que dará lugar a las prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX)) sobre estos ácidos grasos, se formarán los diferentes eicosanoides que se presentan en el Gráfico 2.

Los eicosanoides intervienen en el control de las interacciones intra e intercelulares, y el papel concreto de cada uno de ellos depende de la familia de AG de la que procedan, del tipo de tejido que los sintetice y de las condiciones fisiológicas.

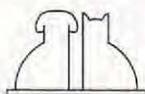
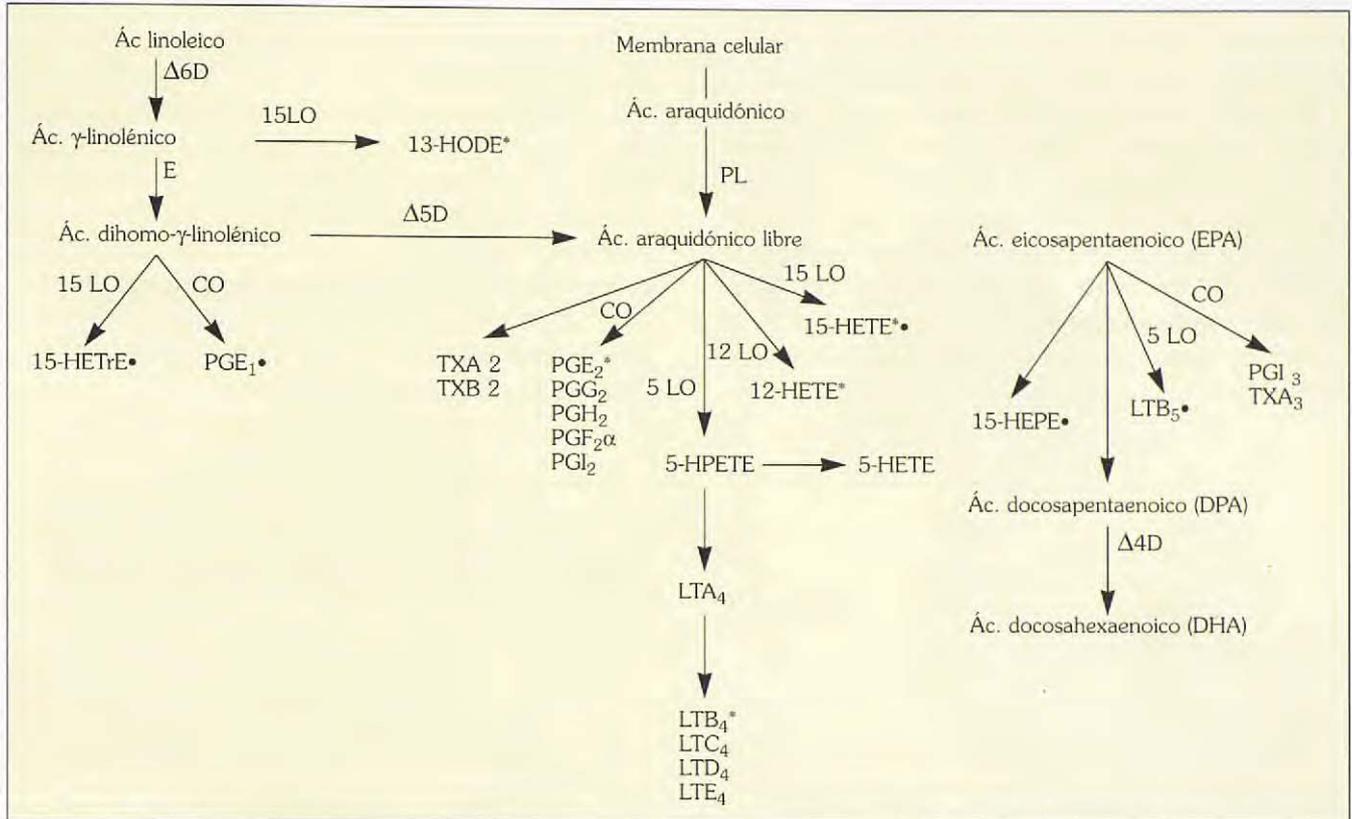


Gráfico 2. Síntesis de eicosanoides.



13-HODE: Ác. 13-hidroxi octadecadienoico. PG: Prostaglandina. LT: Leucotrieno. E: Elongasa. Δ-D: Delta-desaturasa. PL: Fosfolipasa. CO: Ciclooxigenasa. LO: Lipooxigenasa. HETE: Ác. hidroxieicosatetraenoico. HPETE: Ác. hidroxiperoxeicosatetraenoico. HEPE: Ác. hidroxieicosapentaenoico. 15-HETrE: Ác. 15 hidroxí 8,11,13 eicosatrienoico.

\* Eicosanoides derivados del ác. araquidónico identificados en los procesos inflamatorios.

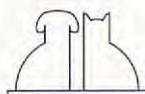
• Eicosanoides inhibidores o con acción antiinflamatoria.

Así, un mismo eicosanoide puede tener diferentes funciones según el tejido en que sea liberado, y un mismo tejido puede sintetizar uno u otro tipo de eicosanoide dependiendo del estado en que se encuentre y de los estímulos que reciba. En general, los eicosanoides derivados del ácido araquidónico (n-6) se caracterizan por su potencial inflamatorio, inmunosupresivo, agregante plaquetario y vasoconstrictor, mientras que los derivados del ácido eicosapentaenoico (n-3) tienen mucho menor potencial inflamatorio, son antiagregantes plaquetarios, vasodilatadores y carecen de acción inmunosupresora. Los eicosanoides derivados del ácido dihomo-γ-linolénico tienen también un bajo potencial inflamatorio. Así, modificando los niveles de estos precursores de eicosanoides, se podrán modificar los niveles de eicosanoides derivados de cada uno de ellos y, por tanto, ver aumentadas o disminuidas sus correspondientes funciones. Se ha de tener en cuenta, sin embargo, que el mayor beneficio de estas sustancias se conseguirá cuando exista el adecuado equilibrio entre ambas familias.

### Cociente n-6:n-3.

Vistos los efectos generales de los eicosanoides de cada una de las familias n-3 y n-6 de AG, podría resultar de interés la posibilidad de disminuir los niveles de ácido araquidónico (AA) en algunas enfermedades inflamatorias. Un aporte aumentado de AG de la serie n-3 resulta en una mayor incorporación de éstos en los fosfolípidos de las membranas celulares que, junto a la competencia entre ambas familias n-3 y n-6 por los enzimas desaturasas Δ5 y Δ6, resultará en un aumento de los eicosanoides de la serie n-3 y una disminución de los de la serie n-6, como se ha demostrado en diferentes estudios. Sin embargo, no es sólo el nivel absoluto de n-3 en la dieta lo importante para disminuir el metabolismo de AA, sino que se ha de proporcionar un cociente óptimo n-6:n-3 para obtener los máximos beneficios respecto a la disminución de LTB4 (con acción pro-inflamatoria) y el aumento de LTB5 (menos inflamatorio) (7, 8).

Según diversos estudios, este cociente óptimo



se sitúa entre 5:1 y 10:1 <sup>(9)</sup>, con los cuales se consigue una disminución de un 30-33% de LTB4 y un aumento de un 370-500% de LTB5 sin ocasionar alteraciones en los parámetros de coagulación.

Se ha de destacar la dificultad que supone controlar estos niveles de AG mediante la suplementación complementaria de la dieta, ya sea sólo con AG de la serie n-3 o con un cociente adecuado de n-6:n-3, ya que puede llevar fácilmente a desequilibrios entre ambas familias. Se hace, por tanto, más conveniente el uso de una dieta específica que incluya los niveles adecuados de estos AG.

## CONCLUSIÓN.

Después de revisar todos los efectos y procesos en los cuales los AGE se ven implicados, llegamos a la conclusión de que son numerosos sus posibles usos, tanto profilácticos como terapéuticos, y que todas las aplicaciones hasta ahora realizadas en medicina humana, se han de ir extrapolando a la medicina veterinaria. Queda, por ello, un amplio campo de estudio en los animales de compañía.

En la segunda parte de este artículo, se revisarán las posibles aplicaciones clínicas de los AGE a nivel de la clínica veterinaria.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Burr GO, Burr MM. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *Journal of Biological Chemistry* 1929; 82: 345-367.
2. Burr GO, Burr MM. On the nature and role of the fatty acids essential in nutrition. *Journal of Biological Chemistry* 1930; 86: 587-621.
3. Glueck CJ, Connor WE. Diet-coronary heart disease relationship reconfirmed. *J Clin Nutr* 1978; 21: 727-737.
4. Horrobin, DF, Manku MS. How do fatty acids lower plasma cholesterol levels? *Lipids* 1983; 18: 558-562.
5. Mattson FH, Grundy SM. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lipid Res* 1985; 26: 194-202.
6. Harris WS. Fish oil and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J. Lipid Res* 1989; 30: 785-807.
7. Scott DW et al. Nonsteroidal management of canine pruritus: Chlorpheniramine and fatty acid supplement (DVM Derm Caps) in combination and the fatty acid supplement at twice the manufacturer's recommended dosage. *Cornell Vet* 1990; 80: 381-387.
8. Miller VH, Scott DW, Wellington JR. Efficacy of DMV Derm Caps liquid in the management of allergic and inflammatory dermatoses of the cat. *JAAHA* 1993; 29: 37-40.
9. Vaughn DM, Reinhart GA, Swaim SF, Lauten SD, Garner CA, Bourdreaux MK, Spano JS, Hoffman CE, Conner B. Evaluation of dietary n-6 to n-3 fatty acid ratios on leukotriene B synthesis in dog skin and neutrophils. *Vet Dermatology* 1994; 5( 4): 163-173.

