

¿QUE TAN ESENCIALES SON LOS ACIDOS GRASOS ESENCIALES?¹

Ralph T. Holman

The Hormel Institute, Universidad de Minnesota
Austin, Minnesota 55912, E. U. A.

RESUMEN

El presente trabajo analiza los síntomas de deficiencia de ácidos grasos esenciales, tanto los inducidos en animales de experimentación como aquéllos que, por varias razones, pueden ocurrir en la población humana.

En su primera parte, el artículo describe las relaciones que existen o que se pueden inducir entre los ácidos linoleico, linolénico y araquidónico, y cómo éstos afectan las respuestas fisiológicas de los animales experimentales. Asimismo, describe los efectos de niveles de dosis graduales de ácido linoleico y su uso para establecer requerimientos cuantitativos para los ácidos grasos esenciales en base a parámetros bioquímicos. También proporciona información acerca del efecto de los ácidos grasos no esenciales de la dieta sobre el metabolismo de los ácidos grasos esenciales.

La segunda parte del artículo se refiere al significado de los ácidos grasos esenciales en la nutrición humana. A pesar de que se dispone de cierta información al respecto, se sugiere la necesidad de estudiar el problema con

Manuscrito recibido: 27-11-78.

1 Traducción de la Conferencia Plenaria presentada por el Dr. Holman ante la Sociedad Americana de Químicos en Aceites (American Oil Chemists Society), el 16 de mayo de 1978, St. Louis, Mo., E. U. A., con motivo del honor que se le confiriera al otorgársele el "Premio en Química de Lípidos, 1978".

mayor profundidad. Se presentan datos sobre la composición de ácidos grasos de lípidos séricos humanos, que pueden servir para comparar casos con sospecha de deficiencia de ácidos grasos esenciales. El autor indica que existen varios factores en la alimentación del hombre que bien pueden inducir deficiencias de los AGE o que estén en una situación marginal en cuanto a satisfacer las necesidades de esos nutrientes.

Esta mañana, en la junta del Comité de Publicaciones, me preguntaron cuál sería mi sermón el día de hoy. Hasta ese momento no había yo pensado que mi conferencia fuese un sermón, pero bien podría haberlo sido. Parafraseando una canción escrita al estilo de Texas, donde una vez viví: "Hermanos y hermanas, éste es el sermón que están por recibir sobre colas de ratas, piel escamosa y lípidos de la sangre". Pero, hablando en serio, la historia que les voy a contar depende de factores que generalmente se abordan en sermones. El texto para hoy bien podría ser: "Eduque a un niño en el camino que debe seguir para que, de adulto, no se desvíe del mismo". Quiero indicar cómo en mi trayectoria podría aplicar este texto.

Cualquier logro que conduzca a un honor como el que hoy recibo aquí, no puede obtenerse por sí solo. Debe contarse con considerable apoyo externo, por lo que, en primer lugar, quiero expresar mi gratitud a la Divina Providencia por su guía en el progreso que he logrado en este peregrinaje. Fue absolutamente necesario, por ejemplo, que la Providencia seleccionara para mí los padres adecuados. Les estoy agradecido por haberme enseñado y demostrado una filosofía de la vida susceptible de imitar. Se han sacrificado por mí, han estimulado mi educación, y me iniciaron en el camino.

También debe tenerse la compañera de hogar ideal. Mi esposa, Karla, ha mantenido una acogedora atmósfera hogareña para nuestra familia durante más de 35 años y me ha estimulado constantemente en mi trabajo creativo. Con ella es posible vivir una vida de aventuras, por lo que cualquier honor que se nos otorgue, lo compartimos en igual proporción.

Debemos también seleccionar nuestro profesor con sabiduría. Fue el Profesor George Burr quien me dio la inspiración para trabajar en el campo de los lípidos, allá por el año de 1941. Me estimuló para investigar más de un solo proyecto a la vez, siempre recibí de él acertado consejo, y me abrió los ojos a la oportunidad.

El Premio de Química en Lípidos se nos otorga este año por

nuestros estudios referentes a los requerimientos estructurales y cuantitativos de los ácidos grasos esenciales. Este trabajo no podría haberse terminado sin ese conglomerado de participantes, mis colegas a través del curso de los últimos 30 años.

Aquéllos que más han contribuido a la medición del requerimiento y al estudio de relaciones cuantitativas, se señalan seguidamente. Ellos son:

<i>Carl Widmer</i>	<i>1948-50</i>	<i>Joseph J. Rahm</i>	<i>1960-64</i>
<i>Herbert Hayes</i>	<i>1952-72</i>	<i>Hilda F. Wiese</i>	<i>1963-64</i>
<i>Eldon G. Hill</i>	<i>1953-hoy</i>	<i>Baldwant Abbiwalia</i>	<i>1963-65</i>
<i>James J. Peifer</i>	<i>1954-56</i>	<i>Cecelia Pudellkewicz</i>	<i>1964-67</i>
<i>Eric Aaes-Jørgensen</i>	<i>1956-58</i>	<i>Kirsten Christiansen</i>	<i>1966-68</i>
<i>William O. Caster</i>	<i>1960-70</i>	<i>Ives Marcel</i>	<i>1966-69</i>
<i>Hans Morbauer</i>	<i>1960-62</i>	<i>John R. Paulsrud</i>	<i>1968-70</i>
	<i>1965-67</i>	<i>Susan Johnson</i>	<i>1973-hoy</i>

Otro factor necesario para alcanzar el logro final es el propósito del trabajo. Mi programa ha sido estudiar los ácidos grasos esenciales con miras a aprender qué es lo que los hace esenciales, y estimar qué tanto los requieren los animales y el hombre.

Para lograr un programa de investigación también se necesita un lugar, un medio ambiente que permita el desarrollo de ideas y el encuentro de soluciones. Estoy agradecido al Instituto Hormel y a sus fundadores, quienes proporcionaron una atmósfera académica que permite el desarrollo de investigaciones académicas eruditas como la que resumiré para ustedes a continuación. Este recuento mostrará cómo los estudios fundamentales conducen a resultados de orden muy práctico. El presente trabajo únicamente pudo haberse realizado en una atmósfera de libertad.

Me considero sumamente afortunado ya que casi todas las condiciones necesarias para obtener un resultado exitoso fueron óptimas. Por estas muchas condiciones, no sujetas a mi control, no puedo asumir ningún crédito, y el honor que hoy se me otorga debe ser compartido por las numerosas personas que prepararon el camino para mí, y por todos aquéllos que me ayudaron a lo largo de su recorrido.

En 1929, Burr y Burr (1) describieron un síndrome de deficiencia inducido en ratas alimentadas con una dieta libre de grasa. Los signos de la deficiencia incluían piel escamosa (Figura 1), necrosis de la cola, crecimiento disminuido, degeneración de los

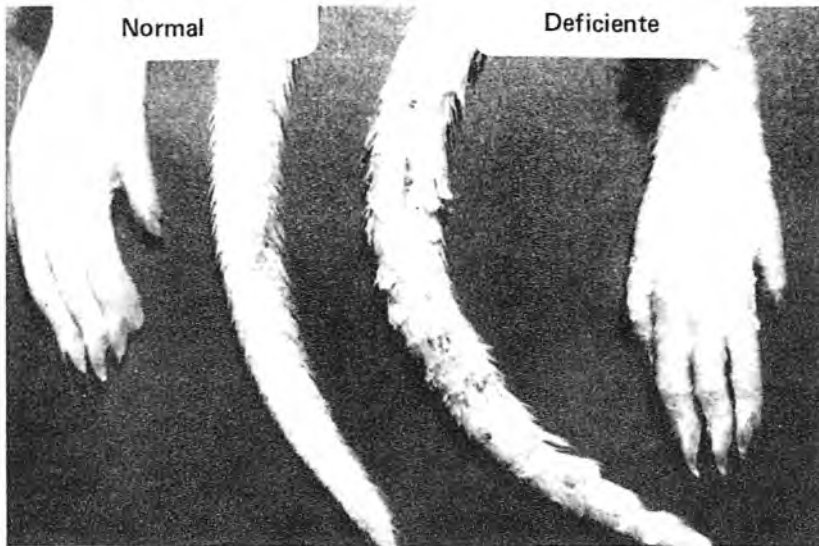


FIGURA 1

Piel escamosa y necrosis de la cola, en ratas alimentadas con dietas sin grasa

riñones, e imposibilidad de reproducirse. Se encontró que el origen del síndrome radicaba en la deficiencia de solo un ácido graso en la dieta, y los Burr encontraron que este ácido era el ácido linoleico (2). En la Figura 2 se presentan varios de los síntomas en forma de diagrama. La tasa de crecimiento normal, representada por la línea punteada, contrasta con la tasa de crecimiento disminuida de animales a los que se les suministró una dieta deficiente en ácidos grasos esenciales. Según se muestra en la Figura 1, después de unos cuantos meses de alimentación con una dieta libre de grasa, comienza a aparecer la condición escamosa de la piel, cuya magnitud aumenta durante algunos meses, y en otras ocasiones disminuye en cierto grado en animales viejos. La necrosis de la cola aparece más tardíamente que los signos de la piel. Normalmente, el pigmento café-amarillo decrece en la primera etapa de la deficiencia, y la piel de una rata deficiente adquiere un color blanco azulado. El consumo calórico aumenta tempranamente en presencia de la deficiencia hasta alcanzar aproximada-

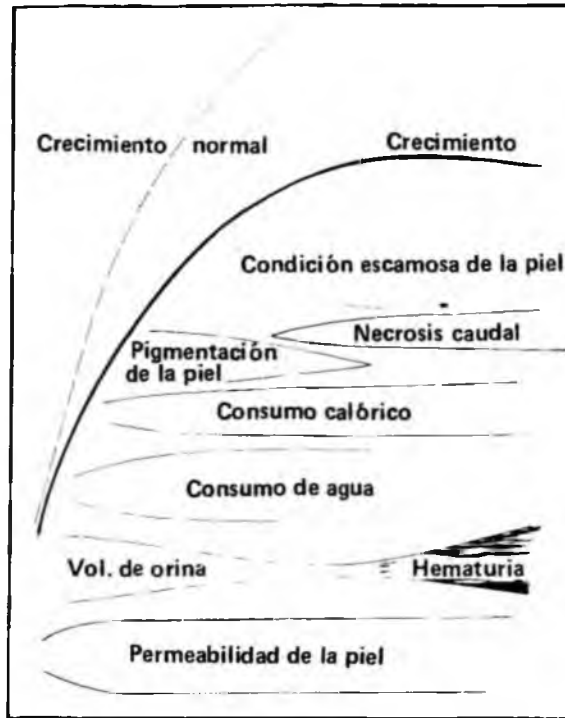


FIGURA 2

Síntomas de deficiencia de ácidos grasos esenciales en la rata
(un año de edad)

mente el doble de la ingesta normal. El consumo de agua también se incrementa dramáticamente, pero el volumen de la orina disminuye. Se ha demostrado que la permeabilidad de la piel al agua aumenta considerablemente, por lo que el animal consume más agua y alimento para restaurar la pérdida de agua y compensar la pérdida de calor debido a la evaporación. Muchas otras anomalías morfológicas y fisiológicas también son inducidas por la deficiencia de ácidos grasos esenciales (AGE), las cuales han sido sujetas a revisión (3).

El último trabajo sobre ácidos grasos esenciales que George Burr y su grupo de estudiantes completaron en la Universidad de Minnesota versó sobre la composición de ácidos grasos de lípidos

en tejidos vitales de ratas alimentadas con una dieta deficiente en grasa, comparada con la de ratas que recibieron aceite de maíz o aceite de pescado (4). En las ratas que recibían la dieta deficiente en grasa, los lípidos de los tejidos acusaron un mayor contenido de ácidos trienoicos medidos por isomerización alcalina, constatándose un descenso de los ácidos tetraenoico, pentaenoico y hexaenoico. En las ratas alimentadas con aceite de maíz, los lípidos de los tejidos mostraron una cantidad normal de ácido tetraenoico, y en las que recibieron aceite de pescado, los lípidos de los tejidos acusaron abundancia de ácidos pentaenoico y hexaenoico. Cuando comencé a trabajar independientemente en el campo de los ácidos grasos esenciales en la Universidad A & M de Texas, decidí que el camino para describir con mayor precisión este interesante fenómeno sería administrar individualmente ácidos grasos purificados, y medir sus efectos sobre la composición de los ácidos grasos en los lípidos tisulares. Esta tarea fue emprendida por Carl Widmer, mi primer estudiante graduado (5). Los resultados cruciales de ese experimento se muestran en la Figura 3. Al suministrar ácido linoleico, encontramos que éste estimulaba la cantidad de ácido tetraenoico en los lípidos de los tejidos, pero que no aumentaba ni los ácidos pentaenoicos ni los hexaenoicos. La importancia de esta observación radica en el hecho de que el ácido linoleico es el precursor del ácido araquidónico. El ácido esteárico totalmente saturado y el ácido oleico monoinsaturado no tuvieron ningún efecto significativo sobre el contenido de los ácidos tetraenoico, pentaenoico o hexaenoico en los lípidos tisulares. Sin embargo, cuando suministramos ácido linolénico, encontramos incrementos de ácido hexaenoico que no eran inducidos por ningún otro ácido graso de la dieta. Nuestro aporte a los conocimientos del metabolismo de los ácidos poliinsaturados — en aquel entonces bastante deficientes — estribó en que el ácido linoleico es el precursor del ácido de seis enlaces dobles.

Un poco más tarde, en el trabajo realizado por Mohrhauer en nuestro laboratorio en el Instituto Hormel, estudiamos los efectos cuantificados de niveles dietarios de dosis graduadas de ácidos linoleico, linolénico y araquidónico sobre la composición de ácidos grasos de los lípidos del hígado (6), del corazón (7) y de otros tejidos. Encontramos que el ácido linoleico estimulaba mucho más el crecimiento que el ácido linolénico, y que el araquidonato, el ácido de cuatro enlaces dobles, estimulaba el crecimiento en mayor grado (Figura 4). Al estudiar su efecto sobre los síntomas dermatológicos y la condición escamosa de la piel y cola, nuestro hallaz-

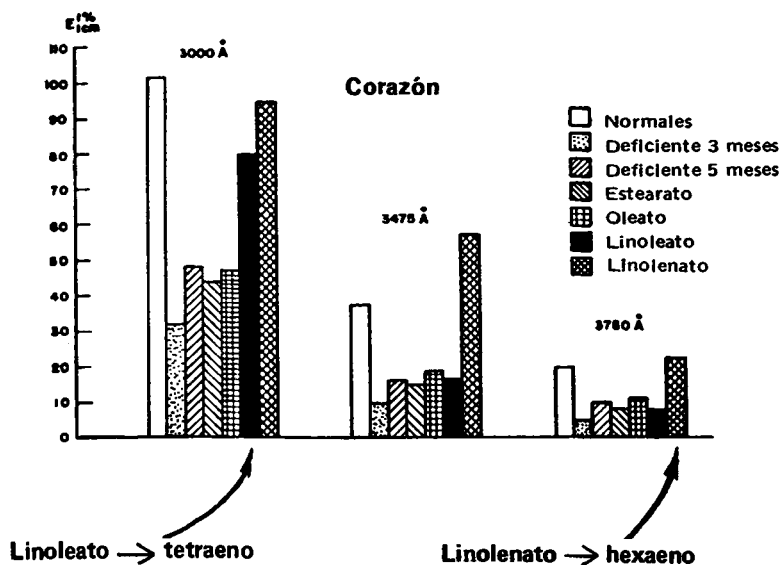


FIGURA 3

Composición de ácidos grasos en tejido adiposo de ratas alimentadas con ácidos grasos individuales

fue un fenómeno similar. El ácido araquidónico eliminaba los síntomas dérmicos con una ingesta dietética mucho menor que el linoleato (Figura 5). El araquidonato reveló ser de dos a seis veces más efectivo que el linoleato, pero el ácido linolénico en realidad nunca alivió del todo los síntomas de la piel, ni siquiera a mayores niveles de ingesta. Esto confirmó, de una manera cuantificada, lo que ya se había sospechado desde hacía algún tiempo, es decir, que el ácido linolénico no es totalmente efectivo como ácido graso esencial.

El estudio de los efectos de niveles de dosis graduales de ácido linoleico condujo al establecimiento de requerimientos cuantitativos para ácidos grasos esenciales en base a parámetros bioquímicos. En un estudio nutricional que involucró varios tipos de grasa dietaria y diversos niveles de ingesta de grasa, habíamos encontrado que la razón de trieno a tetraeno disminuía dramáticamente al aumentarse el contenido dietético del ácido linoleico. La Figura 6 muestra que la razón de trieno a tetraeno permaneció

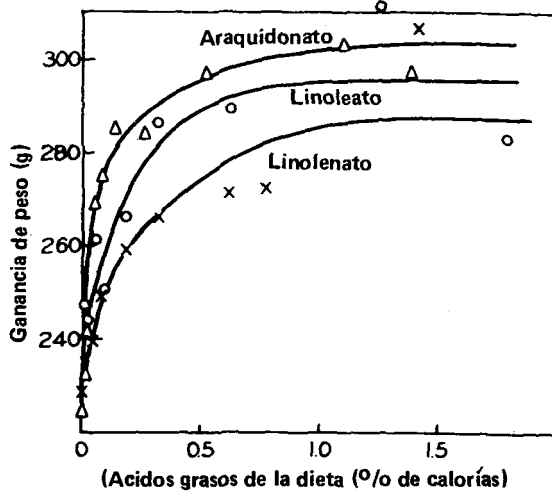


FIGURA 4
Dosis de AGE y ganancia de peso

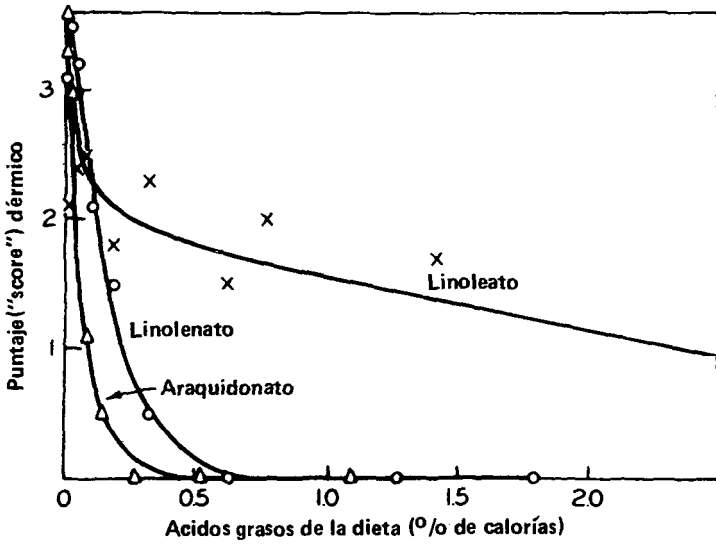


FIGURA 5
Dosis de AGE y dermatitis

baja (normal) a ingestas de ácido linoleico mayores de 10% de las calorías, aproximadamente, pero que a ingestas menores ascendió ostensiblemente. Una razón de 0.4 o menos se consideró como normal, y cualquier valor por encima de este nivel, como anormal. Cuando Mohrhauer y yo investigábamos los efectos individuales de diferentes niveles de ácidos grasos esenciales puros, utilizando el análisis por cromatografía de gas, de reciente disponibilidad, encontramos que el ácido de 20 carbonos con tres enlaces dobles (20:3 ω 9), que fue la sustancia medida como trieno por isomerización alcalina, disminuía a medida que agregábamos más ácido linoleico a la dieta (Figura 7). Simultáneamente, el ácido araquidónico (20:4 ω 6) formado del ácido linoleico, ascendió marcadamente. La nueva razón (20:3 ω 9/20:4 ω 6) podía ya ser utilizada de la misma manera que la antigua razón de trieno a tetraeno para establecer los requerimientos de ácidos grasos esenciales, sistema que tiene la ventaja de una mayor precisión.

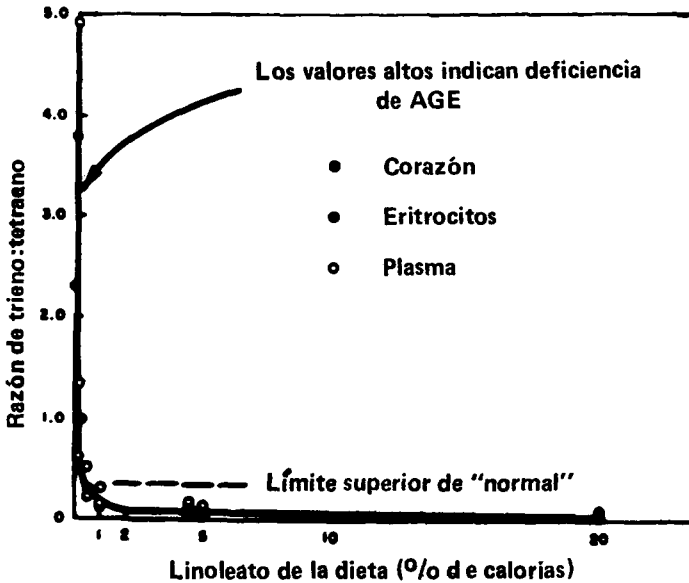


FIGURA 6

Prueba para determinar el estado de AGE en tejidos

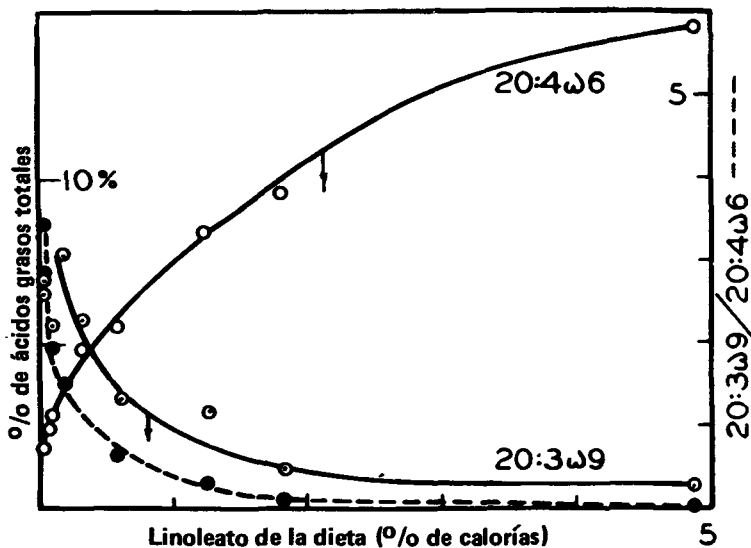


FIGURA 7

Lípidos totales en el hígado de ratas macho

Se puede considerar como normal y adecuado un 70% del cambio máximo factible de lograr en una medición bioquímica (9). En el estudio que se muestra en la Figura 7, este grado de cambio se logró suministrando un nivel ligeramente por encima de 2% de calorías de linoleato para la síntesis de 20:4 ω 6, con un poco menos de 1% de calorías de linoleato para la supresión de 20:3 ω 9. Las flechas indican estos valores. Este hallazgo sugirió que aproximadamente 1 % de las calorías de la dieta en forma de linoleato satisface el requerimiento de ácidos grasos esenciales. Este tipo de datos también proporciona expresiones matemáticas para calcular la ingesta de linoleato que una persona haya podido tener en una época reciente (10). Cuando el logaritmo del total de ácidos ω 6 en los lípidos tisulares (todos los ácidos formados del ácido graso esencial — el ácido linoleico —) se grafica contra el logaritmo de linoleato suministrado en la dieta, se obtiene una línea recta (Figura 8). Esta es tal vez la mejor estimación de la ingesta de ácido linoleico de un individuo. Otro cálculo que relaciona la ingesta dietética de linoleato a la suma de ácidos dienoico + tetraenoico — trienoico en los lípidos tisulares ha sido derivado

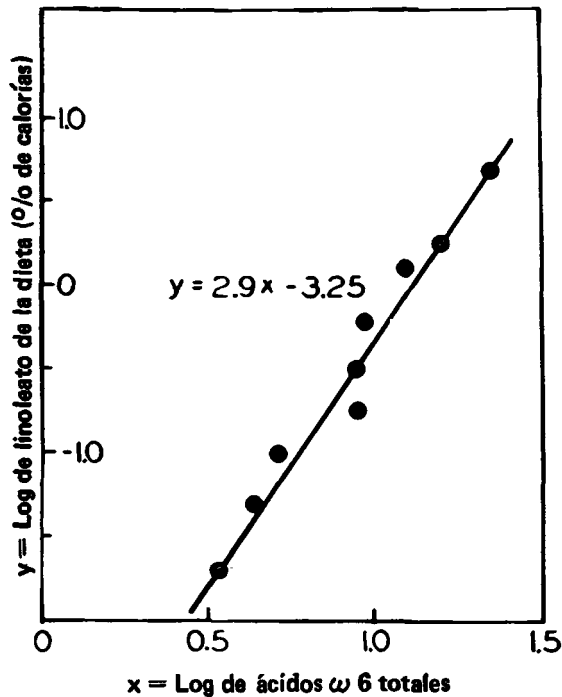


FIGURA 8

Total de lípidos en el hígado de ratas macho

para niños (11) y hombres adultos (12), permitiendo obtener una estimación de la ingesta humana de los ácidos grasos esenciales a partir del análisis del suero sanguíneo.

Los efectos de los ácidos grasos no esenciales de la dieta sobre el metabolismo de los ácidos grasos esenciales, también han sido tema de estudio. Según indica la Figura 9, a medida que se aumenta el contenido de grasa saturada en la dieta, la eficiencia de calorías y la ganancia de peso disminuyen, mientras que la razón de trieno a tetraeno asciende (13). Esto es particularmente cierto a bajos niveles de ácido linoleico, lo que sugiere que las altas proporciones de grasa saturada en la dieta aumentan el requerimiento orgánico de ácidos grasos esenciales. Este tipo de estudio también se llevó a cabo con ácidos monoenoicos, llegándose a la misma conclusión (14). Como se observa en la Figura 10, al mantener

constante el linoleato de la dieta, el incremento del linolenato dietario reprime la cantidad de productos metabólicos que normalmente se forman a partir del ácido linoleico, en el corazón, cerebro e hígado (15). Se determinó, asimismo, que el ácido linoleico de la dieta reprime el metabolismo del ácido linolénico dietario (16). Este hallazgo indica que entre los ácidos de la familia del ácido linoleico y aquéllas de la familia del ácido linolénico, existe considerable interacción competitiva. El estudio de este fenómeno en sistemas subcelulares con reacciones que conducen al alargamiento de la cadena, confirmó que, efectivamente, el ácido linolénico reprime

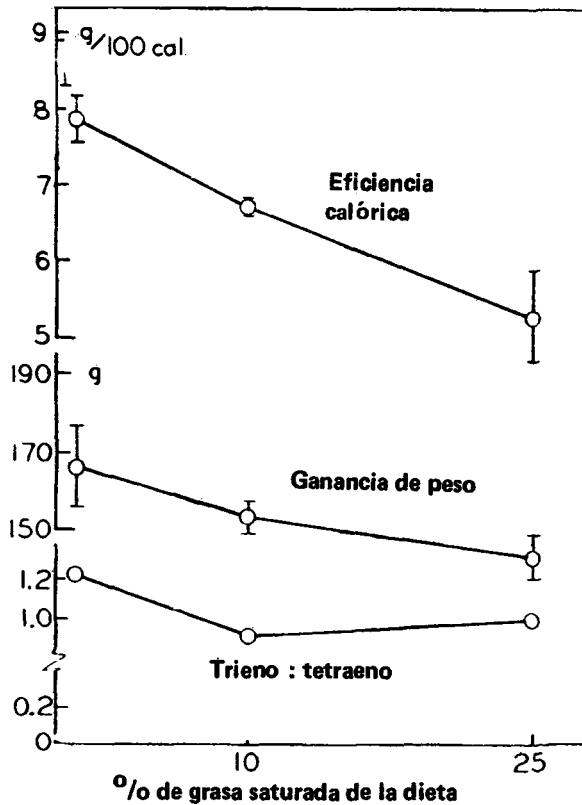


FIGURA 9

Efecto del porcentaje de grasa saturada en la dieta sobre la eficiencia calórica, ganancia de peso y razón de trieno a tetraeno

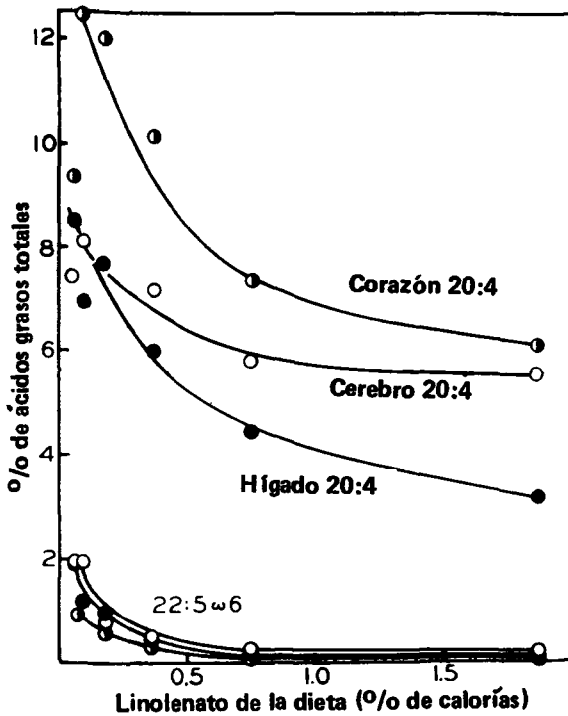


FIGURA 10

Competencia entre el linoleato y el linolenato

me el metabolismo del ácido linoleico dietario (17). Otro grupo de investigadores demostró un efecto similar en el caso de la desaturación (18). Estos estudios hechos a nivel de enzimas, condujeron a estudios cuantitativos orientados a delinear el camino preferido del metabolismo de linoleato a araquidonato (19).

A continuación, me gustaría adentrarme un tanto en el significado que los ácidos grasos esenciales pueden tener en la nutrición humana. En esta área, el Dr. Arild Hansen, pediatra cuyo adiestramiento estuvo bajo la dirección del Profesor Burr, realizó las observaciones iniciales sobre la deficiencia de ácidos grasos esenciales en niños, en la Escuela de Medicina de la Universidad de Minnesota. La Figura 11 muestra, como ejemplo, un paciente que llegó a su clínica con eczema difícil de controlar. El niño fue sometido a una dieta que contenía 28% de calorías, en forma de



FIGURA 11

Eczema en un niño con deficiencia de AGE

manteca, y al cabo de unas cuantas semanas la dermatitis desapareció. Mientras se encontraba en la Escuela de Medicina de la Universidad de Texas, el Dr. Hansen hizo un estudio de cinco fórmulas para alimentación infantil, todas ellas de diferente preparación y encontró que variaban en forma bastante drástica en cuanto a su contenido de ácidos grasos esenciales. En ese entonces era práctica común alimentar a los niños con una fórmula preparada a base de leche descremada, endulzada con sacarosa, y Hansen observó que los niños bajo ese régimen dietético a menudo presentaban eczemas (20). La Figura 12 corresponde a un caso de eczema producido por la dieta de leche descremada y sacarosa, la que contiene muy pocos ácidos grasos esenciales. Al administrar al niño linoleato preparado en nuestro laboratorio, la dermatitis se curó. Los datos del estudio de Hansen, que incluía más de 400 niños, fueron de nuevo calculados de acuerdo con las relaciones deducidas de nuestras experiencias con ratas. Al graficar la relación de trieno a

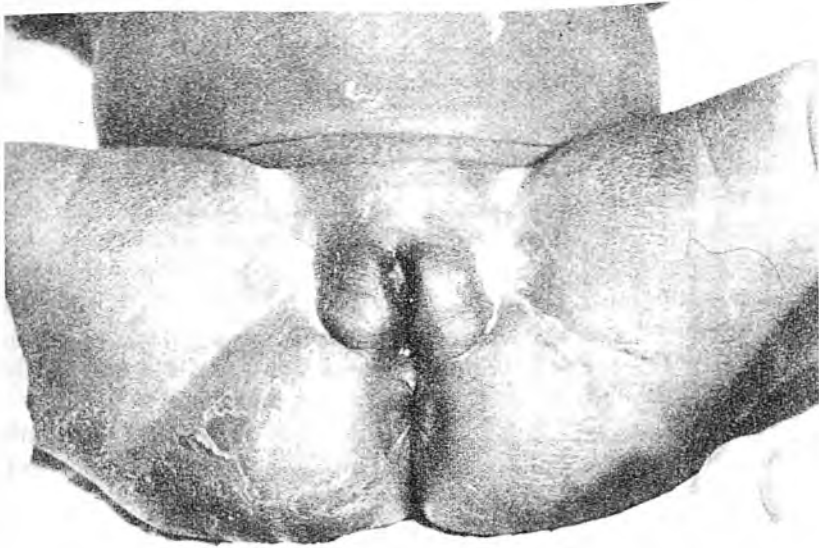


FIGURA 12

Caso de eczema producido por dieta de bajo contenido en AGE

tetraeno contra la cantidad de ácidos grasos esenciales recibida por los niños en su dieta, obtuvimos la misma curva con la interrupción en el mismo lugar en que habíamos encontrado que ocurría en las ratas (11). Este hallazgo sugiere que el requerimiento mínimo de ácidos grasos esenciales en niños es del orden del 1^o/o de las calorías (véase Figura 13). En la muy reciente reunión de consulta de OMS/FAO sobre las grasas en la dieta humana, se acordó establecer el requerimiento humano al nivel de 3^o/o de las calorías, a fin de asegurar el crecimiento del niño y, a la vez, suplir la lactancia (21).

En 1969, en una consulta con el Dr. Whitten, de Detroit, encontramos el caso de un niño con franca deficiencia de ácidos grasos esenciales (22). El niño había experimentado un vólvulo el primer día de vida, lo que causó la muerte del intestino por estrangulación de su irrigación sanguínea. La cirugía exploratoria practicada al segundo día de vida reveló la condición; se extirpó el intestino necrosado, y se anastomosó el duodeno al colon, casi

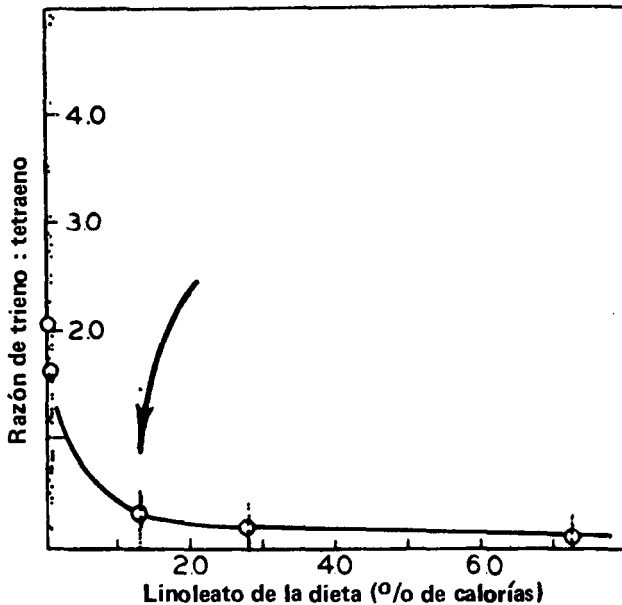


FIGURA 13

Requerimiento mínimo de AGE (niños de 2 a 4 meses)

sin dejar nada del intestino absorbente. Luego se mantuvo al niño con una preparación intravenosa libre de grasa, y después de tres meses había desarrollado la dermatitis escamosa generalizada que se muestra en la Figura 14. Los análisis de lípidos en el suero, realizados en serie desde los inicios de esta enfermedad deficitaria, revelaron un ascenso dramático de la razón $20:3 \omega 9/20:4 \omega 6$. Fue este caso el que impulsó la ejecución de un nuevo estudio en varios niños de la misma clínica que habían experimentado una malfunción del intestino, llamada "falla de impulso" dado que no se ha llegado a comprender del todo su causa.

Se les suministró temporalmente alimentación intravenosa a fin de mantenerlos con vida hasta que la función intestinal pudiera desarrollarse. Estos niños mostraron cambios en los patrones séricos de ácidos grasos, indicativos de que estaban desarrollando una deficiencia de ácidos grasos esenciales mientras recibían alimento intravenoso, pero cuando ya se les pudo alimentar oralmente, todos se recuperaron. Estos estudios indicaron también que la

alimentación intravenosa libre de grasa induce una deficiencia de ácidos grasos esenciales en los seres humanos, y que dicha deficiencia es reversible al instaurarse la alimentación normal (Figura 15).

Este fenómeno no se limita a los niños. La Figura 16 muestra el caso de una mujer de 78 años de edad que había experimentado un infarto mesentérico; se sometió a la eliminación quirúrgica total del intestino delgado y en el término de seis semanas desarrolló una piel escamosa (23). En consecuencia, se hizo un análisis de ácidos grasos fosfolipídicos en el suero, encontrándose que la razón de $20:3\omega 9/20:4\omega 6$ era de 0.6. En ese entonces no consideramos que este valor fuese tan alarmante comparado con el de 0.4, que era el límite superior de normalidad aceptado.

Cierto tiempo después tuvimos la oportunidad de efectuar estudios similares en una mujer que se había mantenido con alimentación intravenosa libre de grasa, pero a quien seguidamente

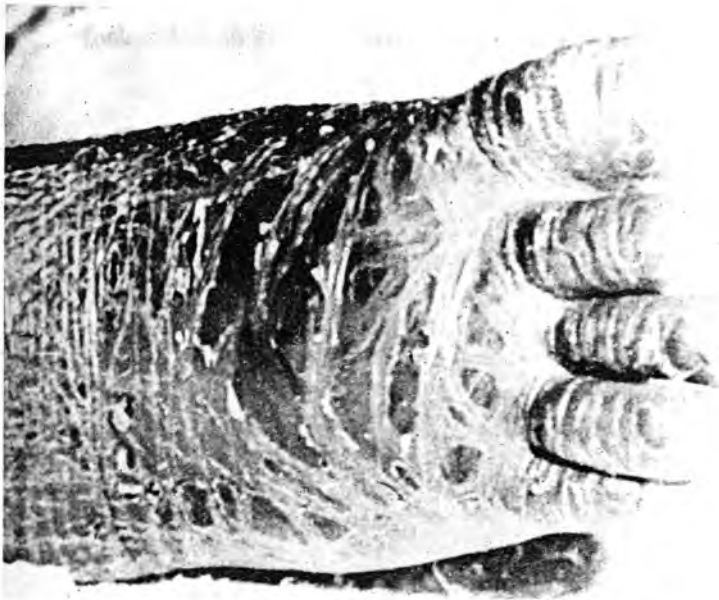


FIGURA 14

Dermatitis escamosa generalizada

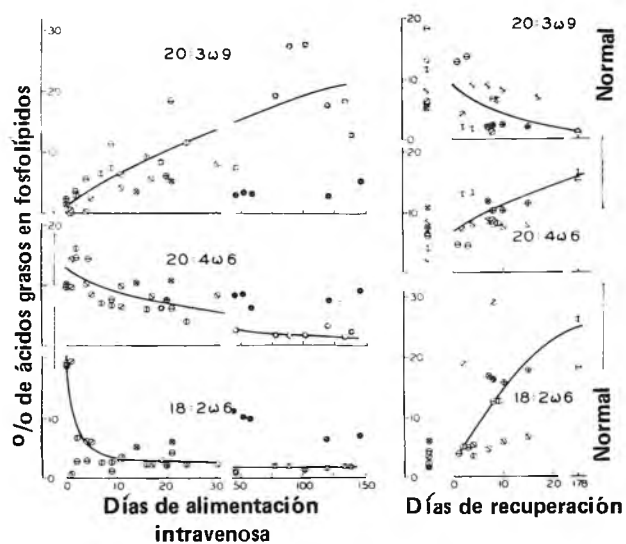


FIGURA 15

Alimentación intravenosa y niveles de AGE de fosfolípidos



FIGURA 16

Caso de dermatitis escamosa en una mujer de 78 años de edad

se le administró una emulsión intravenosa que contenía ácidos grasos esenciales (24). En el transcurso de su recuperación de la deficiencia, pudimos seguir los cambios en los lípidos séricos. Los metabolitos totales del ácido linoleico aumentaron al rango normal (Figura 17). Se notó cierta variación cíclica, tal vez relacionada con el ciclo menstrual. En este estudio, la razón de $20:3\omega 9/20:4\omega 6$, que comenzó cerca de 0.5, descendió a un valor muy bajo cercano a 0.1. La emulsión de grasa intravenosa había corregido la deficiencia en ácidos grasos esenciales.

Caldwell, Johnson y Othersen estudiaron un niño sometido repetidamente a cirugía correctiva de su intestino durante las primeras semanas de vida, quien se mantuvo con alimentación intravenosa libre de grasa (25). Después de la última intervención quirúrgica, las heridas no cicatrizaron (Figura 18) sino hasta después de suministrarle infusiones de una emulsión intravenosa de grasa que contenía ácidos grasos esenciales. Estos últimos son requeridos para la síntesis de tejido normal, y su deficiencia

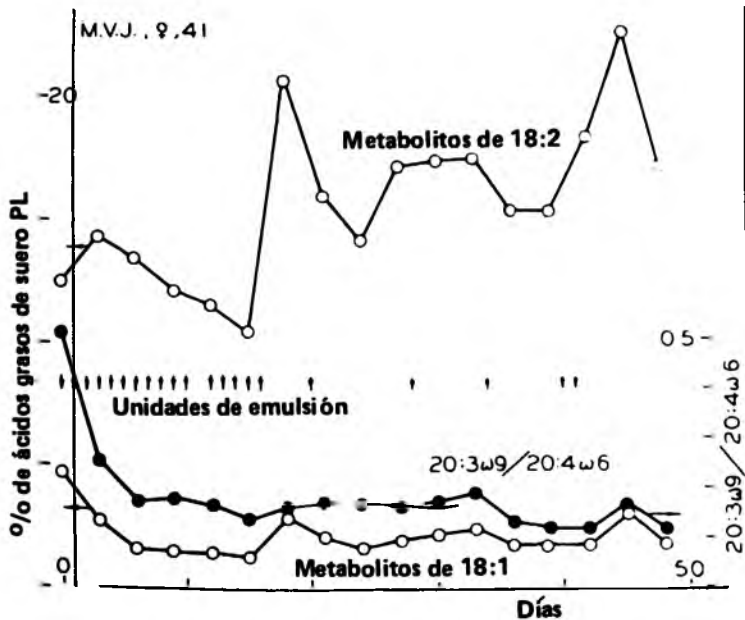


FIGURA 17

Metabolitos totales del ácido linoleico en suero



FIGURA 18

Falta de cicatrización de heridas por deficiencia de AGE

impide la cicatrización de heridas porque para la síntesis de lípidos de tejidos normales se necesita de ácidos poliinsaturados.

Según se ha notificado, la aplicación de un aceite que contiene ácidos grasos esenciales a la piel de adultos con deficiencia de AGE, es efectiva para contrarrestar esa deficiencia (26). Algunos de mis colegas en los Hospitales de la Universidad de Minnesota, trataron de confirmar este hallazgo en niños, pero no tuvieron éxito. Uno de sus pacientes tratados con la aplicación de aceite en la piel, se muestra en la Figura 19. A este niño se le administró aceite de semilla de girasol por vía cutánea, pero según mediciones por análisis de lípidos séricos, no curó la deficiencia ni alivió la dermatitis (27). Bien puede ser que el requerimiento de AGE para el crecimiento rápido de un infante sea demasiado como para satisfacerse con una cantidad a ser absorbida a través de la piel.

En años recientes, nuestro laboratorio ha compilado algunos valores sobre la composición de ácidos grasos de los lípidos séricos humanos, los que podrían servir para comparar casos en que se



FIGURA 19

Paciente tratado con emulsión de AGE

sospeche deficiencia de ácidos grasos esenciales. Se analizaron las muestras de suero disponibles después de llevar a cabo los procedimientos diagnósticos en nuestro hospital local, y se excluyeron del estudio aquellos pacientes que se sabía eran casos metabólicos. Se separaron los lípidos del suero y se midieron las composiciones de ácidos grasos. Las razones de $20:3\omega 9/20:4\omega 6$ en los fosfolípidos séricos se muestran en la Figura 20 (28). Nótese que ninguna persona tuvo una razón tan alta como es la de 0.4. La razón promedio fue de 0.1 aproximadamente, con una desviación estándar de 0.1. Así, el límite superior de normalidad debería ser del orden de 0.2. A la luz de esta observación, puede afirmarse que dos fueron los casos auténticamente deficientes en AGE: la mujer de 78 años que acusó una razón de 0.6, y la mujer de 41 años cuya razón fue de 0.5 al iniciarse la administración endovenosa de la emulsión de grasa.

En años recientes hemos desarrollado programas de computadora que ayuden en el diagnóstico de deficiencia de ácidos grasos

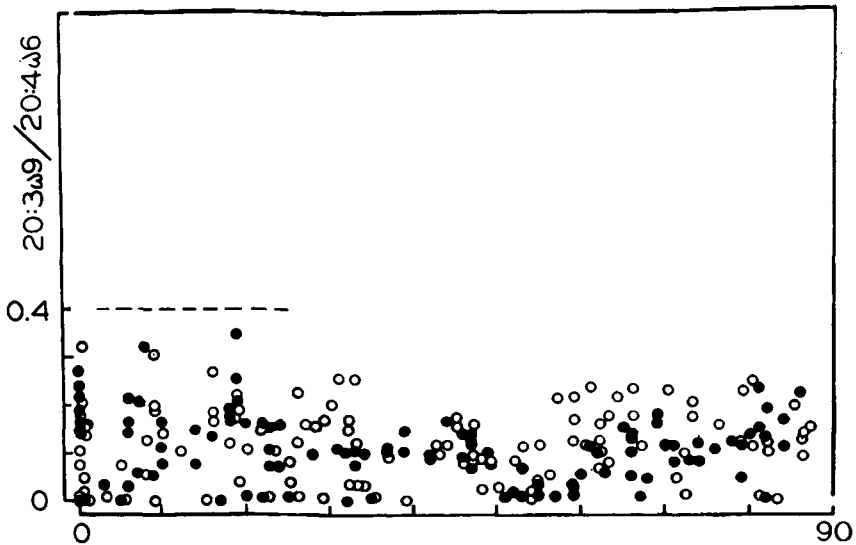


FIGURA 20

Razón de trieno a tetraeno en fosfolípidos de suero humano
(127 hombres[○] y 109 mujeres[●])

esenciales. Utilizando la base de población antes mencionada, los programas comparan las composiciones de ácidos grasos de los lípidos séricos de individuos con las de una población normal, proporcionando así un diagnóstico tentativo. En la Tabla 1 se toma como ejemplo el niño extremadamente deficiente (Figura 14), y el patrón de ácidos grasos de los fosfolípidos del suero a los 93 días de edad se compara con valores normales calculados para esta edad. A partir de estos datos se calculan diferentes parámetros, incluyendo la razón $20:3\omega 9/20:4\omega 6$, el total de los ácidos $\omega 6$, y la suma de $18:2\omega 6 + 20:4\omega 6 - 20:3\omega 9$, y éstos también se comparan con los valores normales establecidos para tales parámetros. Esta rápida ayuda en el diagnóstico podrá ser así aprovechada para evaluar el estado de ácidos grasos esenciales de poblaciones e individuos.

Utilizando este enfoque, se comparó un grupo de niños que padecían de fibrosis cística con niños normales. La comparación

TABLA 1
PATRÓN DE ACIDOS GRASOS DE LOS FOSFOLIPIDOS DEL SUERO
EXTREMA DEFICIENCIA DE AGE DESPUES DE UNA RESECCION
DEL INTESTINO
 (Niña, S. W., de 93 días de edad)

Acidos grasos	o/o	o/o del valor normal	Valor estándar
12:0	0.0	0.1	0.1
14:0	0.0	0.2	0.2
14:1	0.0	0.1	0.2
16:0	26.8	26.1	4.6
16:1 ω 7	4.1	1.2	0.8
16:2	0.0	0.1	0.2
18:0	11.9	14.0	2.4
18.1 ω 9	23.0	12.8	2.4
18:2 ω 6	1.8	18.9	4.6
18:3 ω 6	0.0	0.4	0.4
18:3 ω 3	0.0	0.2	0.4
20:2 ω 9	0.0	0.2	0.3
20:2 ω 6	0.0	0.3	0.3
20:3 ω 9	27.5	1.7	0.9
20:3 ω 6	0.0	3.7	1.4
20:4 ω 6	1.5	12.7	2.9
20:4 ω 3	0.0	0.3	0.4
20:5 ω 3	1.6	1.4	0.7
22:4 ω 6	1.7	1.9	0.9
22:4 ω 3	0.0	0.7	1.3
22:5 ω 6	0.0	0.5	0.7
22:5 ω 3	0.0	0.6	0.5
22:6 ω 3	0.0	2.0	1.3
Otros	0.1		
Indice R	0.532	1	
20:3 ω 9/20:4 ω 6	18.33	0.132	0.070
18:2 ω 6+20:4 ω 6-20:3 ω 9	24.2	29.9	4.2
Metabolitos ω 6	3.2	19.6	4.0
Total de ácidos ω 6	5.0	38.5	3.9
Metabolitos ω 3	1.6	4.9	2.4
Total de ácidos ω 3	1.6	5.1	2.4
Metabolitos ω 9	27.5	1.9	1.0
Total de ácidos ω 9	50.5	14.7	2.7
Acidos saturados	38.7	40.4	4.2
Acidos monoénicos	27.1	14.2	2.8
Indice de doble enlace	1.200	1.518	0.160
18:2 ω 6/20:4 ω 6	1.200	1.670	0.621
Total AGPI	34.10	45.45	4.397

AGPI = Acidos grasos poliinsaturados.

Diagnóstico:

Patrón de ácidos grasos, anormal.

Estado de AGE: deficiente (T/T), deficiente (ω 6.), deficiente (D - T + T).

Utilización de linoleato normal, ácido ω 3 bajo. AGPI bajo. Acidos saturados normales.

de los valores para la razón de $20:3\omega 9/20:4\omega 6$, el total de ácidos poliinsaturados, el total de ácidos $\omega 6$, el ácido araquidónico, los ácidos monoenoicos y los ácidos saturados, todos revelaron que para los niños con fibrosis cística estos parámetros se encontraban cerca de una desviación estándar de lo normal, en dirección hacia una deficiencia de ácidos grasos esenciales (28). Esto sugiere que la fibrosis cística involucra una aberración en el metabolismo de los ácidos grasos esenciales, lo que equivale a una deficiencia marginal de los mismos.

En casos de desnutrición crónica estudiados en Argentina, los resultados fueron similares (29). Las diferencias de lo normal de nuevo se dirigían hacia una deficiencia de ácidos grasos esenciales. El índice de enlace doble fue menor que el de los normales; la razón de $20:3\omega 9/20:4\omega 6$ fue tres veces más alta de lo normal. El total de ácidos poliinsaturados fue inferior a lo normal; los niveles de ácidos $\omega 6$ fueron menores que lo normal; el contenido de ácido araquidónico fue la mitad de lo normal; los ácidos monoenoicos sobrepasaron lo normal al igual que los ácidos saturados. Así, es evidente que la desnutrición crónica involucra una deficiencia marginal de ácidos grasos esenciales.

Siempre surge la pregunta: ¿Es que las grasas alimenticias que consumimos corrientemente son adecuadas en su contenido de ácidos grasos esenciales? En la Figura 21 he tomado la curva de la razón de trieno a tetraeno mostrada anteriormente, sobreponiendo a la misma los nombres de varias de las grasas contenidas en nuestras dietas habituales, en posiciones que indican el nivel de ácidos grasos esenciales si éstas fuesen la fuente única de grasa y se suministraran al 40% de las calorías dietarias. El aceite de maíz, el de semilla de algodón y el de soya proporcionan alrededor de 20% de calorías cuando se consumen a ese nivel. El aceite de oliva, la mantquilla y la manteca se encuentran casi cerca de la interrupción de la curva, lo que indica que, de consumirse sólo estas grasas dietarias, suministrarían escasamente el mínimo de ácidos grasos esenciales. Sin embargo, la práctica dietética normal implica mezclas de grasas de fuentes animales y vegetales. Así, los seres humanos normales que consumen cierta variedad de alimentos no están propensos a sufrir deficiencias de AGE. No obstante, existen muchos factores que pueden conducir a una persona hacia deficiencia de ácidos grasos esenciales o bien incrementar sus requerimientos. El consumo de una apreciable cantidad de grasa saturada en la dieta, o de grasa monoinsaturada, así como una enfermedad y la desnutrición, todos son factores que desplazan a

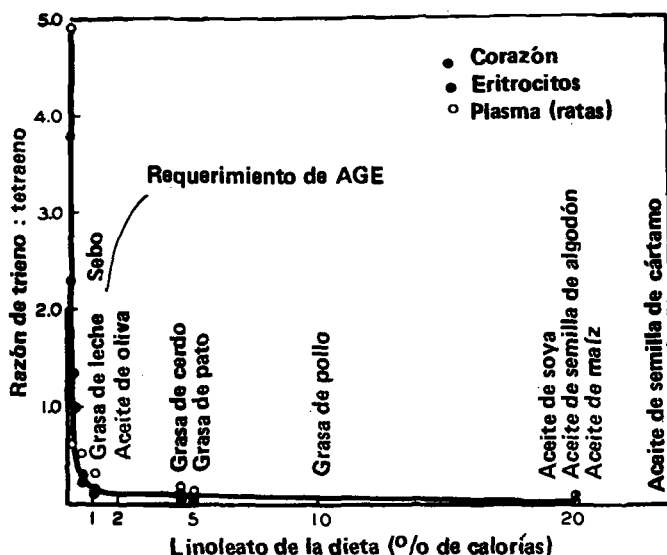


FIGURA 21

Grasas de consumo común y razón de trieno a tetraeno

la persona hacia una deficiencia de AGE. Bien podría ser que los defectos genéticos en el metabolismo de ácidos grasos esenciales contribuyan a una deficiencia de ácidos grasos esenciales en sentido funcional. A causa de tales factores, creo que en la población humana existe una deficiencia marginal de ácidos grasos esenciales. Hoy día sabemos aproximadamente la cantidad de ácidos grasos esenciales que las personas normales requieren, y que las dietas comunes pueden cubrir esta necesidad en la persona promedio. A pesar de ello, espero que el futuro revelará que muchas de las enfermedades del hombre implican anomalías en el metabolismo de los ácidos grasos esenciales.

RECONOCIMIENTOS

Este programa de estudios ha contado con el apoyo financiero de los Servicios de Salud Pública de los Estados Unidos de América (Public Health Service Grant AM 04524; Public Health

Service Research Grant HL 08214 del Program Projects Branch, Extramural Programs, National Heart, Lung and Blood Institute), así como de la Fundación Hormel.

SUMMARY

HOW ESSENTIAL ARE ESSENTIAL FATTY ACIDS?

The present article analyzes the symptoms of essential fatty acid deficiency, both in human beings and in animals.

The first part of the article describes the interrelationships between linoleic, linolenic and arachidonic acids, and how these acids affect the physiological response in experimental animals. Likewise, it discusses the effect of gradual levels of linoleic acid intake, and its use to establish quantitative requirements for essential fatty acids on the basis of biochemical parameters. It provides information also on the effect of dietary non-essential fatty acids on essential fatty acid metabolism.

The second part of the article deals with the significance of essential fatty acids in human nutrition. In spite of the available information in this regard, it is suggested that further and more thorough studies be conducted. Data on human blood serum fatty acid composition are presented, which could be used as a basis for comparison when essential fatty acid deficiency is suspected. The author further indicates that there are several dietary factors that could induce essential fatty acid deficiency, or that could result in marginal states of deficiency in these nutrients.

BIBLIOGRAFIA

1. Burr, G. O. & M. M. Burr. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J. Biol. Chem.*, **82**:345-367, 1929.
2. Burr, G. O. & M. M. Burr. On the nature and role of the fatty acids essential in nutrition. *J. Biol. Chem.*, **86**:587-621, 1930.
3. Holman, R. T. (Ed.). Polyunsaturated acids. (Part 4). En: **Progress in the Chemistry of Fats and Other Lipids**. (Vol. 9). New York, Pergamon Press, Inc., 1970, p. 279.
4. Rieckehoff, I. G., R. T. Holman & G. O. Burr. Polyethenoid fatty acid metabolism. Effect of dietary fat and polyethenoid fatty acids of rat tissues. *Arch. Biochem.*, **20**:331-340, 1949.
5. Widmer, Jr., C. & R. T. Holman. Polyethenoid fatty acid metabolism. II. Deposition of polyunsaturated fatty acids in fat-deficient rats

- upon single fatty acid supplementation. *Arch. Biochem.*, 25: 1-12, 1950.
6. Mohrhauer, H. & R. T. Holman. The effect of dose level of essential fatty acids upon fatty acid composition of the rat liver. *J. Lipid Res.*, 4:151-159, 1963.
 7. Mohrhauer, H. & R. T. Holman. Effects of essential fatty acids on polyunsaturated fatty acid in heart tissue (rat). En: **Proceedings of the 7th International Conference of Biochemical Problems of Lipids.** Meeting on Fat absorption, Birmingham, Alabama, July, 1962. BBA Library, Volume 1. Amsterdam, Elsevier Publishing Co., 1963, p. 446-452.
 8. Holman, R. T. The ratio of trienoic: tetraenoic acids in tissue lipids as a measure of essential fatty acid requirement. *J. Nutrition*, 70:405-410, 1960.
 9. Caster, W. O., P. Ahn, E. G. Hill, H. Mohrhauer & R. T. Holman. Determination of linoleate requirement of swine by a new method of estimating nutritional requirement. *J. Nutrition*, 78:147-154, 1962.
 10. Holman, R. T. En: **Handbook of Nutrition**, (Vol. 2). Section E. Cleveland, Ohio, CRC Press. (En prensa).
 11. Holman, R. T., W. O. Caster & H. F. Wiese. The essential fatty acid requirement of infants and the assessment of their dietary intake of linoleate by serum fatty acid analysis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 14:70-75, 1964.
 12. Holman, R. T., W. O. Caster & H. F. Wiese. Estimation of linoleate intake of men from serum lipid analysis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 14:193-196, 1964.
 13. Peifer, J. J. & R. T. Holman. Effect of saturated fat upon essential fatty acid metabolism of the rat. *J. Nutrition*, 68:155-168, 1959.
 14. Mohrhauer, H., J. J. Rahm, J. Seufert & R. T. Holman. Metabolism of linoleic acid in relation to dietary monoenoic fatty acid in the rat. *J. Nutrition*, 91:521-527, 1967.
 15. Holman, R. T. & H. A. Mohrhauer. A hypothesis involving competitive inhibitions in the metabolism of polyunsaturated fatty acids. *Acta Chem. Scand.*, 17 (Suppl. No. 1): S84-S90, 1963.
 16. Rahm, J. J. & R. T. Holman. Effect of linoleic acid upon the metabolism of linoleic acid. *J. Nutrition*, 84:15-19, 1964.
 17. Mohrhauer, H., K. Christiansen, M. V. Gan, M. Deubig & R. T. Holman. Chain elongation of linoleic acid and its inhibition by other fatty acid *in vitro*. *J. Biol. Chem.*, 242:4507-4514, 1967.
 18. Brenner, R. R. & R. O. Peluffo. Effect of saturated and unsaturated fatty acids on the desaturation *in vitro* of palmitic, stearic, oleic, linoleic and linolenic acids. *J. Biol. Chem.*, 241:5213-5219, 1966.

19. Marcel, Y.L., K. Christiansen & R.T. Holman. The preferred metabolic pathway from linoleic acid to arachidonic acid *in vitro*. **Biochem. Biophys. Acta**, **164**:25-34, 1968.
20. Söderhjelm, L. & A. E. Hansen. The role of fat in the child's diet. **Pediat. Clin. North America**, **9**:927-934, 1962.
21. **Dietary Fats and Oils in Human Nutrition**. Report of an expert consultation jointly organized by the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization, Rome, September 21-30, 1977. Rome, Italy, FAO. (FAO Food and Nutrition Paper 3).
22. Paulsrud, J. R., L. Pensler, C. F. Whitten, S. Stewart & R. T. Holman. Essential fatty acid deficiency in infants induced by fat-free intravenous feeding. **Am. J. Clin. Nutr.**, **25**:897-904, 1972.
23. Varco, R. L., M. A. Shea, J. R. Paulsrud, S. Stewart & R. T. Holman. (Unpublished data, 1970).
24. Holman, R. T. & S. Johnson (Unpublished data, 1975).
25. Caldwell, M. D., H. T. Jonsson & H. B. Othersen, Jr. Essential fatty acid deficiency in an infant receiving prolonged parenteral alimentation. **J. Pediat.**, **81**:894-898, 1972.
26. Press, M., P. J. Hartop & C. Prottey. Correction of essential fatty-acid deficiency in man by the cutaneous application of sunflower-seed oil. **Lancet**, **1**:597-601, 1974.
27. Hunt, C. E., R. R. Engel, S. Molder, W. Hamilton, S. Bissen & R. T. Holman. Essential fatty acid deficiency in neonates: inability to reverse deficiency by topical applications of EFA-rich oil. **J. Pediat.**, **92**:603-607, 1978.
28. R. T. Holman, S. Johnson & J. D. Lloyd-Still (Unpublished data, 1977).
29. Holman, R. T., S. Johnson, O. Mercuri, M. E. de Tomas, H. J. Itarte & M. A. Rodrigo (Unpublished data, 1977).