

ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES EN EL PERRO (II): APLICACIONES CLÍNICAS.

N. Crespo, M^a.D. Baucells.

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

RESUMEN.

Este artículo de revisión hace referencia a las posibles aplicaciones clínicas de los ácidos grasos esenciales (AGE) en la medicina veterinaria. Se revisan tanto sus usos terapéuticos como profilácticos en diversas patologías y se pretenden explicar los mecanismos mediante los cuales realizan sus efectos beneficiosos.

Palabras clave: Nutrición clínica; Ácido graso esencial; Perro.

ABSTRACT.

This review article refers to the applications of the essential fatty acids in veterinary medicine. The therapeutic and prophylactic effects of essential fatty acids in several pathologies are reviewed and the mechanisms by which they provide their beneficial effects are explained.

Key words: Clinical nutrition; Essential fatty acid; Dog.

INTRODUCCIÓN.

En la actualidad, son numerosas las referencias a las aplicaciones clínicas de los ácidos grasos esenciales (AGE) en medicina humana, que ponen al descubierto la gran utilidad, tanto terapéutica como profiláctica, de estos nutrientes. Es por ello que, en medicina veterinaria, se ha de tratar de aplicar todos estos conocimientos y realizar investigaciones propias sobre el metabolismo y funciones de los AGE en animales de compañía, que permitan conocer hasta dónde pueden llegar sus aplicaciones clínicas. El veterinario debe disponer de la máxima información que le permita hacer el mejor uso y sacar el mayor provecho de estos nutrientes tan estudiados actualmente.

La presente revisión se centra en la relación entre los AGE y el desarrollo de distintos procesos clínicos como son algunas patologías dérmicas, enfermedades neoplásicas, cardiovasculares, alteraciones del sistema musculoesquelético, diabetes, enfermedad renal y enfermedades autoinmunes.

APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS AGE.

AGE y piel.

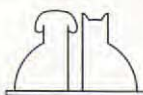
En la epidermis, los lípidos forman parte de los fosfolípidos de membrana, y en el interior de las

células forman parte de las ceramidas y además constituyen una película lipídica que rodea a los corneocitos. Los ácidos grasos (AG) de la serie n-6 son de gran importancia para mantener la normal estructura y función de la piel. El ácido linoleico (LA) y ácido araquidónico (AA) son incorporados en las ceramidas y fosfolípidos de membrana, respectivamente. Según algunos autores⁽¹⁾, se pueden citar como funciones más importantes de los lípidos en la epidermis, las siguientes:

- Barrera protectora: En esta función juegan un importante papel los AG de cadena larga (LA principalmente) de las ceramidas del interior celular y los lípidos extracelulares. La interacción adecuada entre ambos lípidos, interiores y exteriores a la célula, permite mantener el tamaño adecuado del poro epidérmico. Así, una deficiencia en LA hará disminuir las interacciones entre ambos tipos de lípidos, haciendo aumentar el tamaño de los poros epidérmicos y por tanto, aumentando su permeabilidad a las sustancias externas.

- Retención de agua: Parece ser que es el estrato córneo de la epidermis el que realiza esta importante función, que permite el mantenimiento de una adecuada flexibilidad, tersura e hidratación de la piel. Los AG saturados de cadena corta no ramificada componentes de las ceramidas son los responsables de mantener estas condiciones de la piel.

- Descamación: Los puentes de cohesión entre



células, formados entre el sulfato de colesterol y el calcio ⁽²⁾, parecen ser los responsables de la adecuada cohesión entre células. Por tanto, la hidrólisis del sulfato de colesterol permitirá la separación intercelular y también la actuación de los enzimas proteolíticos sobre los desmosomas celulares, dando lugar a la descamación. Alteraciones en los lípidos cutáneos pueden causar una disminución de la descamación celular, dando lugar a la hiperqueratosis (psoriasis, deficiencia en AGE...).

- Control de la proliferación y diferenciación celular: Diferentes estudios han demostrado que la esfingosina presente en la epidermis, parece ser la encargada de moderar el crecimiento y diferenciación celular de este órgano ⁽³⁾. Estos procesos pueden verse incrementados por acción de la prostaglandina E₂ (PGE₂) y leucotrieno B₄ (LTB₄) ⁽⁴⁻⁶⁾, eicosanoides derivados del AA (Gráfico 2) producidos en diversas patologías dérmicas. Es por ello que muchas de estas dermatosis están acompañadas de hiperproliferación y descamación.

En diferentes patologías dérmicas puede estar indicada la suplementación con AGE. Así, en el caso de la seborrea o la xerosis (piel seca) está recomendada la suplementación con LA, cuyos niveles dérmicos, en perros afectados por dichas patologías, se han visto disminuidos por defecto en su metabolismo y en su utilización por parte de la piel ⁽⁷⁾. Sin embargo, en las enfermedades inflamatorias de la piel se persigue, principalmente, la modificación en los niveles de eicosanoides (disminución de los eicosanoides derivados del AA, con alto poder inflamatorio y aumento de los derivados del ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido dihomo- γ -linolénico con menos poder inflamatorio) para poder disminuir al máximo los síntomas producidos por estos procesos.

En respuesta a diferentes estímulos (histamina, daño celular...), la acción de diferentes fosfolipasas produce la liberación de los AG de los fosfolípidos de membrana, permitiendo su transformación en los diferentes eicosanoides mediadores de la inflamación, por acción de los enzimas ciclooxigenasa y lipooxigenasa. La epidermis carece de los enzimas Δ^5 y Δ^6 , por tanto, los eicosanoides derivados del LA y ácido linolénico (LNA) han de ser captados de la circulación, provenientes del hígado o directamente de la dieta. Es por ello que la suplementación en la dieta con los derivados de estos AGE resulta más eficaz en la modificación de los niveles de eicosanoides en la piel que la suplementación con sus precursores. Así, una suplementación con LA aumentará los niveles de éste en la piel pero no podrá ser metaboli-

zado a ácido γ -linolénico. Sin embargo, al suplementar directamente con el ácido γ -linolénico sí que podrá llegar a la piel y ser metabolizado al ácido dihomo- γ -linolénico (precursor de PGE₁ y 15HETrE), mientras que la carencia de los enzimas Δ^5 y Δ^6 en este tejido impedirá su paso a AA y, por tanto, la formación de los eicosanoides derivados de éste (Gráficos 1 y 2).

El LNA suplementado con la dieta, no podrá ser tampoco metabolizado a su derivado EPA en la piel, mientras que la suplementación directa de EPA en la dieta, permitirá su incorporación a las células de la piel y su metabolismo a eicosanoides con bajo potencial inflamatorio (LTB₅ y 15-HEPE) (Gráficos 1 y 2). El EPA presente en la epidermis competirá con el AA por los enzimas lipooxigenasas y ciclooxigenasas, disminuyendo así los eicosanoides derivados de éste. En cuanto al ácido dihomo- γ -linolénico, sus derivados 15-HETrE y PGE₁ bloquean la síntesis del LTB₄ e inhiben la liberación del AA de las membranas celulares, respectivamente, por lo que se evitará el metabolismo del AA por los enzimas ciclo y lipooxigenasas.

Por tanto, resultará más efectivo el aporte de estos derivados en el control de los procesos inflamatorios de la piel. Diferentes estudios en perros han demostrado el beneficio de la suplementación con estos AG en el tratamiento de la atopia ^(8, 9) observándose mejorías en la inflamación, eritema, infecciones secundarias y prurito, y pudiendo incluso, en algunos casos, evitar el tratamiento con esteroides.

AGE y aparato cardiovascular.

Entre los principales factores implicados en la aparición de enfermedades cardiovasculares se citan los niveles de colesterol y otros lípidos séricos, la tensión arterial y los mecanismos de coagulación sanguínea.

Respecto a la distribución de lípidos sanguíneos, como ya hemos comentado, se ha demostrado que los AGE de la serie n-6 disminuyen los niveles de colesterol sanguíneo. Los AGE de la serie n-3 disminuyen principalmente los niveles de triglicéridos (TG) sanguíneos y evitan la aparición de la placa ateromatosa.

En cuanto a la tensión arterial, además de la acción de los eicosanoides derivados del AA (vasoconstrictor y agregante plaquetario) y del LA (vasodilatador y antiagregante plaquetario), hay que tener en cuenta la relación de AG poliinsatu-

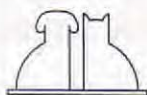
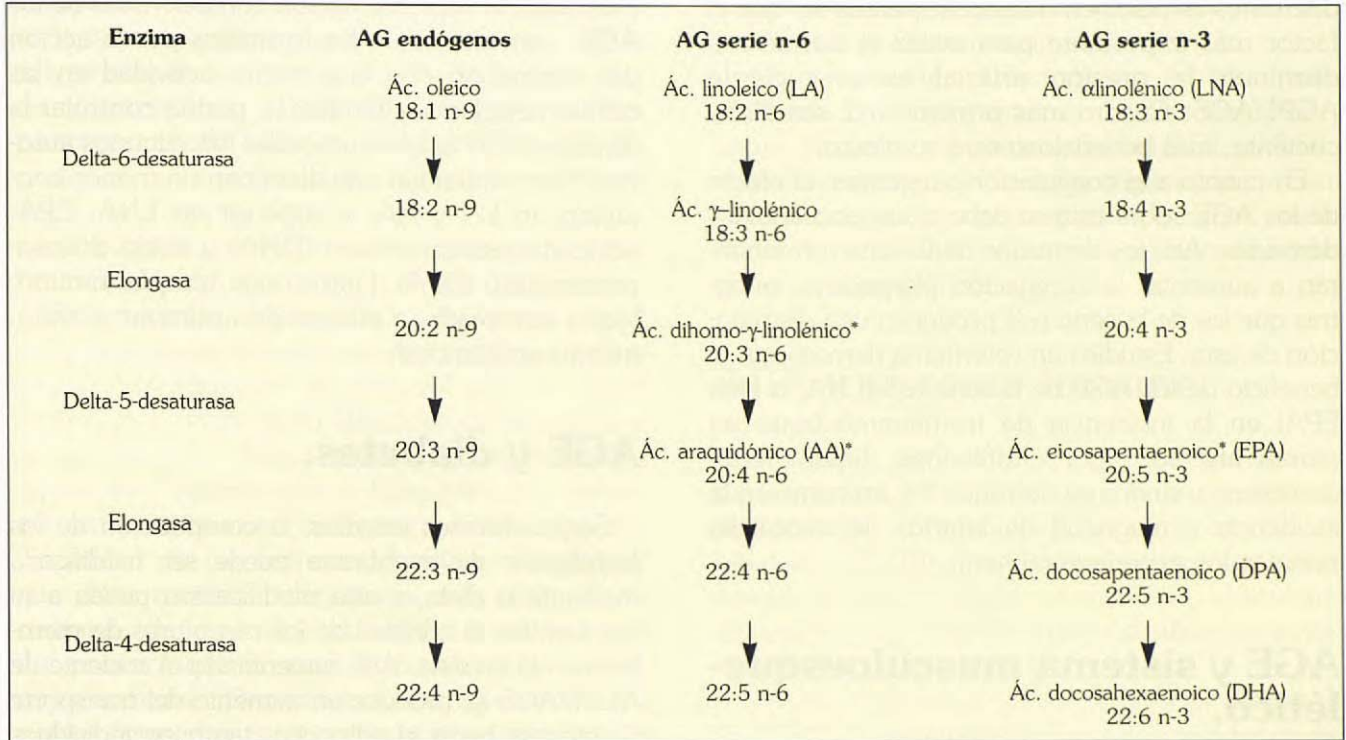
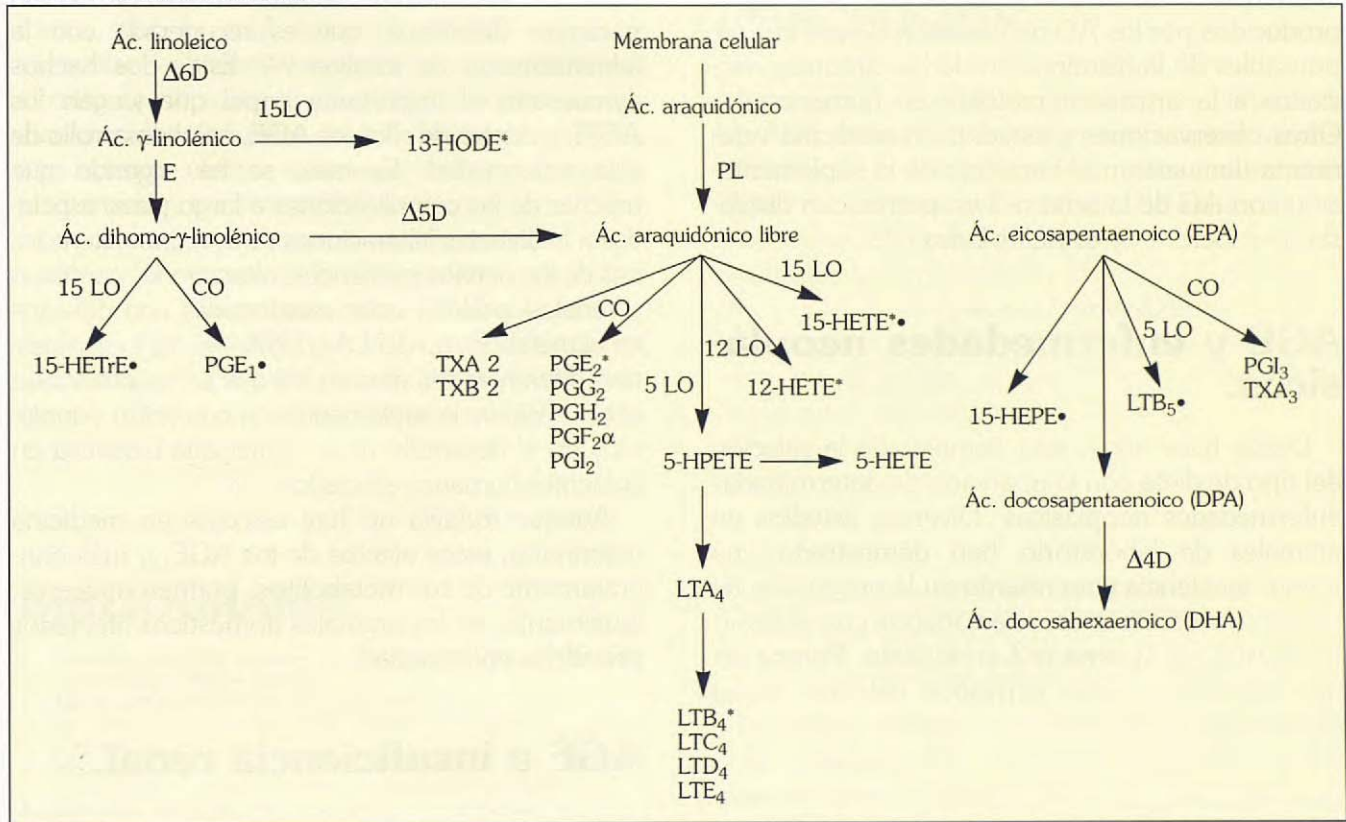


Gráfico 1. Procesos de elongación y desaturación de los AG.



* Ácidos grasos precursores de eicosanoides.

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. hidroxiperoxieicosatetraenoico. HEPE: Ác. hidroxieicosapentaenoico. 15-HETrE: Ác. 15 hidrox 8,11,13 eicosatriaenoico.

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

• Eicosanoides inhibidores o con acción antiinflamatoria.



rados (AGPI) / AG saturados (AGS). Así, según diferentes estudios en humanos, parece ser que el factor más importante para evitar el aumento o disminuir la presión arterial es el cociente AGPI/AGS. Cuanto más próximo a 1 sea dicho cociente, más beneficioso será su efecto.

En cuanto a la coagulación sanguínea, el efecto de los AGE sobre ésta se debe a sus eicosanoides derivados. Así, los derivados de la serie n-6 tenderán a aumentar la agregación plaquetaria, mientras que los de la serie n-3 producen una disminución de ésta. Estudios en veterinaria demuestran el beneficio de los AGE de la serie n-3 (LNA, o bien EPA) en la incidencia de tromboembolismo en perros afectados por dirofilariosis, hiperadrenocorticismos y síndrome nefrótico⁽¹⁰⁾, así como en la incidencia y magnitud de infartos de miocardio provocados experimentalmente⁽¹¹⁾.

AGE y sistema musculoesquelético.

Parece ser que los efectos supresores sobre la síntesis de LTB_4 por parte de los neutrófilos y de interleucina-1 (IL-1) por parte de los macrófagos, producidos por los AG de la serie n-3, son los responsables de la disminución de los síntomas asociados a la artritis reumatoide en humanos⁽¹²⁾. Otras observaciones y estudios en medicina veterinaria demuestran el beneficio de la suplementación con AG de la serie n-3 en perros con displasia de cadera⁽¹⁰⁾ y artritis pélvica⁽¹³⁾.

AGE y enfermedades neoplásicas.

Desde hace años, está demostrada la relación del tipo de dieta con la aparición de determinadas enfermedades neoplásicas. Diversos estudios en animales de laboratorio han demostrado una menor incidencia y un retardo en la progresión de determinados tumores, relacionados con el aporte de AGE de la serie n-3 en la dieta. Parece ser que los eicosanoides derivados del AA tienen efectos procarcinogénicos y que la suplementación con AGE de la serie n-3, al disminuir estos eicosanoides (por competencia directa de los enzimas ciclo y lipooxigenasa), resulta beneficiosa en el control y prevención de tumores⁽¹⁴⁾. Es sabido además, que las células tumorales son deficitarias en AGE y que los eicosanoides derivados de éstos

intervienen en el control de la división celular⁽¹⁵⁾. Por tanto, la suplementación con derivados de los AGE, concretamente los formados por la acción del enzima $\Delta 6$ con una menor actividad en las células neoplásicas (Gráfico 1), podría controlar la división de las células tumorales⁽¹⁵⁾. Algunos autores⁽¹⁶⁾ recomiendan una dieta con un menor contenido en LA y AA, y superior en LNA, EPA, ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido docosapentaenoico (DPA), junto a una terapia inmunológica apropiada, a efectos de optimizar el tratamiento antitumoral.

AGE y diabetes.

Según diversos estudios, la composición de los fosfolípidos de membrana puede ser modificada mediante la dieta, y esta modificación puede a su vez cambiar la afinidad de los receptores de membrana a la insulina. Así, aumentando el cociente de AGPI/AGS se produce un aumento del transporte de glucosa hacia el adipocito, tanto en individuos normales como en diabéticos. Igualmente, desde los años 60 está demostrada una disminución de la actividad de los enzimas desaturasas $\Delta 5$ y $\Delta 6$ en pacientes diabéticos, que es recuperada con la administración de insulina⁽¹⁷⁾. Estos dos hechos demuestran el importante papel que juegan los AGPI, y dentro de ellos los AGE, en el desarrollo de esta enfermedad. Es más, se ha sugerido que muchas de las complicaciones a largo plazo asociadas a la diabetes (alteraciones de la retina, alteraciones de los nervios periféricos, alteraciones cardíacas y renales) podrían estar relacionadas con defectos en el metabolismo del LA y LNA⁽¹⁸⁾. Así lo demuestran diferentes estudios en los que se ha observado el beneficio de la suplementación con ácido γ -linolénico en el desarrollo de la neuropatía diabética en pacientes humanos afectados⁽¹⁹⁻²²⁾.

Aunque todavía no hay estudios en medicina veterinaria, estos efectos de los AGE, y más concretamente de sus metabolitos, podrían aplicarse, igualmente, en los animales domésticos afectados por dicha enfermedad.

AGE e insuficiencia renal.

Desde hace tiempo se viene relacionando el nivel de proteína dietética con la progresión de la enfermedad renal. Sin embargo, existe controversia a la hora de aplicar esta relación, demostrada



en animales de laboratorio, a los animales de compañía, en los cuales un elevado nivel proteico en la dieta no supone siempre la aceleración de la progresión de la enfermedad (23-25). Es más, una disminución en el aporte de proteínas en estos pacientes puede suponer el catabolismo de las proteínas endógenas con los efectos negativos que esto conlleva. En los casos en los que el paciente presenta síntomas de uremia sí que estaría indicada una restricción proteica controlada.

Sin embargo, se ha encontrado relación entre la progresión de la enfermedad y el tipo de ácidos grasos ingeridos con la dieta (26). En un riñón dañado, las nefronas no afectadas sufren cambios de adaptación. Éstos suponen, básicamente, hipertrofia, hipertensión e hiperfiltración glomerulares, que intentan compensar la falta de funcionalidad de las nefronas dañadas. Parece ser que estos cambios adaptativos, a su vez, siguen causando daño renal (27). El daño celular producido, provoca que el nivel de eicosanoides a nivel renal aumente. Dependiendo del tipo de eicosanoides formados, se incrementará o atenuará el daño renal. El tromboxano A₂, eicosanoide derivado del AA, es un potente vasoconstrictor, agregante plaquetario y atrayente de células inflamatorias, por lo cual agravará el daño renal al aumentar la hipertensión glomerular y disminuir el ratio de filtración glomerular. Sin embargo, los eicosanoides derivados de AG de la serie n-3, tienen menor efecto vasoconstrictor y agregante plaquetario y no son proinflamatorios, por lo que su aporte en la dieta, una vez más, sería beneficioso en el control de la progresión de la enfermedad renal. Experimentalmente, se ha observado que dietas suplementadas con aceite de pescado (rico en ácidos grasos de la serie n-3) preservan la función renal en perros con insuficiencia

renal inducida, cuando se compara con dietas suplementadas con aceite de girasol (rico en n-6) o con grasas altamente saturadas (26).

Adicionalmente, el incremento en los niveles plasmáticos de lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de muy baja densidad (LDL y VLDL, respectivamente), colesterol y triglicéridos, observado en pacientes con insuficiencia renal, reafirmará el efecto beneficioso de la adición de ácidos grasos n-3 en la dieta.

AGE y sistema inmune.

Por último, señalar la reciente relación estudiada en medicina humana, entre la producción de eicosanoides y el correcto funcionamiento del sistema inmune que, muy probablemente, también podría ser extrapolada a medicina veterinaria para la prevención y/o terapia de diversas enfermedades autoinmunes.

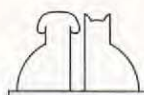
Los temas referidos a las aplicaciones clínicas de los AGE se encuentran ampliamente revisados en distintas publicaciones referenciadas en la bibliografía.

CONCLUSIÓN.

Revisadas las posibles aplicaciones clínicas de los AGE en medicina veterinaria, se pone al descubierto la importancia de estos nutrientes. Debido a los numerosos campos de aplicación, se demuestra la necesidad de conocer en profundidad todos los procesos en los cuales intervienen, tanto a nivel del veterinario investigador o nutrólogo como a nivel del clínico, ya que este último será, en definitiva, el que ponga en aplicación todos estos conocimientos y avances.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Kwochka KW. The structure and function of epidermal lipids. *Vet Dermatology* 1993; 4: 151-159.
2. Epstein EH Jr, Williams ML, Elias PM. Steroid sulfatase, X-linked ichthyosis, and stratum corneum cell cohesion (editorial). *Archives of Dermatology* 1981; 117: 761-763.
3. Hannun YA, Bell RM. Functions of sphingolipids and sphingolipid breakdown products in cellular regulations. *Science* 1989; 243: 500.
4. Lewis RA, Austen KF. The biologically active leukotrienes. Biosynthesis, metabolism, receptors, functions and pharmacology. *J Clin Investigations* 1984; 73: 889-897.
5. Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. *New Engl J Med* 1990; 323: 645-655.
6. Pentland AP, Needleman P. Modulation of keratinocyte proliferation *in vitro* by endogenous prostaglandin synthesis. *J Clin Investigations* 1986; 77: 246-251.
7. Campbell KL, Umland CF, Dorn G.P. Effects of oral sunflower oil on serum and cutaneous fatty acid concentration profiles in seborrheic dogs. *Vet Dermatology* 1992; 3: 29-35.
8. Lloyd DH, Thomsett, LR. Essential fatty acid supplementation in the treatment of canine atopy: a preliminary study. *Veterinary Dermatology* (in press) 1989.
9. Miller W H, Griffin C E, Scott DW, Angarano DK, Norton AL. Clinical trial of DMV Derm Caps in the treatment of allergic disease in dogs: a nonblind study. *Journal of the American Animal Hospital Association* (in press), 1989a.
10. Miller WH Jr. Fatty acid supplements as anti-inflammatory agents. *En: Current veterinary therapy X*. Kirk RW (Ed.). Philadelphia: W.B. Saunders. 1989b: 563-565.
11. Oskarsson JJ, Godwin J, Gunnar RM, Thomas JX Jr. Dietary fish oil supplementation reduces myocardial infarct size in a canine model of ischemia and reperfusion. *J Am College of Cardiology* 1993; 21: 1.280-1.285.
12. Cathcart ES, Gonnerman WA, Leslier CA. Dietary n-3 fatty acids and arthritis. *J of Internal Med Suppl* 1989; 225: 217-223.



13. 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.
14. Karmali RA. N-3 fatty acids and cancer. *J of Internal Med Suppl* 1989; 225: 197-200.
15. Horrobin DF. Essential fatty acids, lipid peroxidation and cancer. *En: Omega-6 Essential Fatty Acids: pathophysiology and roles in clinical medicine*. Horrobin DF. (Ed.). New York: Alan Liss. 1989: 351-378.
16. Turini ME, Basu TK, Clandinin MT. Prostaglandins-diet-cancer: a review. *Nutr Res* 1990; 10 (7): 819-827.
17. Brenner RR. Nutritional and hormonal factors influencing desaturation of essential fatty acids. *Progress in Lipid Res* 1982; 20: 41-48.
18. Horrobin DF. Medical uses of essential fatty acids (EFAs). *Veterinary Dermatology* 1993; 4: 161-166.
19. Jamal GA, Carmichael HA, Weir AI. Gamma-linolenic acid in diabetic neuropathy. *Lancet* 1986; 1: 1.098.
20. Jamal GA. Prevention and treatment of diabetic distal polyneuropathy by the supplementation of gamma-linolenic acid. *En: Omega-6 Essential Fatty Acids: Pathophysiology and Roles in Clinical Medicine*. Horrobin DF (Ed.). New York: Alan Liss. 1990: 487-504.
21. Horrobin DF. Gamma linolenic acid. *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy* 1990.
22. Horrobin DF. Nutritional and medical importance of gamma linolenic acid. *Progress in Lipid Research* 1992; 31: 162-194.
23. Bovee KC, Kronfeld DS, Ramberg C, Goldschmidt M. Long-term measurement of renal function in partially nephrectomized dogs fed 56, 27 or 19% protein. *Invest Urol* 1979; 16: 378-384.
24. Finco DR, Crowell WA, Barsanti JA. Effects of three diets on dogs with induced chronic renal failure. *Am J Vet Res* 1985; 46: 646-652.
25. Robertson JL, Goldschmidt M, Kronfeld DS et al. Long term renal responses to high dietary protein in dogs with 75% nephrectomy. *Kidney Int* 1986; 29: 511-519.
26. Brown SA, Finco DR. Fatty acid supplementation and chronic renal disease. *En: Recent Advances in Canine and Feline Nutritional Research: Proceedings of the 1996 Iams International Nutrition Symposium*. Carey DP, Norton SA, Bolser SM (Eds.). Wilmington, Ohio: Orange Frazer Press 1996: 159-167.
27. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 652-659.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL.

1. Fats in animal nutrition. Wiseman J. (Ed.) London: Butterworths. 1984.
2. Health effects of dietary fatty acids. Gary J. Nelson (Ed.). Champaign, Illinois. American Oil Chemists' Society. 1991.
3. Omega-3 fatty acids: Metabolism and biological effects. Drevon CA, Baksaas I, Krokan HE (Eds.) Basel: Birkhäuser. 1993.
4. Fatty acids and lipids: Biological aspects. Galli C, Simopoulos AP, Tremoli E (Eds.) Basel: Karger. 1994.

