

La dieta como determinante del desarrollo del sistema nervioso central: Rol de los ácidos grasos esenciales

Mariane Lutz

Universidad de Valparaíso, Chile

RESUMEN. El sistema nervioso central es el segundo tejido más rico en lípidos del organismo, luego del adiposo. Los fosfolípidos constituyentes de las membranas cerebrales poseen un alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) de las familias n-3 y n-6, derivados de los respectivos ácidos grasos esenciales. Las mayores concentraciones de AGPICL en tejido nervioso corresponden al ácido docosahexaenoico (22:6n-3), en membranas de materia gris de corteza cerebral y fotoreceptores de retina. La deficiencia de AGPICL n-3 en recién nacidos, especialmente de pretérmino, modifica la función nerviosa, provocando dificultades de aprendizaje y alteraciones de la función visual. El período de mayor acumulación de estos lípidos en cerebro es perinatal. Por esta razón, es importante la alimentación adecuada de la embarazada, antes y durante la gestación, y de la mujer que amamanta, que transfieren los AGPICL al feto y recién nacido, respectivamente. En niños de pretérmino, que nacen con menores reservas de AGPICL, estos tienen la calidad de condicionalmente esenciales. La formulación de las preparaciones destinadas a la alimentación de lactantes, especialmente si son prematuros, debe incluir AGPICL n-3 y n-6 en proporciones adecuadas.

Palabras clave: Lípidos, ácidos grasos, niños de pretérmino.

SUMMARY. Diet as a determinant of the central nervous system development: role of essential fatty acids. Nervous system is second to adipose tissue in containing the highest lipid concentration. Membrane phospholipids possess a high content of long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) of the n-3 and n-6 families, derived from the corresponding essential fatty acids. Docosahexaenoic acid (22:6n-3) is found in the highest concentrations in the gray matter and the photoreceptors of the retina. n-3 LCPUFA deficiency in infants, mainly if born preterm, modifies neural functions causing learning disabilities and visual function abnormalities. The adequate lipid nutrition of the mother before and during pregnancy and in breast feeding determine the lipid transfer of fatty acids to the fetus and infant, respectively. LCPUFA are conditionally essential in preterm infants, born with lower lipid depots. The formulation of infant formulas, mainly for preterm babies, should include adequate proportions of n-3 and n-6 LCPUFA.

Key words: Lipids, fatty acids, preterm infants.

INTRODUCCION

El tema de la relación dieta-desarrollo del sistema nervioso central (SNC) ha sido estudiado, con bastante interés, desde hace al menos tres décadas. Sin embargo, recién en el último decenio se está logrando describir y comprender mejor algunos de los roles específicos que desempeñan determinados lípidos, como ciertos ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), a nivel cerebral. Pese a ello, persisten muchos aspectos que han sido experimentalmente demostrados para los cuales aún no se cuenta con una explicación satisfactoria. La enorme dificultad de contar con diseños experimentales adecuados para el estudio de las funciones cerebrales, especialmente en el humano, contribuye a que muchas de las actuales interrogantes en estas materias no hayan logrado ser respondidas.

Los términos crecimiento y desarrollo, cualquiera sea el ámbito de su aplicación a nivel de tejidos y órganos, se asocian a las potencialidades genéticas, en combinación con factores ambientales. Sin ponderar la importancia de cada una de estas partes, es posible considerar a la dieta como un factor determi-

nante del desarrollo del SNC y, en consecuencia, de la calidad del producto final en formación, en este caso, el humano. Entre los constituyentes de la dieta, cobran especial relevancia los lípidos: el tejido nervioso es el segundo más rico en grasas del organismo, luego del tejido adiposo propiamente tal. Las mayores concentraciones de lípidos en SNC se encuentran en la materia gris de la corteza cerebral, en membranas sinápticas, mitocondriales y microsomales (donde los fosfolípidos corresponden al 22% del total de lípidos) y en el segmento externo de los fotoreceptores de la retina. En estas dos estructuras destaca el alto contenido de AGPI como el ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6n-3), que ocupa el 50% del total de los ácidos grasos presentes, y el ácido araquidónico (AA, 20:4n-6). El DHA se encuentra en alta concentración en el segmento externo de la célula fotoreceptora, en la cual destaca la presencia de un alto contenido de discos, estructuras muy ricas en membrana que poseen una gran velocidad de recambio (1).

Se ha señalado que la química cerebral se caracteriza por dos hechos que le son propios: a) el flujo constante de

información, de carácter iónico o eléctrico, y b) la presencia de un complejo sistema de transferencia transmembranas (2). La precisa interconexión de miles de millones de neuronas requiere de una configuración muy compleja, que permite el adecuado funcionamiento de las funciones cerebrales. A esta característica, sin duda contribuyen las propiedades físico-químicas y biológicas aportadas por los lípidos presentes en cada estructura.

Ácidos grasos esenciales

Los ácidos grasos esenciales (AGE) se asocian estrechamente a procesos vinculados al desarrollo del SNC. Con el nombre de esenciales se designa a aquellos AG que deben ser ingeridos preformados en la dieta, cuya carencia ocasiona diversos trastornos (3). Su esencialidad se origina en la incapacidad de los humanos para insertar dobles enlaces en las posiciones de los carbonos 6 y 3 a contar del grupo metilo terminal de las moléculas: los ácidos linoleico (18:2n-6) y α -linolénico (18:3n-3).

Las materias grasas alimentarias están formadas principalmente por triacilglicéridos, cuyos AG constituyentes, al ser ingeridos en la dieta, afectan en forma importante los lípidos corporales y su función. Algunos AGPI, especialmente los esenciales y sus metabolitos de cadena larga, tienen su origen en plantas, zooplancton y animales marinos. Ambos AGE son sintetizados en los vegetales, en procesos asociados a la fotosíntesis, en tanto que sólo en organismos acuáticos se forman cantidades importantes de AGPI de cadenas largas de la familia n-3, tales como EPA (eicosapentaenoico, 20:5) y DHA, lo que permite que estos ingresen preformados al organismo si la dieta es omnívora y contiene productos tales como pescados, mariscos, algas.

El metabolismo de los AGE consiste básicamente en una secuencia de reacciones de desaturación y elongación, llevada a efecto por sistemas enzimáticos microsomales. Durante años se señaló que las enzimas que insertan dobles enlaces en los AGE son, sucesivamente, las delta 6, delta 5 y delta 4 saturadas, dando origen a metabolitos como los ácidos docosapentaenoico (DPA, 22:5n-6) y DHA. En efecto, las enzimas delta 6 y delta 5 desaturasas son muy importantes en estos procesos, y se ha comprobado que la misma enzima actúa sobre ácidos grasos de distinta familia como sustrato, aunque exhibe mayor afinidad por los de la serie n-3 (4). Sin embargo, en 1992 Sprecher describió la secuencia de reacciones que da origen al DHA a partir del 18:3n-3, estableciendo que en ella no participa la delta 4 desaturasa microsomal, sino que se produce un proceso de retroconversión del ácido 24:6 al 22:6, a través de una β -oxidación peroxisomal (5) (Figura 1).

FIGURA 1
Biosíntesis de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga a partir de los ácidos grasos esenciales

n-6		n-3	
18:2 linoleico		18:3 α -linolénico	
↓	$\Delta 6$ desaturasa	↓	
18:3		18:4	
↓	elongasa	↓	
20:3 dihomo- γ -linolénico		20:4	
↓	$\Delta 5$ desaturasa	↓	
20:4 araquidónico		20:5 EPA	
↓	$\Delta 6$ desaturasa	↓	
22:4		22:5	
↓	elongasa	↓	
24:4		24:5	
↓	$\Delta 6$ desaturasa	↓	
24:5		24:6	
↓	β -oxidación	↓	
22:5 DPA		22:6 DHA	

A los AG se les han asignado clásicamente roles energéticos, estructurales, formando parte de fosfolípidos (FL) de membrana, y de actuar como precursores de prostanoides y derivados. Los AG insaturados de las series n-7 y n-9, junto con los AG saturados, son importantes en la función estructural que desempeñan a nivel de membranas. Los efectos fisiológicos de los AGPI se han atribuido clásicamente a su capacidad de originar metabolitos biológicamente activos a partir de los productos de 20 átomos de carbono de cada serie:

AA (20:4n-6) y EPA (20:5n-3), que originan eicosanoides como prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos, entre otros, que exhiben acciones biológicas diversas (6). Sin embargo, hoy en día se reconocen otras funciones relevantes para los AGPI, incluyendo su participación como segundos mensajeros y su capacidad de regular la expresión de diversos genes (7,8).

Cuando la dieta no aporta AGE, la célula responde aumentando la síntesis de metabolitos del ácido oleico, a través de la acción de las mismas desaturasas y elongasas que actúan sobre los AGE y, en consecuencia, aumentan los niveles de 20:3n-9. Si la dieta no aporta AGPI de una de las dos familias esenciales, se mantienen bajos los AG de la serie deficiente, con un incremento proporcional de los metabolitos de aquella que se ingiere. Lo mismo ocurre cuando la razón de AGPI de una familia es muy alta respecto a la otra: un gran consumo de n-6 reduce los metabolitos de la serie n-3, y viceversa. Por ejemplo, si son deficientes los AG de la serie n-3, aumentan los niveles de AA y DPA (9).

La deficiencia de AGE ha sido descrita en animales y humanos, especialmente aquellos sometidos a alimentación parenteral con formulaciones carentes de lípidos. El cuadro se caracteriza por alteraciones en diversos órganos, retardo del crecimiento y polidipsia, entre otros (10). Los signos son bastante evidentes en el caso de la deficiencia de AGPI n-6, pero son más sutiles en el caso de la falta de AGPI n-3. Entre estos últimos se describen la pérdida de la agudeza visual y diversos trastornos del aprendizaje (9,10), lo que ha despertado el interés por conocer el rol de estos compuestos a nivel del SNC.

Durante miles de años de historia de la humanidad, la ingestión de grasas no se modificó, y la razón n-6/n-3 era ligeramente mayor que 1. Sin embargo, en unos pocos años (algo más de un siglo), luego de la revolución industrial, con el cambio de los alimentos naturales por los refinados, sumado al empleo de técnicas culinarias más sofisticadas, se ha producido un incremento significativo de la razón n-6/n-3, junto con un gran aumento de la ingestión de grasa total (11). En forma paralela, se observa un aumento exponencial de enfermedades crónico-degenerativas, como las cardiovasculares. Las repercusiones de estos cambios de los hábitos dietarios a nivel del desarrollo del SNC están recién comenzando a ser investigados.

AGE y SNC

El crecimiento y desarrollo cerebrales siguen un patrón cronológico que obedece a un diagrama predeterminado, lo que les hace vulnerables a un stress nutricional, como el aporte inadecuado de lípidos, que puede ocasionar secuelas potencialmente irreversibles (12). Las consecuencias de la deficiencia de lípidos esenciales depende de su grado o intensidad, su duración y etapa del desarrollo en la que se produzca. En el humano, a diferencia de lo que ocurre en otras especies mamíferas, el período de mayor crecimiento cerebral es

perinatal, y abarca etapas de la gestación y los primeros años de vida. De allí la importancia de una nutrición adecuada en este período, denominado "vulnerable", que ha sido establecido entre el tercer trimestre de gestación y los 18 primeros meses de vida postnatal, el que coincide con la mayor acumulación de lípidos en cerebro (13).

AGPI en niños prematuros y de término

Durante el embarazo, la transferencia de lípidos madre-feto es muy importante. Se estima que, en promedio, se incorporan en los tejidos maternos y fetales 2,2 g de AGE diarios, con un total de 600 g (14,15). Más del 50% de la energía aportada al feto y al neonato es utilizada en el crecimiento cerebral. En el depósito de AGPI en cerebro de niños en etapas pre y postnatales son importantes ambas familias de AGE. La acumulación de AGPI de cadena larga (AA y DHA) es significativamente mayor que la de sus precursores 18:2n-6 y 18:3n-3, y se produce un gran incremento de estos lípidos durante las primeras 12 semanas de vida postnatal (16). La mayor parte del DHA se acumula en el S.N.C. entre las 26 y 40 semanas de gestación, razón por la que los niños que nacen en forma prematura, esto es, antes de las 32 semanas, se encuentran enfrentados al riesgo de no poseer depósitos adecuados de este AGPI para satisfacer sus requerimientos, además de una capacidad limitada para formarlo a partir del precursor, el ácido α -linolénico. Los niveles de estos AGPI de cadena larga (AGPICL) en el SNC de niños de pretérmino son más bajos que en los niños de término, debido a que nacen con una menor reserva, la que resulta muy difícil de compensar posteriormente. De allí el interés por establecer cuáles son las necesidades de DHA y, eventualmente, AA en prematuros y la forma más efectiva de entregarlo preformado a través de la dieta (17).

Durante el primer año de vida postnatal, se estima que el cerebro aumenta de peso en unos 750 g, en gran parte debido a la acumulación de lípidos. A ello contribuyen, en forma importante, el proceso de mielinización, asociado a depósitos de AGS y AGMI, y una gran proliferación de estructuras membranosas ricas en AGPI. La acumulación de DHA, en tanto, sigue siendo relevante al menos durante las primeras 40 semanas de vida, y se ha demostrado que en los niños alimentados artificialmente el depósito de DHA es menor que en aquellos que han sido amamantados. Las ventajas nutricionales y no nutricionales de la lactancia materna están fuera de toda duda, y una de las publicaciones que más ha llamado la atención relaciona la lactancia natural de prematuros con un mayor coeficiente intelectual de esos niños (equivalente a 8,3 puntos) alrededor de los 8 años de edad, comparados con sus pares que recibieron alimentación artificial (18). Aunque estos resultados no pudieran ser atribuidos íntegramente a los AGPICL presentes en la leche materna, cabe considerar estas observaciones, que apuntan claramente a su rol beneficioso en el desarrollo del SNC.

Un proceso importante que ocurre durante el embarazo es

el de biomagnificación o bioconcentración de AGPICL a medida que estos son transferidos de la madre al feto (19). Las concentraciones de estos AG en plasma del cordón umbilical son más altas que las que se encuentran en el plasma materno, con el fin de suplir al feto en gestación los sustratos requeridos para su desarrollo. Estudios realizados en embarazadas vegetarianas exhiben diferencias en el aporte de estos AGPI al feto en comparación con las omnívoras: en los FL del cordón de las primeras predomina el aporte de DPA, en tanto que en las omnívoras predomina el DHA (20). Cabe señalar que el desarrollo del SNC es sensible a la razón n-6/n-3 de los AGPI disponibles, por lo que esta situación puede resultar de riesgo, y sus repercusiones están siendo evaluadas.

Una pregunta que ha sido difícil de responder con certeza hasta el momento es ¿Cómo se adquieren estos AGPICL a nivel cerebral? Las posibilidades más aceptadas son: 1) la síntesis in situ a partir de los precursores dietarios, los AGE, a través de la acción de desaturasas y elongasas, 2) a esta biosíntesis se sumaría, en retina y cerebro, una gran capacidad de conservación de DHA durante la deficiencia de AGPI n-3 provenientes de la dieta, 3) la síntesis hepática de estos AGPICL a partir de los precursores y su exportación a tejidos en forma de lipoproteínas, 4) la captación directa a nivel del cerebro de AGPICL preformados, ingeridos como tales en la dieta. De todos estos mecanismos, se ha observado que el último presenta la mayor eficiencia (21,22).

DHA y función visual

El DHA constituye hasta el 60% de los lípidos presentes en el segmento externo de los fotoreceptores de la retina. Las relaciones entre 18:3n-3 y su metabolito DHA en dieta, hígado y fotoreceptor de la retina se han descrito de la siguiente forma: el ácido α -linolénico ingresa al organismo a través de la dieta y en el hígado es metabolizado a DHA, el que puede ser exportado, llegando en forma de lipoproteínas hasta el fotoreceptor, donde es incorporado en FL a través de una docosahexaenoil-CoA sintetasa, es reciclado o es liberado. Si sale del receptor, puede tomar una vía corta y volver a ingresar al mismo tejido, o bien tomar una vía larga, para llegar nuevamente hasta el hígado, desde donde es exportado para luego volver a formar parte del fotoreceptor (23).

Los eficientes mecanismos de conservación de DHA a nivel de la retina dificultan hacer evidentes los efectos derivados de su depleción. A ello se suma que, después del destete, este AGPICL es retenido en el cerebro en cantidades que prácticamente no varían hasta la edad adulta. Por ello, los estudios para evaluar los efectos de la depleción pueden requerir de 2 ó más generaciones con dieta deficiente. Pese a estas dificultades, se reconocen roles específicos para el DHA en el S.N.C. a dos niveles: 1) función visual, 2) función cerebral. Para ejercer sus efectos, el aporte in útero de DHA al gestante ocurre a través de la placenta y, luego del nacimiento, a través de la leche materna. De allí la importancia de enfatizar el consumo, especialmente en la embarazada y en la mujer que

amamanta, de alimentos aportadores de AGPICL n-3, como son los pescados, mariscos y algas.

Cuando, pese a los mecanismos de conservación, se produce una depleción en niveles de DHA de hasta un 60%, se genera pérdida de la agudeza visual, defectos de aprendizaje, alteración de la función de la rodopsina, y diversas ineficiencias de los procesos asociados a visión, como la fototransducción y el reciclaje de los discos del fotoreceptor. Esto es, una serie de alteraciones a nivel funcional, más que de tipo morfológico (24). El sistema visual permite correlacionar, en forma relativamente simple, función con estructura (en comparación con otras funciones cerebrales), de allí que sea utilizado ampliamente en este tipo de estudios.

Numerosos resultados experimentales muestran el efecto de diferentes dietas sobre la composición de FL de retina. Las dietas se diseñan de modo que difieren básicamente en su aporte en AGPI n-3 y n-6, utilizando, por ejemplo, aceites de pescado (aporta EPA, DHA), canola (aporta ácidos linoleico y α -linolénico), y/o cártamo (rico en ácido linoleico). Los animales alimentados por un tiempo con estas dietas exhiben diferencias en el contenido de DPA y DHA en FL de retina. Además, se observa una correlación entre el contenido de DHA de la retina y la razón n-6/n-3 de la dieta, asociada al aporte dietario de AGPI n-3 (24).

La función visual se puede evaluar a través de distintas metodologías, entre las cuales una de las más empleadas es la electroretinografía (ERG). En esta técnica, un mayor umbral de estimulación requerido para provocar una respuesta de los fotoreceptores indica que hay menor sensibilidad y madurez del tejido, situación que se observa en niños con deficiencia de DHA. Otra medida muy utilizada es la del ángulo mínimo de resolución (log MAR), en que mayores valores de respuesta indican que la agudeza visual es mejor y el sistema ha alcanzado mayor madurez, como se observa en los niños amamantados. También se emplean pruebas de reconocimiento visual, en las que la respuesta es mejor en niños alimentados con lactancia materna versus fórmulas artificiales (25-27).

La medición de la función visual se ha realizado en primates no humanos y en niños, y se ha observado consistentemente una correlación entre el nivel de DHA en retina y el umbral de respuesta a la luz de los bastones: se requiere menor intensidad de luz para inducir la misma respuesta cuando los niveles de DHA son más altos. La agudeza visual, medida a través de potenciales evocados (log MAR), también se correlaciona con la razón DHA/DPA en glóbulo rojo, que se emplea como marcador de los niveles de estos AGPI en retina en niños. A menores valores de log MAR, mejor es la agudeza visual, la que se correlaciona con niveles más altos de AGPI de cadena larga n-3 respecto a n-6 en FL (25).

Uauy y cols (26) han medido los niveles de DHA en glóbulo rojo y FL plasmáticos de niños de pretérmino alimentados con leche humana o fórmulas que contienen distintos

aceites, como maíz (aporta 18:2n-6), soya (aporta 18:3n-3), o suplemento de origen marino (aporta AGPICL n-3). La función visual fue evaluada como umbral en ERG y potenciales evocados a las 36 y 57 semanas de edad. Los autores observaron que, en glóbulo rojo, a las 36 semanas el nivel de DHA sólo fue más bajo en el grupo alimentado con aceite de maíz, que no aporta AGPI n-3, y que el efecto de la ingestión de leche humana no difirió del suplemento de aceite marino en glóbulo rojo ni plasma. La agudeza visual fue mayor en niños alimentados con leche humana, soya o aceite marino, y más baja en los niños que recibieron aceite de maíz. A las 57 semanas, se observó que los niveles de DHA se mantuvieron altos en los FL de los niños amamantados o alimentados con suplemento con aceite marino, y a nivel plasmático fueron mayores en este último. El ERG no mostró diferencia en la respuesta según la dieta y la respuesta a potenciales evocados fue mejor con leche materna o aceite marino. Estos resultados muestran que el aporte dietario de ácido α -linolénico no es eficiente para suplir los requerimientos de DHA del tejido nervioso en el largo plazo, y avalan que, en niños de pretérmino, los AGPICL deberían ser considerados como condicionalmente esenciales.

Diversos estudios, realizados tanto en primates no humanos como en niños, avalan que la deficiencia de DHA ocasiona respuesta alterada a la luz, desarrollo visual más lento, cambios de comportamiento asociados a trastornos de aprendizaje, menor capacidad de discriminación y otra serie de respuestas alteradas, muchas de las cuales reflejan el menor estado de maduración del sistema nervioso (10,25-28). La medición de estas funciones no es fácil de lograr, lo que se suma a que existen muchos factores intervinientes en la respuesta. No obstante, cada día queda más claro el papel que desempeñan los lípidos dietarios en la maduración nerviosa.

En consecuencia, se puede afirmar que para el recién nacido de pretérmino pueden considerarse esenciales DHA y AA. Pese al gran énfasis puesto en el rol del DHA, es importante recalcar que el AA también cumple roles de gran relevancia en el desarrollo del SNC, y su deficiencia afecta el crecimiento pre y postnatal (29). Evidencias de su esencialidad la constituyen su presencia en la leche materna, la serie de interacciones que ejercen con los AGPI n-3, y diversos roles específicos a nivel de la función nerviosa y vascular. Lo importante es mantener una razón adecuada de aporte de AGPI de cadena larga de las dos familias, la que se consigue con una dieta lo suficientemente variada.

Durante el período de lactancia, la dieta materna debe satisfacer la alta demanda de energía que representa la síntesis de leche, lo que se logra con un suplemento de 500 kcal extra diarias, que deben incluir 3 a 4 g diarios de AGE en el primer trimestre, subiendo a 5 g a medida que se agotan los depósitos de grasa (aproximadamente 4 kg, sintetizados durante el embarazo) (15). En el lactante, los lípidos cumplen funciones importantes: energéticas (cubren más del 50% de los requerimientos), palatabilidad, control de la saciedad, aporte de AGE

y AGPICL, colesterol y vitaminas liposolubles. La leche materna no es alimento ideal, pero es el mejor alimento de que dispone el recién nacido. Su composición lipídica varía con la dieta materna, sus depósitos de grasa, el tiempo de mamada (inicio, final), edad de niño, entre otros factores. Las fórmulas destinadas a la alimentación de recién nacidos intentan acercarse a la composición de la leche humana, pero es muy difícil alcanzarla. Sólo en los últimos años se ha reconocido la importancia de incorporar AGPICL en estas fórmulas. La industria debe enfrentar el desafío de elaborar el mejor alimento posible para desarrollar las potencialidades humanas. Para ello, se dispone de materias primas como las grasas lácteas, grasas parcialmente hidrogenadas (con riesgo de contener cantidades elevadas de AG trans), aceites vegetales refinados, triacilglicéridos de cadenas medianas, aceites de pescado, microalgas u otros (aportan AGPICL n-3) o grasa de huevo (lecitinas). Un aspecto clave, que aún no ha sido esclarecido, es cuál es la relación n-6/n-3 óptima en estas funciones, destinadas tanto al lactante de término como especialmente al prematuro, tema que ha acaparado la atención de los expertos en búsqueda de una pronta respuesta (15,30,31).

CONCLUSIONES

1. Los AGPICL n-6 y n-3 se acumulan en membranas celulares en el SNC, especialmente sinápticas y en fotoreceptores de retina.
2. Estos AG se requieren en etapas pre y postnatales, período de mayor vulnerabilidad del desarrollo del SNC.
3. La mejor forma de lactancia es la materna (otorgada por una madre omnívora).
4. Los prematuros requieren AGPICL preformados, para ellos tienen el carácter de condicionalmente esenciales.

REFERENCIAS

1. Bazan NG, Cordon WC & Rodríguez de Truco EB. Docosahexaenoic acid uptake and metabolism in photoreceptors: retinal conservation by an efficient retinal pigment epithelial cell-mediated recycling process. En: Neurobiology of Essential Fatty Acids, NG Bazan, ed. Plenum Press, Ney York, 1992; p.295-306.
2. Crawford MA. The role of dietary fatty acids in biology: their place in the evolution of the human brain. Nutr Rev 1992; 50:3-11.
3. Burr CO & Burr MM. A new deficiency disease produced by rigid exclusion of fat from the diet. J Biol Chem 1929; 82:345-367.
4. Brenner RR. Los ácidos grasos esenciales y sus funciones. Acta Bioquím Clin Latinoamer 1993; 27:3-38.
5. Sprecher H. Long chain fatty acid metabolism. En: Polyunsaturated fatty acids in human nutrition. U Bracco, RJ Deckelbaum (Eds.) Nestlé Nutrition Workshop Series 1992; 28:13-24.
6. Kinsella JE, Lokesh B & Stone RA. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and amelioration of cardiovascular disease: possible

- mechanisms. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:1-28.
7. Merrill AH. Long chain fatty acids and other lipid second messengers. En: Polyunsaturated fatty acids in human nutrition. U Bracco, RJ Deckelbaum (Eds.) Nestlé Nutrition Workshop Series, 1992; 28:41-52.
 8. Clarke SD & Jump DB. Polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Lipids*, 1996; 31:S7-S11.
 9. Parlsrud JR, Pensler L & Whitten CF. Essential fatty acid deficiency in infants induce by fat-free intravenous feeding. *Am J Clin Nutr*, 1972; 25:897-904.
 10. Connor WE, Neuringer M & Reisbick S. Essential fatty acids: the importance of n-3 fatty acids in the retina and the brain. *Nutr Rev*, 1992; 50:21-29.
 11. Simopoulos AP. Omega-3 Fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr*, 1991; 438-463.
 12. Dobbing G. Vulnerable periods of brain development. En: Lipids, malnutrition and the developing brain. K Elliot, J Knight, eds. Associated Scientific Publishers, Amsterdam, 1972; p.9-20.
 13. Wainwright P. Do essential fatty acids play a role in brain and behavioral development? *Neurosci Biobehav Rev*, 1992; 16:193-205.
 14. Innis SM. Essential fatty acids in growth and development. *Prog Lipid Res*, 1991; 30:39-103.
 15. World Health Organization. Fats and oils in human nutrition. Report of a joint expert consultation. FAO Food and Nutrition Paper, 1994; 57:49-55.
 16. Clandinin MT & Van Aerde JEE. Developmental aspects of long chain fatty acid metabolism: CNS development. En: Polyunsaturated fatty acids in human nutrition. U Bracco, RJ Deckelbaum (Eds.) Nestlé Nutrition Workshop Series, 1992; 28:111-119.
 17. Carlson SE, Rhodes PG & Furguson MG. Docosahexaenoic acid status of preterm infants at birth and following feeding with human milk or formula. *Am J Clin Nutr*, 1986; 44:798-804.
 18. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G & Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet* 1992; 399:261-264.
 19. Crawford MA, Hassam AG & Stevens PA. Essential fatty acid requirements in pregnancy and lactation with special reference to brain development. *Prog Lipid Res*, 1981; 20:31-40.
 20. Breddy S, Sanders TAB & Obeid O. The influence of maternal vegetarian diet on essential fatty acid status of the newborn. *World Rev Nutr Diet* 1994; 75:102-104.
 21. Koletzko B. Long chain polyunsaturated fatty acids in the diets of premature infants. En: Polyunsaturated fatty acids in human nutrition. U Bracco, RJ Deckelbaum (Eds.) Nestlé Nutrition Workshop Series 1992; 28:135-146.
 22. Salem N, Wegher B, Mena P & Uauy R. Arachidonic and docosahexaenoic acids are biosynthesized from their 18-carbon precursors in human infants. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996; 93:49-54.
 23. Bazan NG. Study of n-3 polyunsaturated fatty acids and their significance in the central nervous system. En: Nutrition and the Brain, RJ Wurtman, JJ Wurtman, eds. Raven Press, New York, 1990; p.1-24.
 24. Weisinger HS, Vingrys AJ & Sinclair AJ. The effect of docosahexaenoic acid on the electroretinogram of the Guinea Pig. *Lipids* 1996; 31:65-170.
 25. Makrides M, Neumann MA & Gibson RA. Is dietary docosahexaenoic acid essential for term infants? *Lipids*, 1996; 31:115-119.
 26. Uauy R, Peirano P, Hoffman D, Mena P, Birch D & Birch E. Role of essential fatty acids in the function of the developing nervous system. *Lipids* 1996; 31:S167-S176.
 27. Neuringer M, Connor WE, Van Petten C & Barstad L. Dietary omega-3 fatty acid deficiency and visual loss in infant Rhesus monkeys. *J Clin Invest* 1984; 73:272-276.
 28. Carlson S & Werkmen SH. A randomized trial of visual attention of preterm infants fed docosahexaenoic acid until two months. *Lipids*, 1996; 31:85-90.
 29. Koletzko B, Decsi T & Demmelmair H. Arachidonic acid supply and metabolism in human infants born at full term. *Lipids*, 1996; 31:79-83.
 30. Salem N & Ward GR. Are w-3 fatty acids essential nutrients for mammals? *World Rev Nutr Diet*, 1993; 72:128-147.
 31. Lien EL. The ratio of linoleic acid to α -linolenic acid in infant formulas: current facts and future research directions. *World Rev Nutr Diet*, 1994; 75:92-95.

Recibido: 10-01-1997

Aceptado: 19-11-1997