

Artículo especial - Sección Latinoamericana - Región Cono Sur

Ácidos grasos esenciales en eritrocitos de sangre umbilical de recién nacidos prematuros y de término, pequeños o adecuados a la edad gestacional[#]

Dras. JULIA ARAYA A.*, PILAR FERNANDEZ M.**, MYRNA ROJAS G.*** y ARGENTINA MATELUNA A.****

RESUMEN

Objetivo. Comparar la composición porcentual de los ácidos grasos esenciales poliinsaturados de cadena larga en los fosfolípidos de los eritrocitos de la sangre de cordón en nacidos de término y pretérmino.

Método. La composición porcentual de los ácidos grasos esenciales se determinó por cromatografía gas-líquido en once recién nacidos de término con peso adecuado para la edad gestacional, once de término pequeños para la edad gestacional y veintidós prematuros sanos de peso adecuado para la edad gestacional.

Resultados. Con respecto a los nacidos de término con peso adecuado, los contenidos de ácido araquidónico (20:4 ω 6; ARA) y de ácido decosaheptaenoico (22:6 ω 3; DHA) estaban significativamente disminuidos ($p < 0,05$) en los eritrocitos de los nacidos pretérmino de peso adecuado. En los de término pequeños sólo era menor la proporción de DHA ($p < 0,05$), mientras que el porcentaje de ácido linoleico (18:2 ω 6) estaba aumentado. La relación ARA/DHA en los fosfolípidos diferenció significativamente ($p < 0,05$) a los tres grupos de recién nacidos, siendo menor (2,82) en los de término adecuados, intermedia en los pretérmino (3,46) y más alta (4,22) en los de término pequeños.

Conclusión. Probablemente el apoyo nutricional perinatal con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga tendría que ser diferente para los recién nacidos de bajo peso de nacimiento prematuros y de término.

Palabras clave: ácidos grasos esenciales, sangre de cordón, prematuros, retardo del crecimiento intrauterino, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga.

SUMMARY

Objective. To compare percent composition of long-chain polyunsaturated essential fatty acids in cord blood erythrocyte phospholipids from term and preterm newborn infants.

Patients & method. Fatty acid composition of erythrocyte phospholipids from umbilical cord blood was determined by capillary gas chromatography in eleven full term newborns with adequate birthweight (FTA: 3,300 g), eleven small for gestational age newborn (SGA: 2,760 g) and twenty two preterm newborn with adequate weight for gestational age (PrA: 1,706 g).

Results. Erythrocyte phospholipid contents of arachidonic acid (20:4 ω 6; ARA) and decosaheptaenoic acid (22:6 ω 3; DHA) PrA were significantly lower in PrA ($p < 0.05$) than in adequate term infants. In small term infants there was a significant decrease in DHA content, together with an increased proportion of linoleic acid (18:2 ω 6) ($p < 0.05$). The ratio ARA/DHA was lower among adequate term infants (ARA/DHA 2.82), and it was followed by that of preterm newborns (ARA/DHA 3.46), while the higher ratio (ARA/DHA 4.22) was observed among small for gestational age term subjects.

Conclusion. Perinatal nutritional support should consider these differences in cellular composition among low birth weight infants of different gestational age.

Key words: essential fatty acids, cord blood, premature, intrauterine growth retardation, long-chain polyunsaturated fatty acids.

Los niños que nacen con bajo peso para la edad gestacional se consideran afectados de desnutrición fetal. Los fetos nacidos prematuramente, aunque hayan crecido adecuadamente en el útero, pueden experimentar cierto grado de desnutrición, aunque de diferente naturaleza.¹ La malnutrición fetal puede atribuirse a muchas causas que incluyen a los factores que controlan el desarrollo y

función de la placenta y del feto y a la nutrición materna, particularmente la nutrición preconcepcional.² Los niños con bajo peso al nacer, de término o prematuros, se consideran con alto riesgo de alteraciones en el desarrollo del cerebro y el resto del sistema nervioso.³ El cerebro está constituido en un 60% por lípidos estructurales y usa ácido araquidónico (20:4 ω 6; ARA) y ácido decosaheptaenoico (22:6 ω 3; DHA), para crecer, funcionar y preservar su integridad.¹

Los ácidos linoleico (18:2 ω 6; L ω 6) y alfa-linolénico (18:3 ω 3; AL ω 3), son ácidos grasos esenciales (AGE) presentes en los vegetales, pero no aparecen como lípidos estructurales del cerebro. El L ω 6 y el AL ω 3, deben ser desaturados y elongados en el hígado para formar ácidos grasos

[#] Publicado en Rev Chil Pediatr 1998; 69: 1-7.

* Bioquímica. Departamento de Nutrición.

** Hospital Clínico y Facultad de Medicina.

*** Química-farmacéutica, Hospital Clínico. Tesista Magíster en Ciencias Biológicas.

**** Nutricionista, Magíster en Planificación en Alimentación. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

poliinsaturados de cadena larga (PCL) con 20 y 22 carbonos y cuatro, cinco o seis dobles enlaces, los cuales, representados por el ARA y DHA, son los que se ubican en los fosfolípidos de las membranas del cerebro, sistema nervioso y eritrocitos.⁴ El calostro y la leche humana son excelentes fuentes de ARA y DHA para el RN.⁵

Las madres de los niños que nacen con muy bajo peso para la edad gestacional o prematuramente, suelen ser mujeres que han experimentado cierto grado de desnutrición en el curso del embarazo. La influencia de la nutrición materna se refleja en estos niños por la tendencia de los RN a mostrar déficit de ARA y DHA. Es importante entonces conocer el estado nutricional de los PCL en ellos, para protegerlos durante su vida posnatal y lograr, a través de una adecuada nutrición perinatal, un óptimo desarrollo de los sistemas ricos en membranas.

La composición en AGE de los fosfolípidos de los eritrocitos refleja la composición de los demás tejidos y cualquier déficit nutricional que altere su contenido en el organismo, afecta en forma más precoz y pronunciada a las membranas de los eritrocitos.⁶

El conocimiento del perfil de la composición en PCL, de los fosfolípidos de eritrocitos de la sangre de cordón podría permitir diferenciar las características nutricionales de los niños nacidos pequeños para la edad gestacional de los prematuros y el de ambos de los nacidos al término de la gestación con peso adecuado. Los resultados darían valiosa información sobre la cual basar el aporte de los diferentes ácidos grasos esenciales de cadena larga para cada grupo de bajo peso, particularmente cuando el RN no puede alimentarse con leche materna y se deba recurrir a la alimentación artificial.

El propósito de este estudio fue describir y comparar el contenido de PCL en la sangre de cordón de recién nacidos de término adecuados para la edad gestacional, prematuros con peso adecuado y de término pequeños para la edad gestacional.

MATERIAL Y METODOS

Con el consentimiento informado de las participantes y de acuerdo a las normas éticas exigidas internacionalmente para estudios humanos, se seleccionaron cuarenta y cuatro embarazadas sanas, voluntarias, que fueron atendidas en el momento del parto en la Maternidad del Hospital San José, del Area Norte de Santiago, y en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Se distinguieron

once que dieron a luz niños de término sanos con peso adecuado para la edad gestacional (38 a 42 semanas; 3.300 g), veintidós que tuvieron parto prematuro espontáneo de un niño sano (34 semanas; \pm 1.706 g) y once que dieron a luz niños de término con bajo peso para la edad gestacional (38 a 42 semanas; \pm 2.760 g). La determinación de la edad gestacional se estableció sobre la base del último período menstrual, crecimiento uterino, ultrasonografía antenatal y examen físico del recién nacido. Se excluyeron todos los nacidos prematuros o de término pequeños para la edad gestacional con desórdenes médicos. El nivel socioeconómico de las participantes era medio bajo, sus edades fluctuaron entre 19 y 32 años, con paridad previa no superior a un niño, no fumadoras.

Un día después del parto, las madres fueron sometidas a encuestas sobre su ingesta alimentaria con dos tipos simultáneos de instrumentos: uno cuantificado de frecuencia de consumo y otro de recordatorio de veinticuatro horas.^{7,8}

En el momento del parto se obtuvieron muestras de sangre del cordón, recogiéndolas en tubos que contenían EDTA 5% en tampón pH 7,0. La sangre con anticoagulante se centrifugó para separar el plasma de los eritrocitos. La pella de eritrocitos se lavó tres veces con solución de cloruro de sodio 0,9% y cada lavado fue seguido de centrifugación. Las pellas se guardaron a -20°C y se analizaron en las veinticuatro horas siguientes.

Los lípidos se extrajeron de los eritrocitos usando el método de Rose y Oaklander⁹ e hidroxitolueno butilado (10 $\mu\text{l/ml}$) como antioxidante. El extracto lípido fue secado bajo una corriente de nitrógeno. Los fosfolípidos se separaron del resto de los lípidos por cromatografía de capa fina, usando placas de sílica gel G. El solvente empleado para desarrollar la cromatografía fue éter de petróleo/dietiléter/ácido acético (90:10:1 v/v/v) entre 30 y 60°C . Los fosfolípidos separados se rasparon desde la placa y se colocaron en tubos de teflón. Los ácidos grasos de los fosfolípidos se esterificaron incubando el tubo que los contenía con KOH en solución alcohólica al 6%, se extrajeron con hexano y luego fueron sometidos a metilación con trifluoruro de boro-metanol a 75°C durante una hora. Los lípidos esterificados se extrajeron con éter de petróleo ($30-60^{\circ}\text{C}$), por tres veces para asegurar la transferencia cuantitativa. Las muestras se secaron a temperatura ambiente bajo corriente de nitrógeno y se redisolviaron en una pequeña cantidad de éter de petróleo para su análisis en el

cromatógrafo gas-líquido. La cromatografía se llevó a cabo en un equipo Hewlett Packard 428, equipado con un detector de llama y una columna BPX de 50 metros de longitud. La temperatura fue programada de 150°C (3 minutos) a 230°C (2 minutos). La técnica permitió separar los metil éteres con 8-22 carbonos. Las áreas de los picos se midieron usando integrador digital electrónico (Modelo Crs-104; Infotronics). La cuantificación de los ácidos grasos se acompañó con la inyección de metil heptadecanoato como un estándar interno para cada muestra. La identificación de los metil éteres fue hecha por comparación con estándares auténticos. Se usó helio como gas transportador a una velocidad 35 ml/seg.

El cálculo del contenido y composición de los ácidos grasos consumidos por las madres, derivados de las encuestas alimentarias, se realizó aplicando el programa lógico Food Processor II de ESHA Research (Oregon, EE.UU.). Los valores individuales del contenido de los ácidos grasos en los fosfolípidos en eritrocitos de la sangre de cordón de los tres grupos, fueron ingresados a una base de datos, mediante el programa EPI-INTRO-VISIO. Los

resultados se analizaron usando el ensayo "t" de Student y por ANOVA de una vía, considerando $p < 0,05$, según la prueba de Tukey.

RESULTADOS

Las características antropométricas y obstétricas de las madres y los recién nacidos se describen en las *Tablas 1 y 2*. Hubo diferencias significativas entre los grupos de madres ($p < 0,05$), en relación a edad gestacional cuando se compara los grupos de término con los prematuros y en el peso materno al comparar madres que dieron a luz niños de término con peso adecuado con los otros dos grupos. La relación peso/talla evidenció desnutrición moderada en el grupo de las madres de RN con retardo del crecimiento intrauterino.

En los recién nacidos hubo diferencias significativas ($p < 0,05$), en relación a peso y talla de nacimiento: la edad gestacional sólo fue diferente ($p < 0,05$) entre el grupo de prematuros y los grupos de término.

La ingesta energética (kcal/día), de proteínas (g/día) y de lípidos (g/día o expresados como porcentaje de las calorías totales) materna, aparece

en la *Tabla 3*. La ingesta de energía y de lípidos fue significativamente diferente ($p < 0,05$) entre los grupos, siendo superior en las madres de RN de término con peso adecuado.

La composición porcentual de los ésteres metílicos de los fosfolípidos de eritrocitos de sangre de cordón de los tres grupos de RN se muestran en *Tabla 4*. Puede advertirse que el contenido total de saturados fue significativamente menor en el grupo de término con bajo peso, a expensas de un aumento significativo del ácido graso monoinsaturado eicosatrienoico (20:3 $\omega 9$; ácido de Mead).

En relación a los ácidos grasos poliinsaturados omega 6, puede notarse que hubo una disminución significativa del ARA y de la suma total de los omega 6 ($\Sigma\omega 6$) en el grupo de prematuros comparado con los de tér-

TABLA 1

Características de las madres de los recién nacidos de término con peso adecuado y pequeños para la edad gestacional y prematuros con peso adecuado para la edad gestacional

Grupos n	RNT-AEG n: 11	RNPr-AEG n: 22	RNT-PEG n: 11
Edad (años)	26,70 ± 4,9	22,1 ± 5,2	23,8 ± 3,7
Peso (kg)	*64,51 ± 4,8	*56,0 ± 4,5	56,3 ± 3,4
Talla (cm)	158,00 ± 4,3	156,0 ± 4,2	155,0 ± 4,9
Rel. peso/talla	*116,00 ± 8,3	103,0 ± 10,4	*85,5 ± 3,7
Edad gestacional (semanas)	*38,00 ± 0,9	*33,0 ± 0,5	39,0 ± 1,03

Los resultados son promedios ± desviación estándar. Los signos iguales sobreescritos indican diferencia estadísticamente significativa $p < 0,05$, prueba "t" Tukey ANOVA.

RNT: recién nacido término; RNTpr: recién nacido pretérmino; AEG: peso adecuado para la edad gestacional; PEG: pequeño para la edad gestacional.

TABLA 2

Características del recién nacido

Recién nacidos n	RNT-AEG n: 11	RNPr-AEG n: 22	RNT-PEG n: 11
Peso promedio (kg)	3,305*	1,706*	2,767*
Rango peso	3.120-4.180	1.100-2.400	2.400-2.800
Talla promedio (cm)	49,59*	41,54*	46,8*
Rango talla	47-52	38-4	46-48
Edad gestacional (sem)	38,2*	33,7*	39,2

Los resultados se expresan como promedios y rangos.

* $p < 0,05$ prueba "t" Tukey ANOVA.

RNT: recién nacido de término; RNPr: recién nacido de pretérmino; AEG: peso adecuado para la edad gestacional; PEG: pequeño para la edad gestacional.

mino. Se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$) en los contenidos de los omega 3 particularmente el DHA y en suma total de omega 3 ($\Sigma\omega 3$) entre los grupos. El DHA se encontró significativamente menor en los RN de bajo peso, en compara-

ción con los de término.

En la *Tabla 5* se informan las relaciones calculadas entre los omega 3 y omega 6 (ARA/DHA y $\Sigma\omega 3$ /ARA), de los tres grupos. La relación más alta para ARA/DHA se evidenció en los de término con bajo peso ($p < 0,05$). Al comparar la relación $\Sigma\omega 3$ /ARA intergrupo, fue mayor para los de término con peso adecuado, comparada con los de bajo peso, aunque en los prematuros se encontró el valor menor, éste no alcanzó nivel de significancia al compararlos con los de término con bajo peso.

TABLA 3
Ingesta de energías, proteínas y lípidos de madres de recién nacidos de término con peso adecuado para la edad gestacional, pequeños para la edad gestacional y prematuros

Madres RN	RNT-AEG n: 11	RNPr-AEG n: 22	RNT-PEG n: 11
Energía (kcal/día)	*2.271 ± 3,99	*1.905 ± 15,9	*2.018 ± 552,0
Lípidos (g/día)	*78 ± 17,4	*55 ± 15,9	*59 ± 25,6
Lípidos (% cal total)	31 ± 6,6	26 ± 4,4	26 ± 3,5
Proteínas (% cal total)	17 ± 4,2	16 ± 6,2	12 ± 4,5

Resultados en promedios ± desviación estándar.

* $p < 0,05$ prueba "t" de Tukey ANOVA.

RNT: recién nacido de término; RNPr: recién nacido de pretérmino; AEG: peso adecuado para la edad gestacional;

PEG: pequeño para la edad gestacional.

TABLA 4
Composición porcentual de los ésteres metílicos de los fosfolípidos de eritrocitos de sangre de cordón de recién nacidos de término con peso adecuado para la edad gestacional y pequeños para la edad gestacional y prematuros

Grupos	RNT-AEG n: 11	RNPr-AEG n: 22	RNT-PEG n: 11
Acidos grasos (% ésteres metílicos)			
14:0	*1,30 ± 0,20	1,35 ± 0,65	*0,60 ± 0,17
16:0	28,97 ± 1,41	29,57 ± 2,48	29,37 ± 1,98
18:0	*17,00 ± 0,67	16,78 ± 0,64	*11,15 ± 0,54
Σ sat	*47,27 ± 0,97	47,27 ± 2,59	41,14 ± 1,72
18:1w9	11,91 ± 0,89	12,90 ± 1,39	11,04 ± 1,22
20:3w9	*2,70 ± 0,59	2,28 ± 0,42	*5,49 ± 0,94
Σ mono	*17,36 ± 0,39	*19,28 ± 0,42	*17,76 ± 0,14
Poliinsaturados			
Omega 6			
18:2	*5,12 ± 0,23	5,09 ± 0,67	*6,18 ± 0,74
20:4	*13,56 ± 0,53	*12,08 ± 1,18	*13,61 ± 0,59
22:4	*2,82 ± 0,33	2,47 ± 0,76	*0,53 ± 0,14
22:5	*1,05 ± 0,32	0,77 ± 0,29	*0,66 ± 0,12
Σ Omega 6	*25,28 ± 0,84	*22,70 ± 2,15	*26,49 ± 2,34
Omega 3			
20:5	*0,24 ± 0,36	0,08 ± 0,13	*1,04 ± 0,13
22:6	*4,88 ± 0,66	*3,54 ± 0,49	*3,33 ± 0,67
Σ Omega 3	*6,41 ± 0,31	*3,87 ± 0,78	*5,30 ± 0,75

Resultados en promedio ± desviación estándar.

* $p < 0,05$ según prueba "t" Tukey ANOVA

RNT: recién nacido de término; RNPr: recién nacido de pretérmino; AEG: peso adecuado para la edad gestacional;

PEG: pequeño para la edad gestacional.

COMENTARIO

Los resultados de la composición porcentual de los ácidos grasos en los fosfolípidos de los eritrocitos de sangre de cordón de recién nacidos (RN) de término con peso adecuado o con bajo peso para la edad gestacional y en prematuros sanos, indican marcadas diferencias entre los grupos.

Los fosfolípidos de los RN de término con bajo peso tienen un mayor contenido de ácido linoleico que los otros dos grupos, pero cantidades significativamente bajas de DHA. Los fosfolípidos de los eritrocitos de los RN prematuros se caracterizaron por tener bajos niveles de ARA y DHA.

Los dos grupos de RN con bajo peso se caracterizaron por tener bajo contenido de DHA y $\Sigma\omega 3$, ambos grupos se diferencian entre sí en el contenido de $\omega 6$, que fue menor en los prematuros.

Estos hallazgos coinciden con lo informado por Honstra.¹³ Ellos revelan que el estado nutricional del DHA fetal se relaciona positivamente con el peso y la talla

de nacimiento.

Por otra parte, Vilbergsson¹⁴ informa altos niveles de linoleico y bajos de DHA en sangre de cordón de niños con retardo del crecimiento uterino.

Aunque la síntesis de ARA y DHA tiene una ruta metabólica común, podría suceder que su metabolismo esté afectado por diferentes factores en las dos patologías que originan el bajo peso de nacimiento.

El bajo contenido de ARA y DHA en los niños prematuros se ha atribuido a las bajas demandas de AGE del feto a esa edad gestacional.¹²

Un índice que diferenció significativamente ($p < 0,05$) a los tres grupos es la relación ARA/DHA en los eritrocitos. Se encontró un índice de 2,82 en los de término con peso adecuado, en los prematuros éste fue de 3,46 y de 4,22 en los de término con bajo peso. El ARA y el DHA son los mayores componentes de los ácidos grasos del cerebro; mientras el DHA parece estar concentrado principalmente en los sitios de señales neurales, el ARA se concentraría en las membranas del tejido endotelial. Una relación cercana a 0,88 (ARA/DHA), en la membrana del eritrocito fetal se ha considerado como lo óptimo para su integridad y función.¹⁵ En este estudio ninguno de los tres grupos se acercó al índice de 0,88.

Un índice que permita diferenciar el estado nutricional de los PCL entre los RN de término con bajo peso de los prematuros, podría proveer información en la prescripción del apoyo nutricional perinatal en relación a ácidos grasos, que podría ser diferente para ambos grupos de bajo peso de nacimiento.

El contenido disminuido del DHA en el retardo del crecimiento uterino podría atribuirse a una

deficiencia nutricional de responsabilidad materna o a la competencia entre la $\omega 3$ y $\omega 6$ por la afinidad selectiva que tiene la placenta cuando uno de ellos está disponible en exceso. Campbell,¹⁶ ha comunicado que las membranas placentarias tienen una alta afinidad para unirse de preferencia con ciertos PCL presentes en la circulación materna, como el ARA, el que se acumula en un alto porcentaje en las membranas placentarias, comparado con el alfa linoléico.

Alimentar niños pretérmino o de término con bajo peso, basándose en el contenido de los ácidos grasos de cadena larga que traen al nacer los fetos de término con peso adecuado, podría no ser óptimo y necesitaría ser revisado.

Los eritrocitos y el calostro de madres de RN prematuros tienen un más alto porcentaje de ARA y DHA, que las madres de RN nacidos de término.^{17,18}

Una formulación pediátrica similar a la composición de los lípidos del calostro de pretérmino sería óptima para adecuar la nutrición perinatal del prematuro, cuando la madre no pueda alimentar con su leche al RN.

El RN con retardo del crecimiento intrauterino podría superar su deficiencia de DHA neonatal enriqueciendo con DHA la leche de su madre. Esto se logra propiciando en la nodriza el consumo de alimentos de origen marino, que son ricos en DHA o, en su defecto, dándoles a ingerir cápsulas enriquecidas con DHA. Este suplemento podría indicarse a la madre desde el momento en que se detecta in utero el retardo del crecimiento, y durante la alimentación del niño al pecho. ■

TABLA 5
Relación entre los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 6 (20: 4 ω 6) y omega 3 (22: 6 ω 3) (PCL ω 3) en los fosfolípidos de eritrocitos de sangre de cordón de recién nacidos de término con peso adecuado para la edad gestacional, pequeño para la edad gestacional y prematuros

Recién nacidos n	RNT-AEG n: 11	RNPr-AEG n: 22	RNT-PEG n: 11
Relación ácidos grasos			
20:4 ω 6/22:6 ω 3	*2,82 \pm 0,44	*3,46 \pm 0,55	*4,22 \pm 0,81
PCL ω 3/20:4 ω 6	*0,48 \pm 0,03	*0,32 \pm 0,06	*0,37 \pm 0,05

Resultados en promedios \pm desviación estándar.

*Diferencias estadísticamente significativas.

RNT: recién nacido de término; RNPr: recién nacido de pretérmino; AEG: peso adecuado para la edad gestacional; PEG: pequeño para la edad gestacional.

BIBLIOGRAFIA

1. Crawford MA. The role of essential fatty acids in neural development: Implications for perinatal nutrition. *Am J Nutr* 1993; 57(suppl): 703S-710S.
2. Falkner F, Holzgreve W, Schloo RH. Prenatal influences on post-natal growth: overview and pointers for needed research. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48 (suppl): 15S-24S.
3. Usher RH, McLean FH. In: *Scientific Foundations of Pediatrics*. London: Davis and Dobbing, 1974: 69.
4. Crawford MA, Hassan AG, Williams G. Essential fatty acids and fetal growth. *Lancet* 1976; 28: 452-453.
5. Luukkainen P, Salo MK, Nikkari T. Changes in the fatty acid composition of preterm and term human milk from 1 week to 6 months of lactation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 355-360.
6. Holman RT. Control of polyunsaturated fatty acids in tissue lipids. *J Am College Nutr* 1986; 5: 183-211.
7. Food Frequency Methods. En: Willet W. *Nutritional Epidemiology*. New York: Oxford Univ Press, 1990; Cap 5.
8. Guideline for reporting methods used in dietary surveys. *Food and Nutrition Bulletin* 1. The United Nations University, 1994.
9. Rose HG, Oaklander M. Improved procedure for extraction of lipids from human erythrocytes. *J Lipid Res* 1965; 6: 428-431.
10. Crawford MA, Doyle W, Drury P, Lennon A, Costeloe K, Leighfield M. n-6 and n-3 fatty acids during early human development. *J Inter Med* 1989; 225(suppl 1): S159-S169.
11. Leaf AA, Leighfield MJ, Costeloe KL, Crawford MA. Factors affecting long-chain polyunsaturated fatty acid composition of plasma choline phosphoglycerides in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 300-308.
12. Foreman-van Drogelen MM, Al MD, van Houwelingen AC, Blanco CE, Honstra G. Comparison between the essential fatty acid status of preterm and full-term infants, measured in umbilical vessel walls. *Early Hum Dev* 1995; 42: 241-251.
13. Honstra G, Al MD, van Houwelingen AC, Foreman-van Drogelen MM. Essential fatty acids in pregnancy and early human development. *Eur Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 61: 57-62.
14. Vilbergson G, Samsioe G, Wennergren M, Karisson K. Essential fatty acids in pregnancy complicated by intrauterine growth retardation. *J Gynaecol Obstet* 1991; 36: 277-286.
15. Crawford MA. Conference on arachidonic and docosahexenoic acids in tissue injury in the very low birth weight infant. *International Conference on highly unsaturated fatty acids in nutrition (Abst 73-74)*. Barcelona, Spain 4-6 november, 1996.
16. Campbell FM, Gordon MJ, Dutta-Roy AK. Preferential uptake of long-chain polyunsaturated fatty acids by isolated human placental membranes. *Moll Cell Biochem* 1996; 155: 77-83.
17. Araya JA, Rojas MG, Fernández PF, Mateluna AA. Diferencias en la composición porcentual de los poliinsaturados de cadena larga en eritrocitos materno-fetales en nacimientos de término y pretérmino en humanos. *Arch Latinoam Nutr* 1998 (en prensa).
18. Luukkainen P, Salo MK, Nikkari T. Changes in the fatty acid composition of preterm and term human milk from 1 week to 6 months of lactation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 355-356.

Es de gran alivio conocer las propias limitaciones.

ALBERT EINSTEIN