



Facultad de Veterinaria  
Universidad Zaragoza



# Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Efectos de la administración de ácidos grasos omega-3  
en perros y gatos clínicamente sanos o enfermos

*Effects of the addition of omega-3 fatty acids in the  
ration of clinically healthy or diseased dogs and cats*

Autor/es

Maite Serna Gómez

Director/es

Antonio de Vega García

Facultad de Veterinaria

2024

## Índice

RESUMEN/ABSTRACT .....	3
1. INTRODUCCIÓN .....	4
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS .....	4
3. METODOLOGÍA .....	4
4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	5
4.1. Ácidos grasos omega-3 .....	5
4.1.1. Ácido alfa-linolénico (ALA) .....	5
4.1.2. Ácido eicosapentaenoico (EPA) .....	5
4.1.3. Ácido docosahexaenoico (DHA) .....	5
4.2. Efectos de los ácidos grasos omega-3 en el organismo de perros y gatos .....	6
4.2.1. Función antiinflamatoria .....	6
4.2.2. Oxigenación celular .....	12
4.3. Niveles recomendados de ácidos grasos omega-3 en la dieta de perros y gatos .....	13
4.4. Usos y efectos de la adición de ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de patologías en la medicina de perros y gatos .....	14
4.4.1. Ácidos grasos omega-3 en el tratamiento del dolor .....	14
4.4.2. Ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de patologías del sistema nervioso .....	15
4.4.3. Ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de enfermedades cardíacas .....	17
4.4.4. Ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de alergias y alteraciones dérmicas .....	21
4.4.5. Ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de enfermedad renal .....	24
4.4.6. Ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de neoplasias .....	25
4.4.7. Ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de patologías oftálmicas .....	25
4.4.8. Ácidos grasos omega-3 en la modulación del sistema inmune .....	26
4.4.9. Ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de patologías musculoesqueléticas .....	27
4.4.10. Ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de diabetes tipo II .....	28
4.4.11. Ácidos grasos omega-3 en la gestación .....	28

4.5. Posibles efectos secundarios adversos e interacción de los ácidos grasos omega-3 con medicamentos en perros y gatos .....	29
4.6. Obtención de ácidos grasos omega-3 para alimentación animal en la industria .....	29
5. CONCLUSIONES/ <i>CONCLUSIONS</i> .....	30
6. VALORACIÓN PERSONAL .....	31
7. BIBLIOGRAFÍA .....	32
8. ANEXOS .....	39
8.1. Anexo I .....	39
8.2. Anexo II .....	40

## Resumen

En el presente trabajo se recopila información científica sobre el uso de ácidos grasos omega-3 en perros y gatos. En primer lugar, se expone la definición de los ácidos grasos omega-3, y se describen los tipos más relevantes junto a sus estructuras moleculares. A continuación, se muestran las respuestas metabólicas del organismo a la incorporación de ácidos grasos omega-3 en la dieta, y se hace referencia a los niveles recomendados de los mismos para perros y gatos. Además, se recogen los efectos tanto beneficiosos como adversos de estos ácidos grasos en los animales clínicamente sanos, y el posible uso de los mismos como prevención de ciertas enfermedades o como complemento al tratamiento en aquellos pacientes que padeczan determinadas patologías, principalmente de carácter inflamatorio. Estas patologías pueden ser tanto cardíacas, nerviosas, dérmicas, renales, neoplásicas, oftálmicas, inmunológicas, como musculoesqueléticas. También se hace referencia a los posibles efectos secundarios adversos y a su interacción con medicamentos. Por último, se explica el método de obtención industrial de estos ácidos grasos.

## Abstract

*In this work, scientific information about the use of omega-3 fatty acids in medicine of dogs and cats is compiled. First of all, the definition of omega-3 fatty acids is given, and the most relevant types are described along with their molecular structures. Secondly, the metabolic responses to the incorporation of omega-3 fatty acids in the diet of dogs and cats, and the recommended levels, are explained. In addition, the beneficial and adverse effects of these fatty acids in healthy animals are included, as well as their possible use as a prevention of certain diseases or as a complement to the treatment in those patients who suffer from certain pathologies, mainly of an inflammatory nature. These pathologies can be cardiac, nervous, dermal, renal, neoplastic, ophthalmic, immunological or musculoskeletal. The possible adverse side effects and its interaction with medications are also discussed. Finally, the industrial method of obtaining omega-3 fatty acids is explained.*

## 1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, debido a la evolución de la clínica veterinaria, al aumento de la tenencia de mascotas y al fuerte vínculo humano-animal, se buscan formas efectivas de promover un crecimiento saludable y de incrementar la longevidad de estos pequeños animales. Gracias a los últimos avances en nutrición animal, cada vez existe más información sobre los requerimientos en las distintas etapas fisiológicas, la biodisponibilidad de nutrientes, la interacción entre los mismos y su papel en la prevención de diversas patologías (Risso, 2016).

Los ácidos grasos omega-3, principalmente el ácido alfa-linolénico (ALA), el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), son ácidos grasos esenciales que los animales han de obtener a través de la dieta. Un aporte adecuado de estos en las distintas etapas de la vida contribuye a mantener una buena salud y una calidad de vida elevada.

## 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica exhaustiva sobre las respuestas metabólicas a la incorporación de ácidos omega-3 en la ración de perros y gatos, los efectos tanto beneficiosos como adversos de estos ácidos grasos en animales clínicamente sanos, y el posible uso de los mismos como tratamiento en individuos que padecan determinadas patologías, fundamentalmente las de naturaleza inflamatoria, o como herramienta preventiva ante múltiples patologías.

Con ello se pretende recopilar información esencial actualizada sobre los efectos los ácidos grasos omega-3 en perros y gatos, y así poder concienciar a los propietarios de estos animales de la importancia de estos nutrientes y de una buena alimentación en la salud de sus mascotas.

## 3. METODOLOGÍA

Los objetivos del presente trabajo se pretenden alcanzar mediante una minuciosa revisión bibliográfica de artículos científicos, libros y otras bases de datos ofrecidos por la Biblioteca de la Universidad de Zaragoza. La información se ha obtenido, principalmente, en los buscadores con estudios de base científica PubMed, Sciencedirect, Alcorce y Google Scholar.

Para su búsqueda se han empleado las siguientes palabras clave/*key words* de búsqueda: ácidos grasos omega-3/*omega-3 fatty acids*, ácido eicosapentaenoico (EPA)/*eicosapentaenoic acid (EPA)*, ácido docosahexaenoico (DHA)/*docosahexaenoic acid (DHA)*, requerimientos nutricionales/*nutritional requirements*, perros y gatos/*dogs and cats*.

En cuanto al criterio de exclusión, se ha intentado evitar la recopilación de información de artículos que han sido publicados hace más de quince años, debido al interés de realizar una revisión bibliográfica actualizada y con los últimos hallazgos presentes; sin embargo, debido a la escasez de estudios recientes en alguno de los campos relacionados con los ácidos grasos omega-3, en ocasiones se ha tenido que recurrir a artículos anteriores.

## 4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 4.1. Ácidos grasos omega-3

Los ácidos grasos omega-3 son un grupo de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que se encuentran principalmente en alimentos como el pescado azul y los mariscos, además de estar también presentes en alimentos de origen vegetal, como el aceite de soja, el aceite de canola, las nueces y las semillas de linaza (Balk y Lichtenstein, 2017).

Dentro de la serie de los omega-3, los más destacables son el ácido alfa-linolénico (ALA), el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) (Connor, 2000).

#### 4.1.1 Ácido alfa-linolénico (ALA)

La forma molecular del ALA es  $C_{18}H_{30}O_2$ , de masa molar 278,43g/mol. Se le da el nombre 18:3 (n-3), por tener 18 carbonos y tres dobles enlaces de configuración *cis* a partir del carbono número 3 (Beare-Rogers, Dieffenbacher y Holm, 2001).

Cabe destacar que es un precursor del EPA y del DHA (Figura 1), aunque la tasa de conversión en perros y gatos es baja, a excepción de cachorros muy jóvenes, debido a que tras el destete pierden esta capacidad (Bauer et al., 2006).

#### 4.1.2 Ácido eicosapentaenoico (EPA)

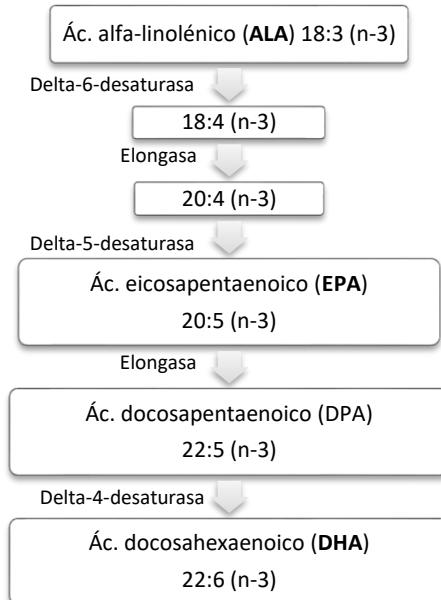
La forma molecular del EPA es  $C_{22}H_{32}O_2$ , de masa molar 328,448g/mol. Se le da el nombre 20:5 (n-3), por tener 20 carbonos y cinco dobles enlaces de configuración *cis* a partir del carbono número 3 (Beare-Rogers, Dieffenbacher y Holm, 2001).

Es precursor de los eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, etc.); teniendo un papel fundamental en la modulación de la inflamación (Aires, Capdevila y Segundo, 2005).

#### 4.1.3 Ácido docosahexaenoico (DHA)

Su forma molecular es  $C_{20}H_{30}O_2$ , de masa molar 302,451g/mol. Se le da el nombre 22:6 (n-3), por tener 22 carbonos y seis dobles enlaces de configuración *cis* a partir del carbono número 3 (Beare-Rogers, Dieffenbacher y Holm, 2001).

En algunos artículos se denomina ácido cervónico al DHA, por ser el cerebro el órgano que más cantidad contiene (Grandjean, 2019).



**Figura 1.** Proceso de elongación y desaturación de los ácidos grasos omega-3.

Fuente: elaboración propia a partir de “Ácidos grasos esenciales en el perro (I): generalidades y mecanismo de acción” (Crespo y Baucells, 1997a).

## 4.2. Efectos de los ácidos grasos omega-3 en el organismo de perros y gatos

Los ácidos grasos omega-3 son valorados en la actualidad de la clínica veterinaria debido a los beneficios que ofrecen en la salud de los perros y los gatos. Por un lado, se puede incrementar la cantidad de los mismos en las dietas para mantener una buena salud en los animales, sobre todo en aquéllos en edad de crecimiento y en los de edad avanzada. Por otro lado, pueden emplearse en animales enfermos, principalmente para reducir la sintomatología de enfermedades inflamatorias. Entre las funciones de estos ácidos grasos destacan la función antiinflamatoria y la oxigenación celular, generando otros numerosos efectos beneficiosos sobre el sistema inmune, urinario, cardiaco, ocular, dérmico, etc. (Grandjean, 2019).

### 4.2.1. Función antiinflamatoria

Los ácidos grasos omega-3 poseen potentes efectos antiinflamatorios, y proporcionan protección tisular a la zona afectada por la inflamación (Aires, Capdevila, y Segundo, 2005).

La actividad antiinflamatoria de los ácidos grasos omega-3 se produce a través de la síntesis de las prostaglandinas (PG), principalmente las del grupo 3 (PGE3) y algo menos las del 1 (PGE1), unas moléculas que juegan un importante papel mediador en el organismo, y que se sintetizan

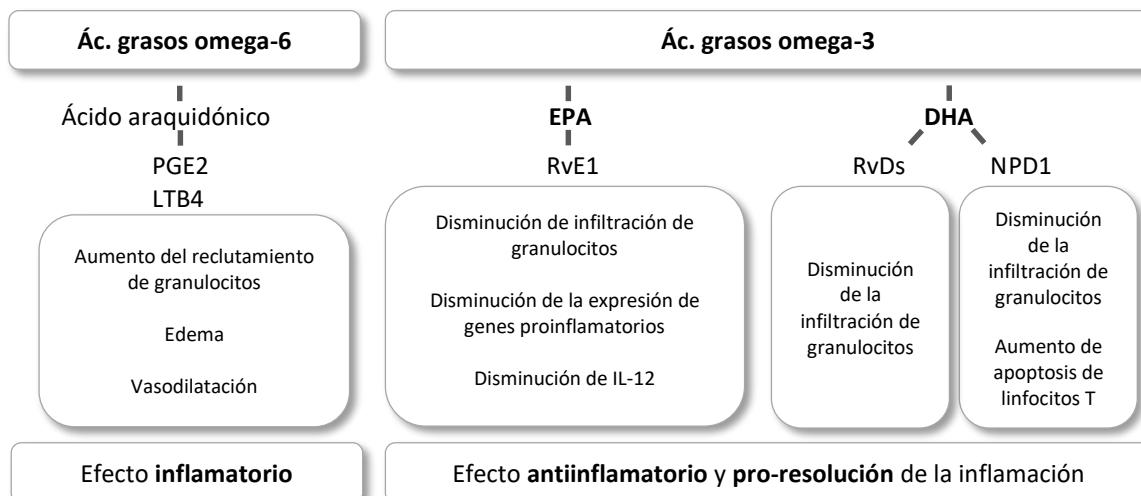
y se liberan al instante para producir principalmente vasodilatación, para disminuir la acción plaquetaria y para reducir la inflamación (González, 2008).

Al haber una estrecha relación entre los ácidos grasos omega-3 y los ácidos grasos omega-6 en la función antiinflamatoria, es de vital importancia conocer también cómo actúan estos últimos. El ácido araquidónico es el ácido graso omega-6 más relevante. Al ser un componente estructural de las membranas celulares, se libera desde los fosfolípidos ubicados en estas por la activación de la enzima fosfolipasa A<sub>2</sub> (FLA<sub>2</sub>) durante las primeras etapas de un proceso inflamatorio. Posteriormente, las enzimas lipooxigenasas y ciclooxygenasas metabolizan tanto el ácido araquidónico como el ácido eicosapentaenoico, generando a partir del primero eicosanoides bioactivos. Estos eicosanoides son específicamente las prostaglandinas, los leucotrienos y los tromboxanos. Además, es importante mencionar que el ácido araquidónico actúa utilizando dos vías: en la primera, con la participación de las ciclooxygenasas se transforma en tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) y prostaglandinas; en la segunda vía, con el uso de la enzima 5-lipooxigenasa (5-LOX), se forman los leucotrienos (Valenzuela et al., 2011). En la primera vía participan tanto la isoenzima ciclooxygenasa-1 (COX-1) como la ciclooxygenasa-2 (COX-2), y entre las prostaglandinas generadas se encuentra la E2 (PGE2), que es un potente mediador de la inflamación, el dolor, la fiebre y el aumento de la permeabilidad vascular (Sampath y Ntambi, 2005). En cuanto a la segunda vía, cabe destacar que los leucotrienos formados son principalmente el leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), el leucotrieno C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>), y el leucotrieno D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>), siendo todos ellos agentes pro-inflamatorios muy potentes que aumentan la permeabilidad vascular y la actividad de las células inmunes, y que además también estimulan la liberación de citoquinas inflamatorias (Xi et al., 2001).

El EPA compite con el ácido araquidónico como sustrato de COX-1, COX-2 y 5-LOX al ubicarse en la membrana plasmática. Los productos generados por el EPA son el tromboxano A<sub>3</sub> (TXA<sub>3</sub>), las prostaglandinas I<sub>3</sub> y E<sub>3</sub>, el leucotrieno B<sub>5</sub> (LTB<sub>5</sub>) y las resolvinas tipo E. El DHA compite como sustrato de COX-2 y 5-LOX, generando en su caso protectinas D y resolvinas tipo D. En ambos casos tanto los eicosanoides como el resto de productos generados tienen propiedades antiinflamatorias, y es por ello que favorecen la resolución de la inflamación y promueven la recuperación y conservación de la homeostasis (Valenzuela et al. 2011). En cualquier especie animal, dietas ricas en EPA y DHA aumentan la proporción de estos ácidos grasos en las membranas celulares; y, por lo tanto, ante procesos inflamatorios, se generan más productos derivados del EPA y del DHA. Sampath y Ntambi (2005) observaron que, tras la ingestión de dietas de estas características, la presencia de ácido araquidónico en las membranas de los linfocitos disminuye y la presencia de EPA aumenta, por un efecto de competencia. Esto provoca

que descienda la generación de productos pro-inflamatorios derivados de los ácidos grasos omega-6 y que aumente la generación de productos derivados de los ácidos grasos omega-3. Además, Wall et al. (2010) demostraron *in vitro* que el EPA inhibe la transformación del ácido araquidónico por la COX en sus derivados eicosanoides. Esto puede traducirse en que la suplementación con EPA en la dieta puede reducir la formación de PGE2, TXA<sub>2</sub> y LTB<sub>4</sub>, que tienen propiedades pro-inflamatorias, y aumentar los productos obtenidos del metabolismo del EPA (TXA<sub>3</sub>, prostaglandinas I<sub>3</sub> y E<sub>3</sub> y LTB<sub>5</sub>) que son significativamente menos potentes a la hora de estimular la inflamación, la vasoconstricción y la agregación plaquetaria, llegando incluso a bloquear los efectos típicamente pro-inflamatorios de los eicosanoides que derivan del ácido araquidónico (Valenzuela et al. 2011).

Por otro lado, se encuentran los mediadores proresolución de la inflamación especializados (MPS), moléculas derivadas de los ácidos grasos omega-3 (Figura 2) designadas como resolvinas, protectinas y maresinas (Serhan et al., 2015). Éstos poseen efectos antiinflamatorios, de protección tisular y de proresolución de la inflamación, ya que actúan sobre receptores específicos acoplados a proteínas G (GPCR) (Souza y Norling, 2016). Oh et al. (2010) demostraron que tanto el EPA como el DHA interactúan con estos receptores, concretamente el GPR120 que se da en los macrófagos proinflamatorios de células grasas, de manera que los activan y desencadenan efectos antiinflamatorios, a la vez que mejoran la sensibilidad sistémica a la insulina. Del EPA también se obtienen resolvinas tipo E (RvE1, RvE2 y RvE3), que poseen efectos antiinflamatorios y disminuyen la infiltración de neutrófilos polimorfonucleares presentes en la inflamación (Pedrosa y Cabezas, 2021).



**Figura 2.** Metabolismo principal de los ácidos grasos omega-3 y omega-6 y sus funciones fisiológicas. Abreviaturas: PGE2, prostaglandina E2; LTB4, leucotrieno B4; RvE1, resolvina E1; RvDs, resolvinas tipo D; NPD1, neuroprotectina D1. Fuente: elaboración propia a partir de Anderson y Delgado (2008).

Del DHA, en cambio, se obtienen resolvinas tipo D (RvD1, RvD2, RvD3, RvD4, RvD5, RvD6), protectinas (PD1/NPD1) y maresinas (MaR1, MaR2) (Serhan et al., 2015). Las resolvinas RvD2 tienen un potente efecto sobre la resolución de la inflamación y disminuyen las citoquinas proinflamatorias, reduciendo la posible aparición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en modelos de sepsis (Serhan et al., 2015). La maresina MaR1, por otro lado, disminuye la migración de los granulocitos, mientras que la protectina D1, conocida también como neuroprotectina D1 (NPD1), protege el tejido neuronal ante inflamaciones del mismo, ya que tiene la capacidad de disminuir los eventos neuroinflamatorios, preservar la función neurológica y disminuir la evolución de enfermedades degenerativas, como la disfunción cognitiva canina, al mejorar la sinapsis neuronal (Trépanier et al., 2016). Al ser la neuroinflamación una característica habitual en multitud de trastornos neurológicos, Trépanier et al. (2010) revisaron 61 estudios *in vivo* en los que se estudiaba la capacidad de los ácidos grasos omega-3 para modular las vías inflamatorias y ofrecer un objetivo terapéutico ante lesiones de la médula espinal, envejecimiento, diabetes, enfermedades neuropáticas con dolor, lesión cerebral traumática, lupus y otras patologías. La conclusión fue que los ácidos grasos omega-3 poseen propiedades antineuroinflamatorias a juzgar por los resultados positivos en las distintas enfermedades, si bien no está claro mediante qué mecanismo ejercen su efecto más allá de por la presencia de la NPD1.

También cabe destacar que una dieta rica en EPA y DHA consigue reducir la producción de citoquinas pro-inflamatorias: interleuquina-1 (IL-1), interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Camuesco et al., 2006). Estos productos son liberados ante un episodio inflamatorio al activarse los macrófagos y los monocitos, y contribuyen a causar inflamaciones patológicas, como por ejemplo la inflamación intestinal crónica o la artritis reumatoide (Valenzuela et al. 2011). Además, se ha evidenciado cómo el TNF- $\alpha$  participa activamente en la presencia de caquexia en pacientes con cáncer, y cómo en un estudio sobre el cáncer de próstata la toma de aceite de pescado rico en ácidos grasos omega-3 disminuye en un 63% la mortalidad debido a la disminución de este factor (Szymanski, Wheele y Mucci, 2010).

Por otro lado, el DHA también posee la capacidad de inhibir la producción del factor activador de las plaquetas (PAF). Este factor estimula la agregación plaquetaria de forma fisiológica, y participa en la inflamación y en la respuesta alérgica, provocando agregación plaquetaria, vasoconstricción, broncoconstricción, adhesión leucocitaria al endotelio, quimiotaxis, degranulación, estallido oxidativo y activación de la síntesis de eicosanoides. Al inhibir el DHA la producción de este factor, la vasoconstricción provocada por el PAF en un proceso inflamatorio no se llegaría a producir o se produciría en menor medida; además, tampoco se daría la

hiperrespuesta bronquial debida a los mediadores tóxicos de los eosinófilos, típica de enfermedades como el asma o las alergias, debido a que también quedaría inhibido el efecto broncoconstrictor del PAF (González, 2008).

Los genes que codifican productos pro-inflamatorios también pueden ser modulados a través de la ingesta de ácidos grasos omega-3, haciendo que la expresión de algunos de ellos se reduzca y, en consecuencia, la producción de citoquinas inflamatorias disminuya. El EPA influye en las vías de señalización intracelular asociadas con la activación de factores de transcripción que regulan la expresión estos genes, siendo los factores de transcripción los siguientes: el factor nuclear κB (NF-κB) y los receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPARs) (Huang et al., 2011). La activación del factor de transcripción NF-κB desempeña un papel clave en la regulación de la expresión de genes implicados en las respuestas inflamatorias. La regulación de los genes diana comienza en el citoplasma, donde la actividad de NF-κB queda secuestrada por su asociación con la proteína inhibidora-κB (I-κB). Una vez que el I-κB se fosforila en respuesta a un estímulo inflamatorio (citoquinas, virus, LPS), se libera I-κB, liberando así NF-κB y permitiendo su translocación al núcleo para modular los genes implicados en las vías de señalización inflamatoria. El factor nuclear κB aumenta la expresión de citoquinas (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , GM-CSF), quimiocinas (MCP-1, MIP-1 $\alpha$ ), inducible óxido nítrico sintasa (iNOS), fosfolipasa A2 (PLA2) y COX-2 (Adkins y Kelley, 2010). Zhao et al. (2004) encontraron que el EPA disminuía la expresión de TNF- $\alpha$  mediante la prevención de la activación de NF-κB al impedir la fosforilación de I-κB y, por lo tanto, prevenir la translocación de NF-κB al núcleo. En conjunto, parece que uno de los múltiples mecanismos cardioprotectores de los ácidos grasos omega-3 es a través de una disminución en la transcripción de citoquinas inflamatorias, moléculas de adhesión y genes COX-2 mediante la inactivación de la vía de transducción de señales NF-κB (Adkins y Kelley, 2010). Por otro lado, las PPARs son proteínas receptoras nucleares que funcionan como factores de transcripción regulando la expresión de genes. Los PPARs forman heterodímeros con el receptor de retinoides X (RXRs) y se unen a regiones específicas del ADN de genes diana. Estos receptores se activan por ligando, causando que la transcripción de los genes diana aumente o disminuya. Se dividen en tres isoformas: PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  y PPAR $\beta/\delta$ . Cada isoforma tiene distintas funciones cuando se activan: PPAR $\alpha$  reduce los niveles de triglicéridos y participa en la homeostasis energética; PPAR $\gamma$  conduce a una sensibilización a la insulina y aumenta el metabolismo de la glucosa.; y PPAR $\beta/\delta$  favorece un aumento del metabolismo de los ácidos grasos. A pesar de ello, la función más destacable relacionada con la función antiinflamatoria de los ácidos grasos omega-3, es la que comparten PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$ , que son expresados en macrófagos e influyen en la respuesta inflamatoria, debido a que el EPA y el

DHA son ligandos de dichos PPARs y esta activación de los receptores  $\alpha$  y  $\gamma$  tiene la capacidad de inhibir la expresión de genes proinflamatorios al inhibir la activación de unión de NF- $\kappa$ B (Poynter y Daynes, 1998). En un estudio realizado por Huang et al. (2011) se observó cómo 600 $\mu$ m de EPA causaron una reducción de 3,38 veces en los niveles de expresión de ARNm de MuRF1, una proteína que está regulada positivamente durante la atrofia del músculo estriado, y cómo aumentaron 2,3 veces los niveles de expresión del ARNm de PPAR $\gamma$ . Estos resultados revelan que el EPA inhibe la vía I $\kappa$ B $\alpha$ /NF- $\kappa$ B/MuRF1 de una manera dependiente de PPAR $\gamma$ , haciendo así que los productos pro-inflamatorios de estos genes no lleguen a producirse (Huang et al., 2011).

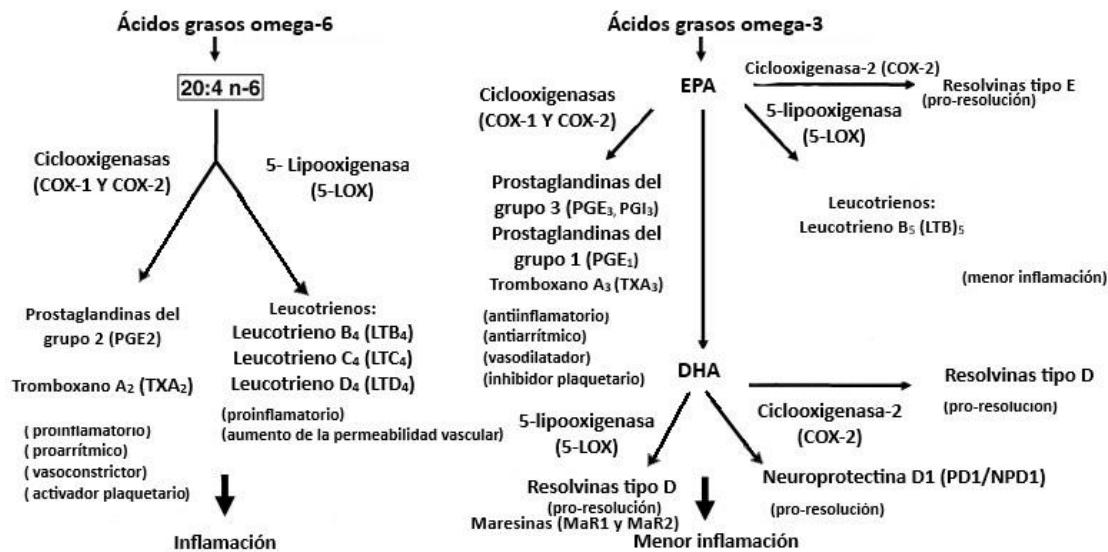
Para que los ácidos grasos omega-3 realicen sus funciones correctamente ha de existir un balance entre ácidos grasos omega-3 y omega-6, ya que tanto una reducción de las prostaglandinas antiinflamatorias como un aumento de las proinflamatorias pueden provocar problemas relacionados con enfermedades inflamatorias. Por ello, se ha de tener especial precaución al suplementar omega-3 y omega-6 en la dieta (Sancho, 2001). Hay estudios que sugieren que una proporción alta de omega-6/3 en la dieta crea respuestas inflamatorias suprafisiológicas y perpetúa una inflamación crónica de bajo grado (DiNicolantonio y O'Keefe, 2021).

Cuando la respuesta inflamatoria del organismo es exagerada o inapropiada se favorece el desarrollo de múltiples enfermedades, muchas de las cuales son de habitual aparición en la clínica veterinaria. En medicina humana, se ha comprobado cómo un suplemento de estos ácidos grasos en la dieta ayuda en el tratamiento de enfermedades que abarcan desde la artritis reumatoide hasta la osteoartritis, pasando por la gingivitis y las enfermedades inflamatorias intestinales, además de otras en las que se sabe que el proceso inflamatorio desempeña un papel relevante, como la aterosclerosis, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, síndrome metabólico o incluso el asma (Aires, Capdevila y Segundo, 2005). Además, enfermedades de la piel con un componente inflamatorio como la psoriasis, la dermatitis atópica, los eccemas o la hipersensibilidad al sol, también mejoran sus síntomas con una ingesta o suplementación correcta de estos ácidos grasos (Sancho, 2001).

En medicina veterinaria, este efecto antiinflamatorio actualmente tiene especial interés en patologías inflamatorias intestinales, cutáneas, articulares y renales (Grandjean, 2019), ya que podrían utilizarse para aliviar los síntomas que estas enfermedades producen y disminuir o eliminar los efectos secundarios de los analgésicos habituales, consiguiendo una mejor calidad de vida en los animales enfermos. Además, la combinación de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) con DHA ha mostrado un efecto supraaditivo en la analgesia ante el dolor inflamatorio

agudo en ratas, con una significativa reducción de los efectos gastrointestinales de los AINEs y de las dosis de AINEs utilizadas, algo muy positivo que podría aplicarse en la clínica. Este efecto supraaditivo se ha observado en el estudio de Miranda-Lara et al. (2018), en el que han estudiado los efectos de la combinación de DHA con diclofenaco, mientras que en el estudio de Arroyo-Lira et al. (2017) han comparado los efectos producidos por la administración única de DHA o naproxeno, o de la combinación de ambos.

En resumen, el metabolismo de los ácidos grasos omega-3 (Figura 3) tiene efectos antiinflamatorios en el organismo debido a todos los productos generados.



**Figura 3.** Metabolismo de los ácidos grasos omega-6 y omega-3, y biosíntesis de sus respectivos mediadores eicosanoides y proresolución. Fuente: elaboración propia a partir de Adkins y Kelley (2010).

#### 4.2.2. Oxigenación celular

Se ha comprobado que los ácidos grasos omega-3 participan activamente en mantener una buena oxigenación celular, siendo ésta una de sus funciones principales. Una mala oxigenación, ya sea por estrés, por una mala alimentación, por insuficientes sustancias antioxidantes o por el envejecimiento celular, hace que se formen un exceso de radicales libres dañinos para las células y los tejidos. Este daño citotóxico puede acabar resultando en patologías tumorales, neurológicas, cardiovasculares, etc. (Pedrosa y Cabezas, 2021).

Generalmente, el aumento del estrés oxidativo resulta de una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) o de una disminución del sistema de defensa antioxidante. Los productores de ROS más importantes son las nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa), la xantina oxidasa (XO) y la óxido nítrico sintetasa (NOS). Para reducir las ROS están, por un lado, las enzimas antioxidantes como la catalasa (CAT), la

superóxido dismutasa (SOD), la hemooxigenasa (HMOX) y la glutation peroxidasa (GPX) y, por otro lado, antioxidantes no enzimáticos como el glutatión (GSH) y el ascorbato. (Carvajal, 2019).

En una investigación realizada por Schmidt et al. (2012), se estudió el efecto antioxidante de los ácidos grasos omega-3 para su posible uso preventivo de cardiopatías en dislipemias, debido a que la dislipidemia aumenta el estrés oxidativo y esto promueve la patogénesis de enfermedades cardíacas. Para ello, analizaron los cambios en la expresión de genes relacionados con el estrés oxidativo en personas normo y dislipidémicas, después de una suplementación con ácidos grasos omega-3 en la dieta durante doce semanas. La suplementación se basaba en la toma de cápsulas de aceite de pescado, proporcionando 1,14 g de DHA y 1,56 g de EPA. Tras las doce semanas del estudio, se determinaron los niveles de expresión génica de los sujetos mediante análisis de microarrays del genoma completo y reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR). Gracias a los microarrays descubrieron una mayor expresión de las enzimas antioxidantes y una disminución de la expresión de las enzimas tisulares y prooxidativas. Además, mediante el análisis qRT-PCR se pudo observar una regulación positiva de la CAT y la HMOX en sujetos normo y dislipidémicos, y una regulación positiva de la enzima 1A2 del citocromo P450 solo en sujetos dislipidémicos. Todos estos resultados concluyeron con que, efectivamente, los ácidos grasos omega-3 tenían efecto antioxidante alterando la expresión de genes relacionados con procesos oxidativos (Schmidt et al., 2012). Además, se ha comprobado que en el caso de que se den lesiones oxidativas, las resolvinas, especialmente las RvD1, obtenidas a partir del DHA, reducen de forma muy potente la lesión y los radicales libres producidos durante la actividad microbicida de las células inmunitarias (Pedrosa y Cabezas, 2021).

Por todo ello, se recomienda un aporte extra de ácidos omega-3 en perros y gatos, especialmente en aquéllos que realicen una actividad física elevada o de edad avanzada, aunque en cualquier ser vivo es necesario que el organismo cuente con una oxigenación celular adecuada para prevenir patologías (Grandjean, 2019).

#### **4.3. Niveles recomendados de ácidos grasos omega-3 en la dieta de perros y gatos**

A pesar de que existe una creciente evidencia de los efectos beneficiosos de los ácidos grasos omega-3, la información actual es insuficiente para recomendar un determinado nivel adecuado de los mismos.

A pesar de ello, se sugieren unas recomendaciones mínimas de lípidos y de ácidos grasos omega-3 para perros (Anexo I) y gatos (Anexo II). Estas recomendaciones se encuentran recopiladas en las “Guías Nutricionales para el Alimento Completo y Complementario para

Perros y Gatos”, de FEDIAF (2017), que se basan en los conocimientos más avanzados de la nutrición de perros y gatos de publicaciones científicas, incluido el NRC (2006), y artículos de expertos en la materia.

El valor mínimo recomendado se basa en una ingesta de energía diaria promedio, siendo este de 95 kcal/kg<sup>0.75</sup> (398kJ/kg<sup>0.75</sup>), 110kcal/kg<sup>0.75</sup> (460kJ/kg<sup>0.75</sup>), 75kcal/kg<sup>0.67</sup> (314kJ/kg<sup>0.67</sup>) o 100kcal/kg<sup>0.67</sup> (418kJ/kg<sup>0.67</sup>) para perros de actividad baja y media, y para gatos de actividad baja y media, respectivamente.

Además, las necesidades en EPA y DHA se ofrecen de manera conjunta, siendo adecuada una proporción de 4:1 entre ambos (Aires, Capdevila y Segundo, 2005) y una relación óptima entre ácidos grasos omega-6 y ácidos grasos omega-3 que ha de situarse en el rango 5:1 y 10:1 respectivamente en la etapa adulta (Sancho, 2001).

Por último, cabe señalar que el límite máximo seguro de EPA y DHA recomendado por el *National Research Council* de los Estados Unidos (NRC, 2006) es de 370 mg/kg de peso corporal para los perros, por lo que no debería superarse esa cantidad.

#### **4.4. Usos y efectos de la adición de ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de patologías en la medicina de perros y gatos**

Actualmente, en la medicina veterinaria existen recomendaciones de uso de ácidos grasos omega-3 por sus efectos beneficiosos, tanto para la prevención de enfermedades como para un soporte del tratamiento, en patologías como: la artrosis, la disfunción cognitiva y la degeneración neuronal, el tratamiento oncológico, la hipertensión, la aterosclerosis, la isquemia periférica, el riesgo de accidente cardiovascular, etc. (Pedrosa y Cabezas, 2021). Estas enfermedades mencionadas, en especial las de origen inflamatorio, se presentan con bastante regularidad en la clínica veterinaria, siendo las de mayor prevalencia en perros la artrosis y la diarrea inflamatoria, en gatos la insuficiencia renal crónica (IRA), y en ambas especies las enfermedades dérmicas (Grandjean, 2019).

##### **4.4.1. Ácidos grasos omega-3 en el tratamiento del dolor**

Los ácidos grasos omega-3 pueden ser usados para tratar el dolor en enfermedades inflamatorias y para regular la neuroinflamación en los perros y gatos (Pedrosa y Cabezas, 2021). Este uso se ha estudiado en patologías asociadas al dolor agudo o crónico como la osteoartrosis, las neuropatías periféricas de diferente origen, la isquemia, las radiculopatías, la compresión medular, la desaferentación, el dolor del miembro fantasma, la toxicidad a quimioterápicos, el

dolor postquirúrgico o la periodontitis, entre otras, existiendo una reducción del dolor en pacientes afectados por alguna de estas patologías ante la suplementación o ingesta superior de estos ácidos grasos (Pedrosa y Cabezas, 2021).

La artrosis y la enfermedad degenerativa articular son patologías relativamente comunes en perros y gatos, siendo causa habitual de dolor crónico. Según estudios realizados en ratones, la administración oral e intraarticular de DHA en artritis inducidas ha dado como resultado una disminución en los parámetros relacionados con el dolor (Torres-Guzman, 2014).

En la osteoartritis, se ha estudiado también como la suplementación con EPA y DHA es una medida nutricional que contribuye a reducir o incluso a eliminar la necesidad de administración de fármacos convencionales para su tratamiento (Roush et al., 2010). Se ha demostrado una mejora clínica evidente de los signos clínicos en perros con osteoartritis a partir de las 6 semanas de tratamiento con ácidos grasos omega-3 (Corivet, 2021). Las dosis administradas para obtener la mejora mencionada fueron elevadas, teniéndose que administrar en perros de raza grande mayores cantidades para conseguir el efecto terapéutico deseado, y en perros de raza pequeña o en gatos cantidades menores (Corivet, 2021).

Otra aplicación en la clínica veterinaria de la suplementación de ácidos grasos omega-3 en la dieta es en perros y gatos que estén bajo tratamientos oncológicos. Se ha propuesto el uso de DHA, junto a la administración de tratamientos quimioterápicos, como adyuvante preventivo del desarrollo de neuropatías periféricas que cursan con inflamación y con dolor por la neurotoxicidad asociada a la quimioterapia (Maschio et al., 2018).

Aunque el dolor es un síntoma de diversas patologías, en muchos casos clínicos es la causa por la que la mayoría de pacientes son sometidos a eutanasia humanitaria, ya sea por la eficacia reducida de los tratamientos o por los efectos secundarios que producen. Por ello, es muy interesante el uso de ácidos grasos como tratamiento de dolor de distintas patologías, siendo sencilla la suplementación de los mismos tanto por la comodidad para el propietario como por el bienestar animal (Pedrosa y Cabezas, 2021).

#### **4.4.2. Ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de patologías del sistema nervioso**

Los ácidos grasos omega-3, especialmente el DHA, tienen una función neuroprotectora debido a la síntesis de la NPD1 que, además de solventar la neuroinflamación, participa en el buen funcionamiento de la microglía, un conjunto de células del sistema nervioso que protege de agresiones internas y externas como los virus, y del tejido neural (Pedrosa y Cabezas, 2021).

La NPD1 tiene especial relevancia en el tratamiento de diversas neuropatías y síndromes asociados al desarrollo de dolor neuropático de tanto perros como gatos (resultante del daño o la disfunción del sistema nervioso periférico o central, que provoca una sensación de dolor desproporcionado en relación con el daño que se haya dado en el tejido) por su alta efectividad y mínimos efectos secundarios (Pedrosa y Cabezas, 2021). Esto se ha demostrado tras realizar un estudio en ratas en el cual se suplementaban sus dietas con ácidos grasos omega-3, tanto ocho semanas antes de realizar una lesión en la médula espinal, como durante las ocho semanas posteriores a la cirugía causante de la lesión medular. Las ratas suplementadas mostraron una reducción en marcadores de dolor neuropático (como el inositol), demostrándose cómo una suplementación con ácidos grasos omega-3 ayuda a resolver la neuroinflamación (Figueroa et al., 2013).

Posteriormente, el equipo científico compuesto por Georgieva et al. (2019) evaluó la posibilidad de utilizar los ácidos grasos omega-3 para idear terapias eficaces para el tratamiento de lesiones en la médula espinal. En dicho estudio, se demostró que las administraciones intravenosas de DHA en intervalos de tres días (250 nmol/kg de animal, comenzando 30 minutos después de la lesión y mantenido durante seis semanas) previnieron eficazmente el desarrollo del dolor neuropático en ratas con lesión medular. En el caso de empezar en la semana cuatro post-lesión medular, y continuando el tratamiento durante cuatro semanas, el dolor neuropático ya presente en los animales también disminuyó eficazmente. Las muestras de dolor se evaluaron a través de un perfil sensorial basado tanto en el aspecto como en el comportamiento de los roedores. Además, en ese mismo estudio revelaron que la disminución del dolor era debida a los RXR, y que el metabolito que actuaba era la docosahexaenoil etanolamida, un producto metabólico del DHA (Georgieva, et al., 2019).

En cuanto a los estudios realizados en perros y gatos, se ha comprobado que los ácidos grasos omega-3 son esenciales para un buen desarrollo y mantenimiento de la función cognitiva (Grandjean, 2019). En perros recién nacidos la digestión de las grasas se encuentra totalmente desarrollada, y el aporte de DHA y EPA durante la gestación y las primeras etapas de vida resulta indispensable para un buen desarrollo cerebral (Grandjean, 2019). Estos ácidos grasos omega-3 se aportan a través de la leche materna, siendo este un aporte esencial para las crías durante la lactación (Heinemann et al., 2005). Además, tanto en la lactación como en el crecimiento se recomienda una proporción de ácidos grasos omega-6 y omega-3 de 5:10, respectivamente, ya que se ha visto cómo un aumento de la proporción de los ácidos grasos omega-6 en estas etapas favorece la adipogenidad debido al exceso de citoquinas proinflamatorias, dando lugar a animales propensos a la acumulación rápida de grasa (Jeusette y Romano, 2006). Esto hace que

sean animales con predisposición a padecer de obesidad en etapas futuras, y en consecuencia de todas las patologías derivadas de la misma. Heinemann et al. (2005) administraron dietas que contenían cantidades variables de ácidos grasos omega-3, compuestas por vegetales y pescados, a perras durante la gestación y la lactancia. La leche de las madres que fueron alimentadas con una dieta rica en ácido  $\alpha$ -linolénico estaba enriquecida en este mismo ácido graso, mientras que las que fueron suplementadas con DHA y EPA produjeron una leche con mayor cantidad de estos ácidos grasos. Por otro lado, los cachorros alimentados con la leche enriquecida con ALA acumularon más DHA en los fosfolípidos plasmáticos que el grupo con bajo contenido de ácidos grasos omega-3, debido a la capacidad a esta edad de transformar el ALA en EPA y DHA. Sin embargo, esta acumulación de ácidos grasos omega-3 en los fosfolípidos fue menor que la obtenida en cachorros que tomaron leche enriquecida en EPA y DHA.

Según Pedrosa y Cabezas (2021), la suplementación con ácidos grasos omega-3 en la alimentación de perros y gatos durante un tiempo prolongado puede favorecer el cese del dolor, y la protección del tejido neuronal en patologías en las que éste se vea afectado.

#### **4.4.3. Ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de enfermedades cardíacas**

Un aporte adecuado de ácidos grasos omega-3 en la dieta de los perros y los gatos fortalece la función cardíaca, y se ha demostrado cómo, tras largos períodos de enriquecimiento en la dieta, ayudan a prevenir las enfermedades del sistema cardiovascular, ya que también tienen acción antihipertensiva (Grandjean, 2019). Además, en el caso de que los animales ya padeczan alguna enfermedad cardíaca crónica, contribuyen a frenar su progresión (Valenzuela et al. 2011).

En un corazón sano, los miocitos han de metabolizar los ácidos grasos para cubrir las necesidades energéticas. Los efectos cardioprotectores de los ácidos grasos omega-3 se comenzaron a evaluar en la especie humana tras observar que los esquimales, a pesar de tener una elevada ingesta de grasas, presentaban una muy baja incidencia de enfermedades cardiovasculares. Las fuentes dietéticas de estas grasas eran principalmente animales de origen marino, ricos en ácidos grasos omega-3 (Valenzuela et al. 2011).

Adkins y Kelley (2010) recogieron datos de múltiples estudios científicos, con el objetivo de esclarecer los mecanismos por los que los ácidos grasos omega-3 daban muestras de ser cardioprotectores. Se escogió la aterosclerosis como enfermedad de estudio para ello, dado que la inflamación de la pared vascular, concretamente de las células del músculo liso vascular (VSMC), produce daño arterial y es un componente importante en la patogénesis de la enfermedad. Ésta se da debido a mediadores como lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDL oxidado), el lipopolisacárido (LPS) de bacterias gram negativas, las citoquinas y las especies

de radicales libres. En la enfermedad ocurre lo siguiente: la respuesta inflamatoria local del endotelio, activada por citoquinas, da como resultado una mayor expresión de moléculas de adhesión de leucocitos, incluida la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1), la molécula de adhesión de células intracelulares 1 (ICAM-1) y la E-selectina. Los monocitos se unen a las moléculas de adhesión de las células endoteliales, y posteriormente transmigran al espacio subendotelial donde se transforman en macrófagos. Los macrófagos se dirigen hacia las citoquinas quimioatractantes, como la proteína quimioatractante 1 de macrófagos (MCP-1) secretada por las células de la pared vascular, en respuesta a la LDL oxidada. Estos macrófagos eliminan la LDL oxidada, se cargan de lípidos y se convierten en células espumosas. En las primeras etapas de la aterosclerosis, la acumulación de células espumosas evoluciona hacia una veta grasa. Las complicaciones de las lesiones ocurren cuando las células del músculo liso de la íntima se dividen y producen moléculas de matriz extracelular, como el colágeno, y las células del músculo liso migran y contribuyen a la formación de una capa fibrosa, que si se rompe produce una trombosis. Los ácidos grasos omega-3 tienen la capacidad de responder a la inflamación en la aterogénesis a través de mecanismos que consiguen regular los factores de transcripción, la producción de eicosanoides, y otros productos del EPA y del DHA que resuelven la inflamación (Adkins y Kelley, 2010).

Gupta et al. (2008) encontraron NF-κB activado en las fibras de la pared del vaso aterosclerótico, que es lo que hace progresar las lesiones ateroscleróticas. Tras la administración de DHA y EPA, se observó disminución de la masa cardíaca y una mejora de la función cardíaca debido a la capacidad de estos ácidos grasos omega-3 de modular la expresión génica.

En conclusión, puede decirse que uno de los mecanismos cardioprotectores de los ácidos grasos omega-3 es a través de una disminución en la transcripción de citoquinas inflamatorias, moléculas de adhesión y genes COX-2, mediante la inactivación de la vía de transducción de señales NF-κB (Adkins y Kelley, 2010).

Además, también disminuyen los factores de riesgo cardiovascular por su capacidad de activar PPAR $\alpha$ , por los efectos antiinflamatorios en las VSMC al inhibir la expresión de VCAM-1 inducida por citoquinas, y porque al activarse PPAR $\gamma$  disminuye la liberación de IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  en la circulación (Adkins y Kelley, 2010).

Otro mecanismo antiaterosclerótico de los ácidos grasos omega-3, descubierto por Terano et al. (1999), hace referencia a que el EPA y el DHA inhiben el crecimiento y la proliferación de las VSMC en diversos pasos de la vía de transducción de señales de factores de crecimiento.

Además, en la aterosclerosis los efectos antioxidantes de los ácidos grasos omega-3 también son beneficiosos (Lee et al., 2001). Las endotoxinas circulantes en esta enfermedad, como el LPS de bacterias gram negativas, se unen y activan el receptor tipo Toll 4 (TLR4), un receptor clave en el desarrollo de la enfermedad y presente en las células inmunitarias, macrófagos que se infiltran en lesiones ateroscleróticas, VSMC, tejido adiposo y células endoteliales de las arterias coronarias. El TLR4 genera cascadas de señalización que activan el NF-κB y provocan la expresión de COX-2, citoquinas inflamatorias y moléculas de adhesión. Sin embargo, DHA y EPA pueden interferir directamente con la activación de TLR4, impidiendo de este modo su cascada (Lee et al., 2001).

Otro mecanismo por el que los ácidos grasos omega-3 previenen las enfermedades cardiovasculares es debido a los cambios producidos en la membrana celular por la presencia de aquellos en las membranas. El tipo y la cantidad de ácidos grasos ingeridos con la dieta se reflejan en las membranas celulares, y esto afecta a la fluidez de las mismas. Esto puede generar a su vez en modificaciones en la forma en que las proteínas transmembrana, como los receptores, interactúan con sus ligandos. Ma et al. (2004) descubrieron que los ácidos grasos omega-3 pueden alterar las balsas lipídicas y caveolas. Al incorporarse estos ácidos grasos a la membrana, la cantidad de colesterol presente se redujo un 46% y la de caveolina-1 un 53%; esto es debido a que, al aumentar la cantidad de ácidos grasos en la membrana, tanto el colesterol como la caveolina-1 se incorporan con menor eficacia a la membrana. Al evitar la acumulación excesiva de colesterol, y al ser éste uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, los beneficios obtenidos por los ácidos grasos omega-3 se ponen de manifiesto (Ma et al., 2004).

En el estudio realizado por Slee et al. (2010), se quiso comprobar cómo la cardioprotección obtenida por los ácidos grasos omega-3 guardaba relación con la incorporación de DHA en las membranas del miocardio. Doce grupos de ratones fueron alimentados durante dos semanas con una dieta control que contenía aceite de oliva como fuente de grasa. En las siguientes cuatro semanas, los ratones recibieron un mismo pienso enriquecido con distintos aceites. El pienso común para todos los grupos contenía un 57 % de almidón de maíz, 10 % de sacarosa, 9 % de caseína, 5 % de gelatina, 5 % de celulosa, 10 % de aceite, 3,5 % de mezcla mineral y vitaminas al 1% (% de peso seco). Además de este pienso común, a cada grupo se le enriqueció la dieta con aceites vegetales (tanto de oliva como de girasol) y/o de pescado, de forma que el perfil de ácidos grasos en la dieta fue distinto para todos los grupos de ratones. Algunos ratones consumieron aceite de pescado rico en ácidos grasos omega-3, mientras que otros ingirieron una mayor proporción de aceite de oliva y/o de girasol, ricos en ácidos grasos omega-6. Pasadas las cuatro semanas, se extrajeron los lípidos del miocardio de los ratones y se obtuvo su perfil

en ácidos grasos. De esta investigación se concluyó que las membranas miocárdicas son sensibles a la ingesta dietética de ácidos grasos omega-3 en los ratones, dando lugar a la cardioprotección debido a este aumento de DHA en los miocitos, y que la proporción dietética de ácidos grasos omega-6 no tiene influencia en la incorporación celular de los omega-3 (Slee et al., 2010).

También se ha demostrado que los ácidos grasos omega-3 previenen las arritmias a través de múltiples mecanismos. Las arritmias mortales pueden ser causadas por canales de  $\text{Na}^+$  disfuncionales o por la variabilidad del  $\text{Ca}^{2+}$  libre citosólico. Un mecanismo directo de los ácidos grasos omega-3 es que reducen la excitabilidad eléctrica de la membrana, y la actividad de los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes del voltaje en los cardiomiositos, a través de la unión de los ácidos grasos a la región 406 de D1-S6 de estos canales. Esto está mediado por un aumento en el umbral de la corriente despolarizante necesaria para iniciar un potencial de acción, y por la prolongación del período refractario después de dicho potencial de acción (Kang, Xiao y Leaf, 1995). Otro mecanismo es a través de la acción moduladora sobre los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L, lo que resulta en una reducción de la tasa de entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico libre (Hallaq et al., 1992). El estudio llevado a cabo por Billman, Kang y Leaf (1999) comprobó una vez más los efectos antiarrítmicos en perros, administrando por vía intravenosa ALA, EPA y DHA sobre albúmina. Para ello, se realizó un duro experimento en el que se provocó quirúrgicamente un grupo de perros un infarto de miocardio en la pared anterior, y un mes más tarde se les hizo hacer ejercicio físico en una cinta. Los perros del grupo control padecieron de arritmias ventriculares fatales, mientras que cinco de los siete perros a los que se había administrado EPA no las tuvieron. En el caso de ALA y DHA, seis de ocho perros no las padecieron. Estos resultados indican que los ácidos grasos omega-3 pueden llegar a prevenir la fibrilación ventricular inducida por isquemia.

La función vascular también se ve modificada al disminuir los ácidos grasos omega-3 la activación endotelial (Adkins y Kelley, 2010). La hipertensión puede acabar provocando un engrosamiento del músculo cardíaco, aumentando el riesgo de arritmias e insuficiencia cardíaca. Entre otros efectos, la hipertensión provoca la activación del endotelio, originando que se produzcan moléculas de adhesión (como ICAM-1, VCAM-1) y que exista infiltración de células sanguíneas a la pared vascular, contribuyendo al engrosamiento de la arteria y al desarrollo de la aterosclerosis. En el estudio realizado por Morris, Sacks y Rosner (1993) en humanos se puso en evidencia que los ácidos grasos omega-3 pueden estimular la producción endotelial de óxido nítrico, molécula que favorece la dilatación de los vasos sanguíneos, que reduce la presión sanguínea, y que disminuye la activación endotelial tras ingestas elevadas de los mismos.

Por último, cabe destacar que los niveles elevados de triglicéridos (TG) en plasma favorecen la aparición de enfermedades cardiovasculares. La suplementación con ácidos grasos omega-3 disminuye las concentraciones de los mismos, además de disminuir también los niveles de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Su mecanismo de acción se basa en que el DHA disminuye las concentraciones circulantes de Apo CIII, que inhibe la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) que controla la eliminación de TG de la sangre. Por tanto, una reducción en la concentración de Apo CIII significa un aumento de la actividad de LPL y, por tanto, un aumento del aclaramiento de TG plasmáticos. Además, el DHA también regula Apo CIII a través de sus efectos sobre PPAR $\alpha$ , que regula negativamente la expresión de Apo CIII y de NF- $\kappa$ b, sabiendo que este último regula positivamente la expresión de Apo CIII (Adkins y Kelley, 2010). Un estudio realizado por Cottin, Sanders y Hall (2011) evidencia que, si bien tanto el EPA como el DHA disminuyen los niveles de TG, sólo el DHA parece aumentar el tamaño de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de las LDL. Es por ello que se sugiere que el DHA es más eficaz que el EPA para disminuir la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la agregación plaquetaria que se da debido a la disminución de TXA<sub>2</sub> y el aumento de TXA<sub>3</sub> (Cottin, Sanders y Hall, 2011).

En conclusión, según todos los estudios revisados, los efectos cardioprotectores de los ácidos grasos omega-3 parecen deberse tanto a la disminución de los niveles plasmáticos de TG como del colesterol LDL, a la regulación antiinflamatoria, a la resolución de la inflamación, a la modulación de la expresión génica de varias moléculas, a la fluidez de las membranas, y a los efectos antiarrítmicos, antitrombóticos y vasodilatadores.

En el caso de la clínica veterinaria, los animales pueden beneficiarse de estos efectos de los ácidos grasos omega-3. Una suplementación en la dieta hace que los niveles de EPA y de DHA en sangre se eleven y se distribuyan por el organismo proporcionando todos los beneficios mencionados, previniendo y retrasando la evolución de las enfermedades cardíacas, y ofreciendo a los animales una buena calidad de vida durante un mayor periodo de tiempo (Crespo y Baucells, 1997b). Además, en perros con insuficiencia cardiaca, una patología bastante común en la clínica veterinaria canina, aumenta el tiempo de supervivencia (Corivet, 2021). Por todo lo anterior, en la clínica veterinaria debiera recomendarse la suplementación de ácidos grasos omega-3 en pacientes con cardiopatías.

#### **4.4.4. Ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de alergias y alteraciones dérmicas**

Los ácidos grasos omega-3 pueden ser muy útiles para tratar alergias y/o patologías cutáneas caninas y felinas, ofreciendo el EPA y el DHA un efecto muy beneficioso en el tratamiento de

dermatosis, alopecia, prurito, dermatitis alérgica a la picadura de la pulga (DAPP), atopía, dermatitis miliar o granuloma eosinofílico felino (Sancho, 2001). Todo ello es debido a sus efectos antiinflamatorios, siendo clave en aquellas patologías cutáneas que cursan con dermatitis (Valenzuela et al., 2011).

Los ácidos grasos omega-3 participan en el buen estado de la piel y del pelo. Cuando un perro o gato se encuentra saludable, un aporte extra de ácidos grasos omega-3 mejora el aspecto del pelaje. Cabe mencionar que esta apreciación es algo subjetivo en cuanto a su valoración; no obstante, tras el uso de los mismos durante un periodo de ocho a 12 semanas, se puede observar cómo la caída de pelo disminuye y cómo mejora el aspecto del manto, tanto en color como en brillo (Sancho, 2001).

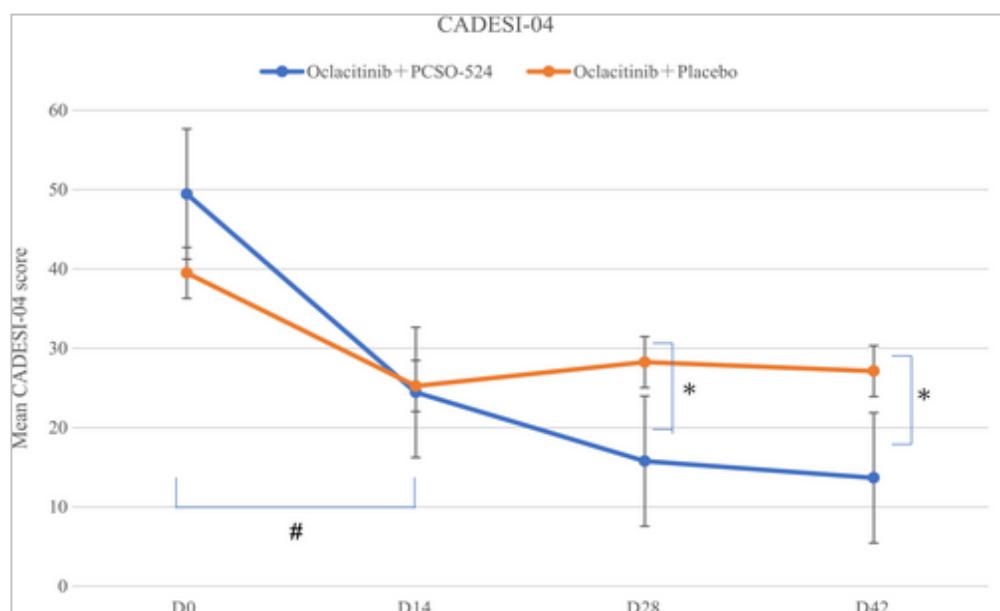
Por otro lado, en casos de abrasión o quemadura, se liberan una gran cantidad de ácidos grasos de las membranas de las células de la piel; por lo que, si se aumenta el aporte de los ácidos grasos EPA y DHA, se reestablece el balance en la membrana y se produce un incremento de las prostaglandinas antiinflamatorias. De esta forma, disminuye el enrojecimiento, la hinchazón y el dolor, siendo adecuado por lo tanto suplementar estos ácidos grasos en la dieta como acompañamiento al tratamiento habitual de quemaduras (Aires, Capdevila y Segundo, 2005).

En casos clínicos de seborrea, es decir, en aquéllos con defectos de queratinización, un aporte extra de ácidos grasos omega-3 proporciona fluidez a las membranas, debido a que cuanto mayor es la cantidad de EPA y de DHA en la membrana, mayor fluidez posee la misma (Sancho, 2001).

El prurito es el signo clínico más habitual en la dermatología canina y felina. Debido a ello, Logas y Kunkle (1994) decidieron realizar un estudio en el que examinaron los efectos de la suplementación con aceite de pescado rico en EPA y DHA en diecisésis perros con signos clínicos asociados con prurito idiopático, atopía confirmada y/o alergia a pulgas. Se realizó un doble ciego, administrando a algunos perros una cápsula que contenía 1 ml de aceite de pescado, es decir 180 mg de EPA y 120 mg de DHA, y a otros perros una cápsula de aceite de maíz, cada día durante seis semanas. Al evaluarse los signos, los perros que recibieron aceite de pescado mostraron una mejora significativa en el prurito y en el estado de la capa. Esto demuestra la efectividad de dosis altas de ácidos grasos omega-3 como una posible alternativa antiinflamatoria para el prurito (Logas y Kunkle, 1994).

Recientemente, Nishiyama et al. (2023) han estudiado la dermatitis atópica canina (CAD) debido a que es una enfermedad muy común, compleja y multifactorial. Generalmente, ésta requiere atención médica de por vida para mantener una calidad de vida aceptable, y aun con la llegada

de medicamentos como el Oclacitinib, que tiene buena eficacia y un riesgo relativamente bajo de reacciones adversas, se recomiendan estrategias terapéuticas multimodales para el tratamiento de esta enfermedad. El Oclacitinib es un fármaco inmunomodulador que bloquea las citoquinas proinflamatorias y pruritogénicas a través de la vía de señalización Janus quinasa (JAK). En el estudio participaron 17 perros con prurito crónico con diagnóstico CAD, cumpliendo los criterios de Favrot (Nishiyama et al., 2023). Antes de la aplicación del estudio, se suspendieron los medicamentos antiinflamatorios y antipruriginosos (ciclosporina y antihistamínicos) durante al menos dos semanas y, además, se excluyeron del estudio a los perros tratados con glucocorticoides de acción prolongada. Cada perro fue asignado aleatoriamente a uno de dos grupos: Oclacitinib combinado con PCSO-524 (una cápsula comercial compuesta por extractos lipídicos ricos en ácidos grasos omega-3 del mejillón de labios verdes de Nueva Zelanda) u Oclacitinib combinado con cápsulas de aceite de girasol a modo de grupo control. Los primeros 14 días del estudio se medicó a los animales dos veces al día, y posteriormente se redujo la pauta de administración a una vez al día. Tras 42 días de tratamiento se realizó una evaluación clínica, de la que se obtuvieron los resultados mostrados en la Figura 4. Se produjo un rebote del prurito en el día 14 al reducir Oclacitinib una vez al día en el grupo de control; sin embargo, los perros del grupo PCSO-524 permanecieron bien controlados. Estos resultados sugieren que los efectos antiinflamatorios de los ácidos grasos omega-3 compensaron el efecto rebote que se observó cuando se redujo Oclacitinib a una dosis diaria pasado el día 14 del estudio (Nishiyama et al., 2023).



**Figura 4.** Cambios en la escala analógica visual del prurito (pVAS) después de Oclacitinib combinado con PCSO-524 o con el control. Los resultados muestran una disminución significativa en el día (D) 28 y D42 en el grupo PCSO-524. Fuente: Nishiyama et al. (2023).

En la clínica veterinaria actual, la combinación de ácidos grasos omega-3 con el fármaco oportuno para el tratamiento de las distintas patologías puede resultar de especial utilidad. En el caso de administrar glucocorticoides, la dosis necesaria es menor si se combinan con ácidos grasos omega-3, por la sinergia que se da entre los dos. Esto es especialmente útil para controlar los signos clínicos de la dermatitis atópica, como el prurito, y disminuir los efectos secundarios de los glucocorticoides administrados a largo plazo. Usar la menor dosis efectiva posible para el control de los signos es siempre un objetivo importante, como por ejemplo en el manejo de los perros atópicos. En el caso de administrar antihistamínicos, también se produce la sinergia entre ambos, mejorando los signos clínicos asociados con la enfermedad atópica (Nishiyama et al., 2023). Además, en tratamientos de hiposensibilización para hacer desaparecer las alergias, también son útiles los ácidos grasos omega-3 ya que se obtienen mejores resultados con los mismos (Sancho, 2001).

#### **4.4.5. Ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de enfermedad renal**

En la clínica veterinaria felina es muy frecuente la aparición de casos de insuficiencia renal aguda (IRA) o crónica (IRC). Ante estas dos patologías, la suplementación de la dieta con ácidos grasos omega-3 supone, por un lado, una ayuda a la prevención de ambas enfermedades y, por otro lado, un soporte para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica, debido a que aumentan la supervivencia de animales afectados por esta enfermedad (Corivet, 2021). Son tales los beneficios que proporcionan los ácidos grasos omega-3 en la función renal de los gatos, que todos los piensos renales felinos son enriquecidos con los mismos con el objetivo de frenar la progresión de la enfermedad, además de tener otras características idóneas como poseer proteínas de alta calidad (Grandjean, 2019). Los nutrólogos veterinarios recomiendan que los gatos mayores de cinco años empiecen a alimentarse con estos piensos para evitar la aparición de ambas enfermedades (Grandjean, 2019), ya que a partir de esta edad la función renal de los gatos puede empezar a verse afectada.

Los mecanismos renoprotectores de los ácidos grasos omega-3 no son muy potentes, aunque son evidentes, estando mediados principalmente a través de las resolvinas formadas a partir de su metabolismo, y al efecto reductor del estrés oxidativo (Ong et al., 2023). Se ha comprobado, además, cómo las resolvinas, principalmente la RvE1, disminuye la lesión renal asociada a isquemia o reperfusión, mejorando la calidad de vida del paciente (Pedrosa y Cabezas, 2021).

Es por todo ello que en la clínica veterinaria se ha de tener en cuenta la administración de piensos enriquecidos con ácidos grasos omega-3, sobretodo en gatos ya que son los más propensos a padecer enfermedades renales a partir de los cinco años de edad.

#### **4.4.6. Ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de neoplasias**

Una dieta rica en ácidos grasos omega-3 previene la aparición de tumores. En la clínica veterinaria, además de recomendarlos como método de prevención, es conveniente usarlos junto al tratamiento antitumoral debido a que hay estudios que demuestran un éxito mayor de los tratamientos si se combinan (Grandjean, 2019).

En este sentido, se ha estudiado el efecto de los ácidos grasos omega-3 en pacientes caninos con linfoma linfoblástico que estaban siendo tratados con doxorrubiciclina, y se ha observado cómo esta suplementación en la dieta ha mejorado los parámetros metabólicos de los pacientes y la calidad de vida (Ogilvie, 2000).

Los efectos que los ácidos grasos omega-3 ejercen son tres. El primero de ellos es la capacidad de inhibir la angiogénesis que se da en las neoplasias, ya que inhiben factores pro-angiogénicos como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), la PGE2 y la IL-6. El segundo efecto se trata de la capacidad de alterar la composición de la membrana celular, ya que afectan positivamente al correcto funcionamiento de la expresión y función de receptores, proteínas y moléculas de señalización celular utilizadas en el ciclo celular. Por último, el tercer efecto es que los ácidos grasos omega-3 reducen el crecimiento tumoral, ya que inhiben el receptor del factor de crecimiento epidermal (EGFR) e inhiben el factor de crecimiento epidermal (EGF) (Rosales, 2022).

Además, diversos estudios demuestran cómo los eicosanoides derivados de los ácidos grasos omega-3 intervienen en el control de la división celular (Crespo y Baucells, 1997b).

#### **4.4.7. Ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de patologías oftálmicas**

Durante la gestación y la etapa inicial de crecimiento, el DHA, que es un componente estructural de conos y bastones, se acumula selectivamente en el cerebro y la retina (Heinemann y Bauer, 2006).

Heinemann et al. (2005) alimentaron a cachorros con dietas con distintas cantidades de ácidos grasos omega-3, y determinaron las respuestas electrorretinográficas de los mismos. Los electrorretinogramas (ERG) cuando cumplieron las 12 semanas revelaron una mejora significativa en el rendimiento visual de aquellos animales que fueron alimentados con las mayores cantidades de ácidos grasos omega-3 de cadena larga. Además, estos cachorros demostraron una mejor respuesta de los bastones (mejor amplitud y tiempo implícito de la onda a). Por el contrario, los cachorros del grupo alimentados con bajo contenido de ácidos grasos

omega-3 exhibieron las respuestas del ERG más pobres. De esta forma, se demuestra que los ácidos grasos omega-3 son esenciales para el desarrollo retiniano adecuado los animales.

En cuanto a los gatos, Bauer et al. (2006) afirman que en los felinos jóvenes es importante que se mantenga el nivel de DHA en el sistema nervioso para una óptima función de la retina. Sin embargo, los felinos jóvenes tienen una baja capacidad de sintetizar DHA, por lo que es sumamente recomendable añadir una pequeña cantidad de DHA y/o EPA en los alimentos de crecimiento y también en los de gestación (Bauer et al., 2006).

En patologías oftálmicas, los ácidos grasos omega-3 resultan útiles ante glaucoma primario de ángulo abierto, la retinopatía diabética, las uveítis, el ojo seco, las escleritis o las oclusiones vasculares retinianas (Pinazo-Durán, Zanón-Moreno, y Vinuesa-Silva, 2008).

#### **4.4.8. Ácidos grasos omega-3 en la modulación del sistema inmune**

Los ácidos grasos omega-3 tienen efecto en el sistema inmune. Se han hallado evidencias sobre el efecto de las resolvinas tipo D, que derivan del DHA, en la regulación de la inmunidad innata y adaptativa en infecciones víricas (Pedrosa y Cabezas, 2021). Las resolvinas tipo D2 (RvD2) ejercen un potente efecto sobre la resolución de la infección, y estimulan la respuesta inmune del huésped. Además, también aumentan la fagocitosis microbiana por los monocitos y macrófagos y, al disminuir las citoquinas proinflamatorias, reducen la aparición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que se puede dar en casos clínicos de sepsis (Pedrosa y Cabezas, 2021). Ante casos de infección por hongos y levaduras, los animales suplementados con ácidos grasos omega-3 también muestran un aumento del éxito en los tratamientos (Pedrosa y Cabezas, 2021). Por todo esto, una correcta suplementación puede reforzar el sistema inmune de los perros y de los gatos, y ayudar a su organismo a hacer frente a infecciones de distintos tipos.

En un estudio reciente realizado por Suo et al. (2023) comprobaron que, en el caso del coronavirus porcino, el DHA y el EPA alivian la inflamación inducida por el patógeno, y también se reducen los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) y se mejora la capacidad antioxidante celular, proporcionando efectos antivirales sobre estos virus. A partir de los efectos observados en cerdos, se puede argumentar que los ácidos grasos omega-3 podrían aplicarse para uso en el tratamiento de casos de coronavirus en los perros, como el coronavirus canino, y en los gatos, como el coronavirus entérico felino (FCoV), ya que no hay motivos para pensar que estos virus puedan comportarse de una manera diferente ante los ácidos grasos omega-3 en las diferentes especies. No obstante, es algo que queda pendiente de estudio.

A pesar de lo mencionado, hay que tener cuidado con las cantidades administradas en perros y gatos, puesto que en otros estudios se ha descubierto cómo los efectos en el sistema inmune de los ácidos grasos omega-3 dependen del nivel y de la proporción entre ácidos grasos omega-6 y omega-3. Niveles muy altos de ácidos grasos de cadena larga omega-3 pueden disminuir la inmunidad celular, particularmente en presencia de un nivel bajo de ácidos grasos omega-6. Este último hallazgo se observa con mayor prevalencia en pacientes felinos, aunque sigue siendo una prevalencia baja. Además, a pesar de que este efecto inmunosupresor no se quiera obtener en perros y gatos que gocen de una buena salud, estos efectos inmunosupresores se han utilizado en medicina humana en enfermedades autoinmunes como psoriasis y artritis reumatoide, dando buenos resultados, acción que podría estudiarse de igual forma en la medicina veterinaria (Crespo y Baucells, 1997b). Es por ello que el uso de ácidos grasos omega-3 como moduladores del sistema inmune ha de ser más estudiado con el fin de poder aplicarlos ante enfermedades autoinmunes o infecciones víricas, microbianas, parasitarias o fúngicas.

#### **4.4.9. Ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de patologías musculoesqueléticas**

Los ácidos grasos omega-3 pueden ser usados como condroprotectores en la clínica veterinaria ante ciertas enfermedades caninas y felinas (Pedrosa y Cabezas, 2021).

La osteoartritis es una enfermedad que conduce a la degeneración y pérdida del cartílago dentro de las articulaciones, y da como resultado una respuesta proinflamatoria con degradación del cartílago, pérdida de la función articular y un estado proinflamatorio dentro de la articulación. Su tratamiento en perros y gatos, basado en el alivio del dolor y control de la inflamación, supone un reto para veterinarios y propietarios; siendo en ocasiones insuficiente el uso de AINEs en monoterapia (Mehler et al., 2016). En esta enfermedad, la matriz extracelular del cartílago hialino se degrada debido a las metaloproteinasas de matriz (MMP) que se encuentran aumentadas en esta patología por un aumento de su síntesis o por una reducción de la acción de sus supresores, viéndose también incrementados los niveles de citoquinas proinflamatorias, como IL-1, IL-17, IL-18, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y PGE-2. (Santacruz Olías, 2023).

Mehler et al. (2016) analizaron los efectos de los ácidos grasos omega-3 en la osteoartritis canina. Se utilizaron setenta y cuatro perros con propietario en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se seleccionaron perros mayores de dos años de edad con osteoartritis natural diagnosticada de la rodilla o de la articulación coxofemoral. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: perros con necesidad de cirugía, perros con afecciones neurológicas, perros con debilidad o malestar en las extremidades no directamente relacionadas con la osteoartritis, o perros con previa administración de suplementos de ácidos grasos

omega-3. Se aceptaron perros a los que previamente se les habían administrado AINEs si el propietario de la mascota se abstendía de administrarlos durante dos semanas o más antes de la realización del estudio. Los perros que requirieron analgesia de rescate durante el estudio fueron retirados del mismo y remitidos a su veterinario. Finalmente, 41 perros formaron parte del grupo de tratamiento, y 33 perros del grupo de placebo. Los perros fueron asignados al azar para recibir aceite placebo o aceite rico en ácidos grasos omega-3, con una dosis media de EPA y DHA de 68,9 mg/kg/día (33-103,4 mg/kg/día) durante 48 días. El aceite de placebo fue un aceite mineral comúnmente utilizado en ensayos, formado por una mezcla de hidrocarburos saturados. Durante la realización del estudio se evaluaron los animales y, en comparación con el grupo placebo, hubo una mejora significativa en el grupo de tratamiento. Además, según los propietarios, los perros tratados mostraron una capacidad significativamente superior de levantarse del reposo y jugar al finalizar el estudio.

Estos resultados indican que los ácidos grasos omega-3 pueden utilizarse como complemento al tratamiento de la osteoartritis en la clínica veterinaria de pacientes felinos y caninos. Además, también hay estudios que demuestran el beneficio de la suplementación de ácidos grasos omega-3 en perros con displasia de cadera y artritis pélvica, reduciendo la sintomatología de estas patologías y dando una mejor calidad de vida a los animales (Crespo y Baucells, 1997b).

#### **4.4.10. Ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de la diabetes tipo II**

La composición de los fosfolípidos de membrana se modifica enriqueciendo la dieta de los individuos con ácidos grasos omega-3, como ya se ha mencionado con anterioridad. Esta modificación provoca que la afinidad de los receptores de membrana a la insulina cambie, aumentando el transporte de glucosa al adipocito. Además, se ha visto cómo las complicaciones a largo plazo que se presentan en esta enfermedad, como alteraciones de la retina, alteraciones de los nervios periféricos, alteraciones cardíacas y renales, pueden ser remitidas o aplazadas con un aporte superior de ácidos grasos omega-3 (Pedrosa y Cabezas, 2021).

#### **4.4.11. Ácidos grasos omega-3 en la gestación**

En la gestación, la inflamación puede ser causante de partos prematuros. El efecto modulador de la inflamación de los ácidos grasos omega-3 se ha asociado a una disminución en el riesgo de complicaciones perinatales. Además, durante la gestación ocurre una disminución progresiva de las concentraciones séricas de ácidos grasos omega-3, debido a que las necesidades de los mismos se elevan, por lo que debieran ser suplementados en la dieta (Sosa et al., 2020).

#### **4.5. Posibles efectos secundarios adversos e interacción de los ácidos grasos omega-3 con medicamentos en perros y gatos**

Teóricamente, es difícil la aparición de efectos secundarios por una administración elevada de ácidos grasos omega-3, pero en algunos casos (Sancho, 2001) se han observado los siguientes efectos adversos: se reduce la capacidad de coagulación sanguínea, debido a la disminución de plaquetas; disminuye la capacidad de cicatrización; puede aparecer una leve inmunosupresión asociada al aporte de los ácidos grasos omega-3; existe influencia en el control glucémico y la sensibilidad a la insulina; y pueden aparecer complicaciones ante procesos pancreáticos, aunque se han de realizar más estudios para afirmar todo esto.

Lo más destacable es que se ha de tener especial cuidado con la posible inmunosupresión que los ácidos grasos omega-3 podrían causar tras largos períodos de suplementación y en grandes cantidades (Lenox y Bauer, 2013).

En cuanto a la interacción con medicamentos, en la medicina veterinaria actual no se han llegado a ver numerosas interacciones debido a la falta de estudios relacionados (Lenox y Bauer, 2013).

#### **4.6. Obtención de ácidos grasos omega-3 para alimentación animal en la industria**

En la actualidad, se tiene mucha conciencia acerca de la sostenibilidad, las condiciones medioambientales y el futuro de nuestro planeta. Los ácidos grasos omega-3 para alimentos y piensos para perros y gatos proceden, mayoritariamente, de pescado. Esto causa un gran impacto en el ecosistema marino, y es por ello que se ha ideado otro método para la obtención de ácidos grasos omega-3, menos dañino para el planeta.

Royal Canin y Mars utilizan microalgas en las fórmulas para perros y gatos como fuente natural y sostenible de ácidos grasos omega-3. Las microalgas utilizan la luz solar y el dióxido de carbono para producir EPA y DHA, entre otros compuestos. Para llevar a cabo el desarrollo se estudió la especie *Schizochytrium*, y a partir de entender el proceso de síntesis de los ácidos grasos omega-3 se fabricaron grandes tanques de fermentación para producir EPA y DHA en condiciones industriales, y con un estricto control de calidad, empleando procesos naturales y renovables (Errafi, 2022).

De este modo, se puede garantizar dar respuesta, tanto ahora como en el futuro, a las necesidades de la empresa de ácidos grasos EPA y DHA, y se asegura la calidad y la homogeneidad de los alimentos, contribuyendo a la vez a preservar la vida marina (Errafi, 2022).

## 5. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS

### Conclusiones

Tras revisar las funciones, efectos en el organismo y posibles aplicaciones clínicas de los ácidos grasos omega-3 en la medicina veterinaria, se puede observar la importancia de tener presentes estos nutrientes en el ámbito laboral, como profesionales veterinarios, para la mejora de la calidad de vida de los pacientes caninos y felinos que sufren diferentes patologías.

Gracias a los estudios científicos que se están realizando desde principios de los años 2000 hasta la actualidad, el conocimiento que existe a cerca de los efectos de los ácidos grasos omega-3 va en aumento. Se comienzan a conocer y a perfilar los beneficios y perjuicios reales de la utilización de los ácidos grasos omega-3, y también los procesos en los que participan en el organismo para realizar sus funciones, y su método de actuación.

Hay que tener en cuenta que los ácidos grasos omega-3 tienen una importante función antiinflamatoria y de oxigenación celular, pudiendo actuar como moduladores del dolor y como agentes preventivos ante procesos oncológicos o problemas cognitivos asociados al envejecimiento. Además, también tienen efectos neuroprotectores, renoprotectores, cardioprotectores; y efectos ante enfermedades dérmicas, oculares o musculoesqueléticas.

A pesar de ello, es cierto que aún existe la necesidad de conocer en profundidad todos los procesos en los que intervienen en el organismo de los perros y los gatos, para tener una mayor certeza y poder aprovechar todos sus beneficios en la clínica diaria.

Una clara conclusión a la que he llegado a través de este trabajo bibliográfico es, sin duda, que además de que es necesario realizar más estudios para conocer los mecanismos por los que los ácidos grasos omega-3 proporcionan sus beneficios, es necesario investigar qué dosis exactas de suplementación de ácidos grasos omega-3 son adecuadas para cada patología, en qué proporciones se han de suplementar, y cuánto tiempo de tratamiento es necesario para poder observar los beneficios en los pacientes caninos y felinos, aunque ya se sabe que la duración de tratamiento ha de ser prolongada. Por último, es necesario recalcar que también sería interesante conocer su nivel de suplementación a determinadas edades o en diferentes fases fisiológicas (gestación, lactación, etc.) para preservar la salud de los perros y los gatos.

### Conclusions

*After reviewing the functions, effects on the body and possible clinical applications of omega-3 fatty acids in veterinary medicine, it can be seen the importance of keeping these nutrients in*

*mind in the workplace, as veterinary professionals, to improve quality of life of canine and feline patients suffering from different pathologies.*

*Thanks to scientific studies that have been carried out from the early 2000s to the present, knowledge about the effects of omega-3 fatty acids is increasing. The real benefits and harms of the use of omega-3 fatty acids are beginning to be known and outlined, and also the processes in which they participate in the body to perform their functions, and their method of action.*

*It must be taken into account that omega-3 fatty acids have an important anti-inflammatory and cellular oxygenation function, and can act as pain modulators and as preventive agents against oncological processes or cognitive problems associated with aging. In addition, they also have neuroprotective, renoprotective, and cardioprotective effects; and effects on dermal, ocular or musculoskeletal diseases.*

*Despite this, it is true that there is still a need to know in depth all the processes in which they intervene in the body of dogs and cats, to have greater certainty and to be able to take advantage of all their benefits in the daily clinic.*

*A clear conclusion that I have reached through this bibliographical work is, without a doubt, that in addition to the fact that it is necessary to carry out more studies to know the mechanisms by which omega-3 fatty acids provide their benefits, it is necessary to investigate what dose of omega-3 fatty acids is appropriate for each pathology, in what proportions they must be supplemented, and how long treatment time is necessary to be able to observe the benefits in canine and feline patients, although it is already known that the duration of the treatment has been prolonged. Finally, it is necessary to emphasize that it would also be interesting to know their level of supplementation at certain ages or in different physiological phases (gestation, lactation, etc.) to preserve the health of dogs and cats.*

## **6. VALORACIÓN PERSONAL**

La realización de este trabajo ha resultado ser, finalmente, una gran aportación tanto académica y profesional como personal.

En primer lugar, el hecho de poder desarrollar un tema de nutrición en profundidad me ha dado la oportunidad de ampliar mis conocimientos, y de percibirme de cómo la nutrición animal cobra una importancia destacable en la clínica de pequeños animales para poder prevenir y/o ayudar al tratamiento de muchas patologías. El uso de la nutrición como prevención de enfermedades me resulta un tema muy interesante, del que ojalá tuviéramos más información y conocimientos para mejorar la calidad de vida de los animales. Este trabajo me ha permitido

saber qué se está estudiando actualmente, y conocer las nuevas publicaciones sobre los ácidos grasos omega-3 que tanto auge están adquiriendo también en la salud humana.

En segundo lugar, me gustaría mencionar la mejora en cuanto a capacitación para realizar escritos académicos que he obtenido tras la redacción del trabajo, así como el conocimiento de múltiples recursos informáticos para leer diversas publicaciones científicas internacionales, con el objetivo de aumentar mis conocimientos en el continuo aprendizaje de la medicina veterinaria.

Por último, quiero agradecer especialmente a mi tutor, Antonio de Vega García, por sus consejos, apoyo y tiempo invertido en este trabajo al ayudarme a complementarlo y corregirlo.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

Adkins, Y., y Kelley, D. S. (2010). Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *The Journal of nutritional biochemistry*, 21(9), 781–792. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2009.12.004

Aires, D., Capdevila, N. y Segundo, M. J. (2005). Ácidos grasos esenciales. *Elsevier*, Vol. 24, Núm. 4, páginas 96-102. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-acidos-grasos-esenciales-13073447> [Consultado 27-09-2023].

Anderson, P. y Delgado, M. (2008). Endogenous anti-inflammatory neuropeptides and pro-resolving lipid mediators: a new therapeutic approach for immune disorders. *J Cell Mol. Med.* Vol. 12, 1830-47. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00387.x.

Arroyo-Lira, A. G., Rodríguez-Ramos, F., Ortiz, M. I., Castañeda-Hernández, G. y Chávez-Piña, A. E (2017). Supra-Additive Interaction of Docosahexaenoic Acid and Naproxen and Gastric Safety on the Formalin Test in Rats. *Drug Developement Research*. 78, 332–339. DOI: 10.1002/ddr.21396

Balk, E. M. y Lichtenstein, A. H. (2017). Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Summary of the 2016 Agency of Healthcare Research and Quality Evidence. *Nutrients*, 9(8), 865. DOI: 10.3390/nu9080865

Bauer, J.E., Heinemann, K.M., Lees, G.E. y Waldron, M.K. (2006) Docosahexaenoic acid accumulates in plasma of canine puppies raised on  $\alpha$ -linolenic acid-rich milk during suckling but not when fed  $\alpha$ -linolenic acid-rich diets after weaning. *J. Nutr.* 136 (7 Suppl):2087S-2089S. DOI: 10.1093/jn/136.7.2087S

- Beare-Rogers, J., Dieffenbacher, A. y Holm, J. (2001). Lexicon of lipid nutrition (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, 73(4):685-744. DOI:10.1351/pac200173040685
- Billman, G. E., Kang, J. X., y Leaf, A. (1999). Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation*, 99(18), 2452–2457. DOI: 10.1161/01.cir.99.18.2452Se
- Camuesco, D., Comalada, M., Concha, A., Nieto, A., Sierra, S., Xaus, J., Zarzuelo, A., y Gálvez, J. (2006). Intestinal anti-inflammatory activity of combined quercitrin and dietary olive oil supplemented with fish oil, rich in EPA and DHA (n-3) polyunsaturated fatty acids, in rats with DSS-induced colitis. *Clinical nutrition* 25(3), 466–476. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.12.009
- Carvajal, C. (2019). Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. *Medicina Legal de Costa Rica*, 36(1), 91-100. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/333015728> [Consultado 12-01-2024]
- Crespo, N. y Baucells, Mª. D. (1997a). Ácidos grasos esenciales en el perro (I): generalidades y mecanismo de acción. AVEPA, Vol.17, no. 3, pág. 177-184.
- Crespo, N. y Baucells, Mª. D. (1997b). Ácidos grasos esenciales en el perro (II): aplicaciones clínicas. AVEPA, Vol.17, no. 3, pág. 187-192.
- Connor, W. E. (2000). Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, 71. DOI: 10.1093/ajcn/71.1.171S
- Corivet (2021). Rigor y eficacia en la suplementación con ácidos grasos. *U-derm omega*, CORIVET, salud y bienestar animal. Disponible en: <https://corivet.com/wp-content/uploads/2017/10/catalogo.pdf> [Consultado 30-10-2023]
- Cottin, S. C., Sanders, T. A., y Hall, W. L. (2011). The differential effects of EPA and DHA on cardiovascular risk factors. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 70(2), 215–231. DOI: 10.1017/S0029665111000061
- DiNicolantonio, J. J. y O'Keefe, J. (2021). The Importance of Maintaining a Low Omega-6/Omega-3 Ratio for Reducing the Risk of Autoimmune Diseases, Asthma, and Allergies. *Missouri medicine*, 118(5), 453–459. PMID: PMC8504498
- Errafi, T. (2022). Abastecimiento sostenible de omega-3 (EPA/DHA) para perros y gatos. *Veterinary focus*, 31.3 Nutrición en la práctica clínica. Disponible en: <https://vetfocus.royalcanin.com/es/cientifico/abastecimiento-sostenible-de-omega3-epa-dha-para-perros-y-gatos> [Consultado 24-09-2023]

FEDIAF (2017). Guías Nutricionales para alimentos completos y complementarios para perros y gatos. *Federación Europea de Fabricantes de Alimentos para Mascotas*. Disponible en: <https://www.um.es/documents/14554/744854/Guias-Nutricionales-FEDIAF-es-2017.pdf/410142b0-9ad7-4752-a0a7-3b102b1dc3c0> [Consultado 3-10-2023]

Figueroa, J. D., Cordero, K., Serrano-Illan, M., Almeyda, A., Baldeosingh, K., Almaguel, F. G., Y De Leon, M. (2013). Metabolomics uncovers dietary omega-3 fatty acid-derived metabolites implicated in anti-nociceptive responses after experimental spinal cord injury. *Neuroscience*, 255, 1–18. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.09.012

Georgieva, M., Wei, Y., Dumitrascuta, M., Pertwee, R., Finnerup, N. B., y Huang, W. (2019). Fatty acid suppression of glial activation prevents central neuropathic pain after spinal cord injury. *Pain*, 160(12), 2724–2742. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001670

Grandjean, D. (2019). *Saberlo todo sobre el papel de los nutrientes para la salud de perros y gatos*. Royal Canin, Paris, pp.29-30. ISBN: 978-2-914193-06-1

González, Mª. J. (2008). Ácidos grasos poliinsaturados omega 3. *Nutrición, ámbito farmacéutico*, OFFARM, Vol.27, no. 10, pág. 88-92.

Gupta, S., Young, D., Maitra, R.K., Gupta, A., Popovic, Z.B., Yong, S.L., Mahajan, A., Wang, Q. y Sen, S. (2008). Prevention of cardiac hypertrophy and heart failure by silencing of NF- $\kappa$ B. *J Mol Biol*, 375, pp. 637-649. DOI: 10.1016/j.jmb.2007.10.006

Hallaq, H., Smith, T. W., y Leaf, A. (1992). Modulation of dihydropyridine-sensitive calcium channels in heart cells by fish oil fatty acids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(5), 1760–1764. DOI: 10.1073/pnas.89.5.1760

Heinemann, K.M. y Bauer, J.E. (2006). Docosahexaenoic acid and neurologic development in animals". *J Am Vet Med Assoc*. 228(5):700-5, 655. DOI: 10.2460/javma.228.5.700

Heinemann, K. M., Waldron, M.K., Bigley, K.E., Lees, G.E. y Bauer, J.E. (2005). Long-chain (n-3) polyunsaturated fatty acids are more efficient than  $\alpha$ -linolenic acid in improving electroretinogram responses of puppies exposed during gestation, lactation and weaning. *Journal Nutrition* 2005, 135, 1960-1966. DOI: 10.1093/jn/135.8.1960

Huang, F., Wei, H., Luo, H., Jiang, S., y Peng, J. (2011). EPA inhibits the inhibitor of  $\kappa$ B $\alpha$  (IkB $\alpha$ )/NF- $\kappa$ B/muscle RING finger 1 pathway in C2C12 myotubes in a PPAR $\gamma$ -dependent manner. *The British journal of nutrition*, 105(3), 348–356. DOI: 10.1017/S0007114510003703

Jeusette, I. y Romano, V. (2003). Nutrición del cachorro. *Research reports*. Disponible en: <https://static.affinity-petcare.com/veterinary/cdn/farfuture/CNUdF1vlHwQnDwtzjXH1BQy>

Hxxv4sSQiHyPeLi146xA/drupal-cache:ofk1g6/sites/default/files/rr\_nutricion\_del\_cachorro.pdf [Consultado 14-01-2024]

Kang, J. X., Xiao, Y. F., y Leaf, A. (1995). Free, long-chain, polyunsaturated fatty acids reduce membrane electrical excitability in neonatal rat cardiac myocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(9), 3997–4001. DOI: 10.1073/pnas.92.9.3997

Lee, J. Y., Sohn, K. H., Rhee, S. H., y Hwang, D. (2001). Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. *The Journal of biological chemistry*, 276(20), 16683–16689. DOI: 10.1074/jbc.M011695200

Lenox, C. E., y Bauer, J. E. (2013). Potential adverse effects of omega-3 Fatty acids in dogs and cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 27(2), 217–226. DOI: 10.1111/jvim.12033

Logas, D., y Kunkle, G. A. (1994). Double-blinded Crossover Study with Marine Oil Supplementation Containing High-dose Icosapentaenoic Acid for the Treatment of Canine Pruritic Skin Disease. *Veterinary dermatology*, 5(3), 99–104. DOI: 10.1111/j.1365-3164.1994.tb00020.x

Ma, D. W., Seo, J., Davidson, L. A., Callaway, E. S., Fan, Y. Y., Lupton, J. R., y Chapkin, R. S. (2004). n-3 PUFA alter caveolae lipid composition and resident protein localization in mouse colon. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 18(9), 1040–1042. DOI: 10.1096/fj.03-1430fje

Maschio, M., Zarabla, A., Maialetti, A., Marchesi, F., Giannarelli, D., Gumenyuk, S., Pisani, F., Renzi, D., Galiè, E. y Mengarelli, A. (2018). Prevention of Bortezomib-Related Peripheral Neuropathy with Docosahexaenoic Acid and  $\alpha$ -Lipoic Acid in Patients With Multiple Myeloma: Preliminary Data. *Integr Cancer Ther*. DOI: 10.1177/1534735418803758

Mehler, S. J., May, L.R., King, C., Harris, W. S. y Shah, Z (2016). A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled evaluation of the effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on the clinical signs and erythrocyte membrane polyunsaturated fatty acid concentrations in dogs with osteoarthritis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. DOI: 10.1016/j.plefa.2016.03.015

Miranda-Lara, C. A., Ortiz, M. I., Rodríguez-Ramos, F. y Chávez-Piña, A. E (2018). Synergistic interaction between docosahexaenoic acid and diclofenac on inflammation, nociception, and gastric security models in rats. *Drug Dev. Res.* 79, 239-246. DOI: 10.1002/ddr.21438

Morris, M. C., Sacks, F., y Rosner, B. (1993). Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation*, 88(2), 523–533. DOI: 10.1161/01.cir.88.2.523

Nishiyama, T., Kusakabe, M., Imanishi, I., Hisano, T., Fukamachi, T., Taguchi, N., Iyori, K., y Hsiao, Y. H. (2023). A randomised, double-blinded, controlled trial to determine the efficacy of combined therapy of oclacitinib and marine oil extract PCSO-524 in dogs with atopic dermatitis. *Veterinary dermatology*, 34(6), 523–531. DOI: 10.1111/vde.13193

Ogilvie, G. K., Fettman, M. J., Mallinckrodt, C. H., Walton, J. A., Hansen, R. A., Davenport, D. J., Gross, K. L., Richardson, K. L., Rogers, Q. y Hand, M. S. (2000). Effect of fish oil, arginine, and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma: a double-blind, randomized placebo-controlled study. PMID: 10760770

Oh, D. Y., Talukdar, S., Bae, E. J., Imamura, T., Morinaga, H., Fan, W., Li, P., Lu, W. J., Watkins, S. M., y Olefsky, J. M. (2010). GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*, 142(5), 687–698. DOI: 10.1016/j.cell.2010.07.041

Ong, K. L., Marklund, M., Huang, L., Rye, K. A., Hui, N., Pan, X. F., Rebholz, C. M., Kim, H., Steffen, L. M., van Westing, A. C., Geleijnse, J. M., Hoogeveen, E. K., Chen, Y. Y., Chien, K. L., Fretts, A. M., Lemaitre, R. N., Imamura, F., Forouhi, N. G., Wareham, N. J., Birukov, A., y Wu, J. H. (2023). Association of omega 3 polyunsaturated fatty acids with incident chronic kidney disease: pooled analysis of 19 cohorts. *BMJ (Clinical research ed.)*, 380, e072909. DOI: 10.1136/bmj-2022-072909

Pedrosa, S. y Cabezas, M. A. (2021). Ácidos Grasos Omega 3 en el tratamiento del dolor. *Centro Veterinario*, pág.26-42 DOI: 10.13140/RG.2.2.10965.96488

Pinazo-Durán, M. D., Zanón-Moreno, V., y Vinuesa-Silva, I. (2008). Implicaciones de los ácidos grasos en la salud ocular. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 83(7), 401–404. DOI: 10.4321/s0365-66912008000700002

Poynter, M. E., y Daynes, R. A. (1998). Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activation modulates cellular redox status, represses nuclear factor-kappaB signaling, and reduces inflammatory cytokine production in aging. *The Journal of biological chemistry*, 273(49), 32833–32841. DOI: 10.1074/jbc.273.49.32833

Risso, A. L. (2016). Conceptos básicos de nutrición en perros y gatos. *Revista del Colegio de Veterinarios de la Provincia de Buenos Aires*, no. 65, pág. 29-36. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/99570> [Consultado 24-09-2023]

Rosales, B. C. (2022). *Rol de los ácidos grasos omega 3 y omega 6 en perros con cáncer*. Tesis doctoral. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Escuela Profesional de Medicina Veterinaria.

Roush, J. K., Cross, A. R., Renberg, W. C., Dodd, C. E., Sixby, K. A., Fritsch, D. A., Allen, T. A., Jewell, D. E., Richardson, D. C., Leventhal, P.S. y Hahn, K.A (2010). Evaluation of the effects of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on weight bearing in dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc*. 236(1):67-73. DOI: 10.2460/javma.236.1.67

Sampath, H., y Ntambi, J. M. (2005). Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annual review of nutrition*, 25, 317–340. DOI: 10.1146/annurev.nutr.25.051804.101917

Sancho, P. J. (2001). Aspectos terapéuticos de los ácidos grasos poliinsaturados. Aplicaciones en dermatología. AVEPA, Vol.21, no. 1, pág. 18-27.

Santacruz Olías, P. (2023). *Osteoarthritis canina: fundamentos, diagnóstico y tratamientos alternativos*. Trabajo Fin de Grado. Universidad de Zaragoza.

Schmidt, S., Stahl, F., Mutz, K. O., Scheper, T., Hahn, A. y Schuchardt, J. P. (2012). Transcriptome-based identification of antioxidative gene expression after fish oil supplementation in normo- and dyslipidemic men. *Nutrition & metabolism*, 9(1), 45. DOI: 10.1186/1743-7075-9-45

Serhan, C. N., Dalli, J., Colas, R. A., Winkler, J. W., y Chiang, N. (2015). Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. *Biochimica et biophysica acta*, 1851(4), 397–413. DOI: 10.1016/j.bbalip.2014.08.006

Slee, E. L., McLennan, P. L., Owen, A. J., y Theiss, M. L. (2010). Low dietary fish-oil threshold for myocardial membrane n-3 PUFA enrichment independent of n-6 PUFA intake in rats. *Journal of lipid research*, 51(7), 1841–1848. DOI: 10.1194/jlr.M004069

Sosa, S. E. Y., Reyes-Muñoz, E., García-Jiménez, G., Martínez-Ruiz, A., Cristo-Aguirre, M. S., Adame-Pinacho, R., y Gutiérrez-Castrellón, P. (2020). Impacto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 en el embarazo y la reducción del riesgo de parto pretérmino. *Gaceta medica de Mexico*, 156(Supl 3), S37–S42. DOI: 10.24875/GMM.M20000436

Souza, R. y Norling, L. V. (2016). Implications for eicosapentaenoic acid- and docosahexaenoic acid-derived resolvins as therapeutics for arthritis. *European journal of pharmacology*, 785, 165–173. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.05.072

Suo, X., Wang, J., Wang, D., Fan, G., Zhu, M., Fan, B., Yang, X., y Li, B. (2023). DHA and EPA inhibit porcine coronavirus replication by alleviating ER stress. *Journal of virology*, 97(11), e0120923. DOI: 10.1128/jvi.01209-23

Szymanski, K. M., Wheeler, D. C., y Mucci, L. A. (2010). Fish consumption and prostate cancer risk: a review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 92(5), 1223–1233. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29530

Terano, T., Tanaka, T., Tamura, Y., Kitagawa, M., Higashi, H., Saito, Y., y Hirai, A. (1999). Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid inhibit vascular smooth muscle cell proliferation by inhibiting phosphorylation of Cdk2-cyclinE complex. *Biochemical and biophysical research communications*, 254(2), 502–506. DOI: 10.1006/bbrc.1998.9976

Torres-Guzman, A. M., Morado-Urbina, C. E., Alvarado-Vazquez, P. A., Acosta-Gonzalez, R. I., Chávez-Piña, A. E., Montiel-Ruiz, R. M., y Jimenez-Andrade, J. M. (2014). Chronic oral or intraarticular administration of docosahexaenoic acid reduces nociception and knee edema and improves functional outcomes in a mouse model of Complete Freund's Adjuvant-induced knee arthritis. *Arthritis research & therapy*, 16(2), R64. DOI: 10.1186/ar4502

Trépanier, M. O., Hopperton, K. E., Orr, S. K., y Bazinet, R. P. (2016). N-3 polyunsaturated fatty acids in animal models with neuroinflammation: An update. *European journal of pharmacology*, 785, 187–206. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.05.045

Valenzuela, R., Tapia, G., González, M., y Valenzuela, A. (2011). Ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. *Revista chilena de nutrición*, 38(3), 356-367. DOI: 10.4067/S0717-75182011000300011

Wall, R., Ross, R. P., Fitzgerald, G. F. y Stanton, C. (2010). Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutrition Reviews*. 2010 May;68(5):280-289. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2010.00287.x

Xi, S., Cohen, D., Barve, S. y Chen, L. H. (2001). Fish oil suppressed cytokines and nuclear factor-kappa B induced by murine AIDS virus infection. *Nutrition Research*; 21:865-78. DOI: 10.1016/S0271-5317(01)00290-1

Zhao, Y., Joshi-Barve, S., Barve, S. y Linda H. Chen (2004). Eicosapentaenoic Acid Prevents LPS-Induced TNF- $\alpha$  Expression by Preventing NF- $\kappa$ B Activation. *Journal of the American College of Nutrition*, 23:1, 71-78, DOI: 10.1080/07315724.2004.10719345

## 8. ANEXOS

**8.1. Anexo I.** Necesidades (g/100 g de materia seca) de grasa, ácido araquidónico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido dodecahexaenoico (DHA) recomendados para perros con ingestas diarias de 95 o 110 kcal de energía metabolizable/kg<sup>0,75</sup>. Fuente: elaboración propia adaptadas a partir de “Guías Nutricionales para alimentos completos y complementarios para perros y gatos” (FEDIAF, 2017).

	Nutrientes				Grasa	ALA	EPA + DHA
	UNIDAD				g	g	g
PERROS	Niveles de nutrientes recomendados para perros: unidades por 100g de materia seca (MS)	Mínimo recomendado	Adulto basado en REM <sup>1</sup> de	95 kcal/kg <sup>0,75</sup>	5,5	-	-
				110 kcal/kg <sup>0,75</sup>	5,5	-	-
			Etapa inicial de crecimiento (< 14 semanas) y Reproducción		8,5	0,08	0,05
			Etapa posterior de crecimiento (≥ 14 semanas)		8,5	0,08	0,05
	Niveles de nutrientes recomendados para perros: unidades por 1000kcal de energía metabolizable (EM)	Mínimo recomendado	Adulto basado en REM de	95 kcal/kg <sup>0,75</sup>	13,75	-	-
				110 kcal/kg <sup>0,75</sup>	13,75	-	-
			Etapa inicial de crecimiento (< 14 semanas) y Reproducción		21,25	0,2	0,13
			Etapa posterior de crecimiento (≥ 14 semanas)		21,25	0,2	0,13
	Niveles de nutrientes recomendados para perros: unidades por MJ de energía metabolizable (EM)	Mínimo recomendado	Adulto basado en REM de	95 kcal/kg <sup>0,75</sup>	3,29	-	-
				110 kcal/kg <sup>0,75</sup>	3,29	-	-
			Etapa inicial de crecimiento (< 14 semanas) y Reproducción		5,08	0,05	0,03
			Etapa posterior de crecimiento (≥ 14 semanas)		5,08	0,05	0,03

<sup>1</sup>Requerimientos de Energía Metabolizable. La presencia de un guión (-) en algún recuadro de la tabla indica que no hay recomendación establecida.

**8.2. Anexo II.** Necesidades (g/100 g de materia seca) de grasa, ácido araquidónico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido dodecahexaenoico (DHA) recomendados para gatos con ingestas diarias de 75 o 100 kcal de energía metabolizable/kg<sup>0,75</sup>. Fuente: elaboración propia adaptadas a partir de “Guías Nutricionales para alimentos completos y complementarios para perros y gatos” (FEDIAF, 2017).

	Nutrientes				Grasa	ALA	EPA + DHA
	UNIDAD				g	g	g
GATOS	Niveles de nutrientes recomendados para gatos: unidades por 100g de materia seca (MS)	Mínimo recomendado	Adulto basado en REM <sup>1</sup> de	75 kcal/kg <sup>0,67</sup>	9	-	-
				100 kcal/kg <sup>0,67</sup>	9	-	-
			Crecimiento y reproducción		9	0,02	0,01
	Niveles de nutrientes recomendados para gatos: unidades por 1000kcal de energía metabolizable (EM)	Mínimo recomendado	Adulto basado en REM de	75 kcal/kg <sup>0,67</sup>	22,5	-	-
				100 kcal/kg <sup>0,67</sup>	22,5	-	-
			Crecimiento y reproducción		22,5	0,05	0,03
	Niveles de nutrientes recomendados para gatos: unidades por MJ de energía metabolizable (EM)	Mínimo recomendado	Adulto basado en REM de	75 kcal/kg <sup>0,67</sup>	5,38	-	-
				100 kcal/kg <sup>0,67</sup>	5,38	-	-
			Crecimiento y reproducción		5,38	0,01	0,01

<sup>1</sup>Requerimientos de Energía Metabolizable. La presencia de un guión (-) en algún recuadro de la tabla indica que no hay recomendación establecida.