

Diferencias en la composición porcentual de los poliinsaturados de cadena larga en eritrocitos materno-fetales en nacimientos de término o pretérmino en humanos

Julia Araya Araya, Myrna Rojas García, Pilar Fernández Fraile, Argentina Mateluna Acevedo

Universidad de Chile y Maternidad Hospital San José

RESUMEN. Se investiga el contenido y la distribución de los ácidos grasos altamente poliinsaturados de cadena larga (APCL) en los fosfolípidos de eritrocitos materno-fetales en sangre materna venosa y de cordón umbilical obtenida al momento de partos de término o pretérmino en humanos. Se seleccionaron madres del mismo nivel socioeconómico, sanas. Once madres dieron a luz niños sanos de término (40 semanas), y veintidós niños sanos de pretérmino (32-34 semanas). Se obtuvo sangre venosa materna y sangre umbilical al momento del parto. Se aislaron los fosfolípidos de los eritrocitos, los ácidos grasos de los fosfolípidos se analizaron por cromatografía gas-líquida. Los resultados informan que en los fetos de término el contenido de todos los APCL omega 6 y omega 3 particularmente 20:4w6 (ARA), y 22:6w3 (DHA), se encontraron significativamente más altos que en su madre, a la inversa todos los APCL fueron significativamente menores en el feto pretérmino en relación a su madre. Al comparar contenidos de ARA y DHA entre los fetos se observó que sólo el DHA se encontró significativamente disminuido en fetos pretérmino. Las mujeres que dieron a luz niños de pretérmino demostraron una alta relación ARA/DHA en su sangre en relación a las mujeres con parto de término. De este estudio y tomando en cuenta la literatura preexistente se puede sugerir que un alto contenido de ARA en eritrocitos materno y fetales podría ser una señal de riesgo de prematuridad.

Palabras clave: Araquidónico, docosahexaenoico, eritrocitos materno-fetal, prematuros.

SUMMARY. Maternal and fetal long chain fatty acids in term and preterm birth. The content and distribution of long-chain polyunsaturated fatty acids (LCP) of maternal-fetal erythrocytes phospholipids was investigated. Blood samples from healthy pregnant women were taken from maternal veins and umbilical cord at spontaneous delivery time. Two groups were segregated and compared in terms of fetuses gestational age: preterm delivery (32-34 weeks) and term delivery (40 weeks). The results showed that in erythrocytes of term newborn the content of LCP omega 6 and omega 3; particularly 20:4w6 (ARA) and 22:6w3 (DHA), were found to be statistically higher than their respective mother. However, in preterm newborns, all LCP from phospholipids erythrocytes were found to be statistically lower than in their mother. Comparing the content of ARA and DHA between the newborn groups, it observed that only DHA was decreased in preterm group. Women who delivered premature babies showed a blood ratio ARA/DHA higher than those who delivered term-babies. From this study and considering previous information it can be suggested that a high content of ARA and ARA/DHA ratio in maternal and fetal erythrocytes may considered an early risk signal of preterm delivery.

Key words: Arachidonic, docosahexaenoic, maternal-fetal erythrocytes, preterm birth.

INTRODUCCION

La esencialidad de los ácidos grasos (AG) de la serie 6 el ácido linoleico (18:2w6; L), y de la serie 3 el ácido alfa linoléico (18:3w3; AL), se basa no sólo en que ellos no pueden ser sintetizados por los mamíferos, sino porque además los derivados de ambos cumplen diferentes funciones a nivel celular (1).

El ácido araquidónico (20:4w6; ARA), derivado del L por la acción de desaturasas y elongasas, es necesario para estructurar los fosfolípidos de todas las membranas celulares y subcelulares, en donde además de proporcionar fluidez a la membrana es sustrato para la síntesis de eicosanoides como son las prostaglandinas (PG2), prostaciclina (PGI),

tromboxanos (TXA2), leucotrienos (LTB4), todos ellos involucrados en la mantención e integridad de la piel, en el crecimiento, en la reproducción, y en la respuesta inmune (2-4). El ácido docosahexaenoico (22:6w3; DHA), sintetizado a partir del AL por la acción de las mismas desaturasas de los omega 6 y por beta oxidación peroxisomal, estructuran los fosfolípidos de las membranas del sistema nervioso, del cerebro y de la retina. Deficiencias de DHA provocan alteraciones conductuales, visión deficiente y electroretinogramas anormales (5).

Ni el feto humano ni la placenta son capaces de sintetizar ARA ni DHA, por lo tanto ellos dependen del aporte exógeno (6). El suministro de estos ácidos grasos altamente poliinsaturados de cadena larga (APCL) es de responsabilidad

de la sangre de la madre. Se ha sugerido que los eritrocitos maternos jugarían un rol muy importante en esta referencia (7).

La fracción fosfolípida de los eritrocitos contienen una gran cantidad de APCL, y cualquiera alteración en el estado nutricional de APCL, es más precoz y pronunciado en ellos (8).

Se ha demostrado que existe una correlación entre la composición de los APCL de los fosfolípidos de los eritrocitos con los del cerebro, sugiriendo que los cambios experimentados en la membrana del eritrocito podrían resultar valiosos en la evaluación del estado nutricional de los APCL en otros órganos como cerebro y retina (9).

Los niños que nacen antes de las 32 semanas de gestación, tienen baja concentración de DHA en su cerebro (10), y cantidades limitadas de DHA almacenado en su hígado (11).

Los mecanismos y la cantidad de ácidos grasos que se transporta desde la circulación materna a la fetal se desconocen o están poco dilucidados.

Es difícil obtener evidencia directa de la transferencia de ácidos grasos desde una placenta que funciona normalmente.

El propósito de este estudio fue analizar la concentración y distribución de los ácidos grasos en los fosfolípidos de los eritrocitos de la unidad materno-fetal en humanos al momento del parto término. Para conocer si la edad gestacional afecta estos parámetros se realizó el estudio además en madres y fetos de partos prematuros.

SUJETOS Y METODOS

Con el consentimiento informado de cada madre para participar en el estudio, y de acuerdo con las normas éticas de las Maternidades del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y del Hospital San José donde se atendieron los partos; se seleccionaron embarazadas que dieron a luz niños neonatos de término o pretérmino. Se seleccionaron 11 madres con parto de término y 22 con parto de pretérmino. El nivel socioeconómico de las participantes fue medio bajo, sus edades fluctuaron entre los 18 y 32 años, con paridad previa no superior a un hijo, con pesos adecuados para la edad gestacional, sanas, no fumadoras.

Los recién nacidos de término (40 semanas de edad gestacional) y de pretérmino (32 a 34 semanas de edad gestacional) estaban libres de patologías metabólicas y malformaciones congénitas y su peso era adecuado para la edad gestacional, confirmado por examen efectuado por los neonatólogos y médicos residentes de las unidades de cuidado neonatal de ambas maternidades.

Encuesta alimentaria

Se aplicaron simultáneamente dos encuestas a las madres un día después del parto; una de frecuencia y cantidad de consumo de alimentos cuantificada y otra de recordatorio de 24 horas (12,13).

Se obtuvo muestras de sangre venosa a la madre en el momento del parto. Las muestras de sangre umbilical se extrajeron antes de separar el cordón de la placenta, cuando la placenta aún permanecía en el útero.

Las muestras de sangre se recibieron en tubos con EDTA al 5% en buffer pH 7.0. La sangre con anticoagulante se centrifugó, para separar el plasma de los glóbulos rojos. El pellet de glóbulos rojos se lavó tres veces con 10 ml de solución salina al 0.9 %, después de la tercera centrifugación se guardaron a -20°C y se analizaron dentro de las 24 horas siguientes. Los lípidos de los glóbulos rojos se separaron usando el método de Rose y Oaklander (14); se agregó hidroxitolueno butilado (10 ug/ml volumen final) como antioxidante. Los fosfolípidos se separaron del resto de los otros lípidos, por cromatografía capa fina, usando placas con sílica gel G. Los ácidos grasos de los fosfolípidos se incubaron con KOH alcohólica al 6% y se extrajeron con hexano, los extractos fueron sometidos a metilación. Después de la metilación, los ácidos grasos de los fosfolípidos se cuantificaron por cromatografía capilar gas-líquido descrita por Innis y cols. (15). Los picos fueron identificados por comparación computarizada con estándares auténticos, los que fueron corridos en cada determinación.

Análisis estadístico

Para comparar el contenido de ácidos grasos en los fosfolípidos de la sangre venosa materna y umbilical, los resultados se analizaron usando el test "t" de Student. Para comparar la composición y el contenido de ácidos grasos de glóbulos rojos entre las madres con parto de término y pretérmino y recién nacidos de término y prematuros, los resultados se analizaron por ANOVA, ingresándolos en una base de datos, usando software EPI-INTRO-VISIO, considerando una $p < 0.05$ según test de Tukey, como indicador de diferencia estadísticamente significativa.

El análisis de la composición de los ácidos grasos y el contenido de ácidos grasos de la dieta consumida por las madres, obtenida por encuestas dietéticas utilizó el programa de un software Food Processor II.

RESULTADOS

En la Tabla 1, se informan las características de las madres y neonatos de término y pretérmino que participaron en este estudio. Puede observarse que en las madres no hubo diferencias en las edades, ni en la talla, pero se diferenciaron en el peso y en la edad gestacional al momento del parto. Los neonatos tenían peso y talla significativamente diferentes ($p < 0.05$). La ingesta de energía (Kcal/día), de lípidos y ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados expresados en gramos día, se informan en Tabla 2. La ingesta energética, de lípidos, ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados fueron significativamente distintas entre los grupos ($p < 0.05$).

TABLA 1
Características materno-fetales

n	Parto término (11)	Parto prematuro (22)
Madres		
Edad (años)	26,70 ± 4,90	22,50 ± 5,20
Talla (m)	1,58 ± 4,31	1,50 ± 4,16
Peso (kg)	*61,74 ± 6,40	56,00 ± 4,54
Edad Gestacional (semanas)	*39,00 ± 0,87	*33,00 ± 0,47
Recién Nacido		
Peso (g)	*3300 ± 4,90	*1700 ± 37
Talla (cm)	*49,59 ± 1,96	*41,54 ± 1,82

Los valores promedios ± desviación estándar.

Los asteriscos indican significancia estadística a un nivel $p < 0.05$ test «t» Student.

TABLA 2
Ingesta de energía (Kcal/día), lípidos totales (g) ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados de madres con parto de término y pretérmino

Grupo	Término	Pretérmino
Energía (Kcal/día)	*2355 ± 594	*1774 ± 459
Lípidos Totales (g)	*82,70 ± 18,7	*45,75 ± 15,8
Ácidos Grasos		
Saturados	*25,06 ± 10,31	*13,01 ± 5,26
Monoinsaturados	*18,24 ± 4,81	*11,07 ± 3,72
Poliinsaturados	*28,41 ± 10,1	*14,41 ± 4,14

Los valores son promedios ± menos desviación estándar de madres con parto de término y pretérmino.

Los asteriscos indican significancia estadística a un nivel $p < 0.05$ test «t» Student.

El perfil de los ácidos grasos de fosfolípidos de eritrocitos obtenidos de sangre venosa materna y umbilical de partos de término se informa en Tabla 3. En esta tabla se observa que en los neonatos el contenido de ácidos grasos saturados fue menor que en sus madres, pero que el contenido de APCL omega 3 y 6, particularmente en relación al ARA y DHA, fueron significativamente mayores.

La Tabla 4 da cuenta de la composición de los ácidos grasos en fosfolípidos de eritrocitos de sangre de la vena materna y de cordón umbilical en partos de pretérmino. Se puede apreciar la existencia de una considerable diferencia con el grupo de término; ya que el contenido de ácidos grasos saturados y monoinsaturados fueron más altos, y los APCL omega 3 y 6 y especialmente el ARA y el DHA significativamente menores en el feto que en la madre.

TABLA 3
Composición porcentual de los ácidos grasos en los fosfolípidos de eritrocitos materno-fetales en partos de término

Grupos	Vena materna (n=11)	Cordón umbilical (n=22)
Ácidos Grasos		
Saturados (% ésteres metílicos)		
16:00	*32 ± 2,46	*28 ± 1,41
18:00	16 ± 1,16	17 ± 0,67
Total	49 ± 1,75	47 ± 0,97
Monoinsaturados		
18:1 w 9	12,0 ± 1,19	11,9 ± 0,89
18:1 w 11	1,6 ± 0,68	1,2 ± 0,55
Total	13,9 ± 1,82	13,5 ± 0,73
Poliinsaturados		
w6		
18:2	4,3 ± 0,18	5,2 ± 0,23
20:3	2,5 ± 0,37	2,7 ± 0,59
20:4	*11,4 ± 0,48	*13,6 ± 0,53
22:4	*2,2 ± 0,32	*2,8 ± 0,33
22:5	*0,7 ± 0,45	*1,1 ± 0,32
Total	*21,7 ± 1,07	*25,3 ± 0,84
w3		
20:5	*0,20 ± 0,19	*0,30 ± 0,36
22:5	0,88 ± 0,79	1,31 ± 0,60
22:6	*4,19 ± 0,33	*4,80 ± 0,72
Total	*5,27 ± 0,60	*6,30 ± 0,56

Los valores son promedios + desviación estándar.

Los asteriscos (*) indican significancia estadística a un nivel de $p < 0.05$ test «t» de Tuckey.

TABLA 4
Composición porcentual de los ácidos grasos en los fosfolípidos de eritrocitos materno-fetales en partos de pretérmino

Grupos (n)	Vena materna (22)	Cordón umbilical (22)
Ácidos Grasos		
Saturados (% ésteres metílicos)		
16:0	26 ± 0,74	29 ± 2,48
18:0	16 ± 0,47	17 ± 0,64
Total	*45 ± 0,90	*50 ± 2,93
Monoinsaturados		
18:1 w 9	13,0 ± 0,42	12,9 ± 1,39
18:1 w 11	1,4 ± 0,29	2,0 ± 0,33
Total	14,7 ± 1,82	17,2 ± 1,7
Poliinsaturados		
w6		
18:2	*5,6 ± 0,31	*5,1 ± 0,66
20:3	*3,2 ± 0,23	*2,3 ± 0,42
20:4	*13,9 ± 0,31	*12,5 ± 0,83
22:4	*2,9 ± 0,42	*2,5 ± 0,76
22:5	*1,0 ± 0,18	*0,7 ± 0,36
Total	*26,6 ± 0,59	*23,0 ± 2,57
w3		
20:5	*0,12 ± 0,25	*0,80 ± 0,30
22:5	*1,04 ± 0,16	*0,25 ± 0,05
22:6	*4,36 ± 0,32	*3,54 ± 0,49
Total	*6,36 ± 0,44	*4,30 ± 1,03

Los valores son promedios ± desviación estándar.

Los asteriscos (*) indican diferencia significativa a un nivel de $p < 0.05$ test "t" de Tukey.

Los resultados informados en la Tabla 5, dan cuenta de la confrontación directa del contenido de ARA, DHA, APCL omega 6 y 3 en eritrocitos de la madre y de su neonato, se observó que en la madre que dio a luz un niño de término existe una reducción en el contenido del ARA, (-2.17); DHA, (-0.70); APCLw6, (-3.30); y APCL, (-1.29); ($p < 0.05$), en sus eritrocitos comparado con su hijo. Lo contrario se observó en las madres de niños de pretérmino en que se evidenció una tendencia a una mayor concentración en los eritrocitos maternos comparados con los eritrocitos de sangre umbilical para ARA (+1.80), DHA (+0.70), APCLw6 (+3.43) y APCL (+1.35). La relación ARA/DHA se encontró más alta en eritrocitos de madres de pretérmino así como en sus fetos con respecto a la relación ARA/DHA en los eritrocitos materno-fetales de término.

TABLA 5
Contenido de ácido araquidónico, docosaheptaenoico y ácidos grasos totales omega 6 y 3 en eritrocitos materno-fetales pareados

Acidos Grasos	Vena Materna	Cordón Umbilical	Diferencia Materno-Umbilical
20:4 w6			
Término	$11,4 \pm 0,48$	$13,6 \pm 0,53$	$-2,17 \pm 1,09^{**}$
Pretérmino	$13,9 \pm 0,31$	$12,5 \pm 0,83$	$+1,80 \pm 1,45^{**}$
22: 6w3			
Término	$4,19 \pm 0,33$	$4,80 \pm 0,72$	$-0,70 \pm 0,58^{**}$
Pretérmino	$4,36 \pm 0,33$	$3,54 \pm 1,06$	$+0,70 \pm 0,56^{**}$
20: 4w6/22: 6w3			
Término	$2,73 \pm 0,15$	$2,82 \pm 0,44$	
Pretérmino	$3,27 \pm 0,23$	$3,46 \pm 0,55$	
APCL w 6			
Término	$16,98 \pm 1,0$	$20,15 \pm 0,86$	$-3,30 \pm 1,48^{**}$
	$21,00 \pm 0,56$	$17,94 \pm 2,50$	$+3,43 \pm 2,03^{**}$
APCL w 3			
Término	$5,27 \pm 0,60$	$6,30 \pm 0,56$	$-1,29 \pm 0,54^{**}$
Pretérmino	$6,36 \pm 4,30$	$4,30 \pm 1,03$	$+1,35 \pm 0,81^{**}$

Los valores son promedios \pm desviación estándar.

Diferencias estadísticamente significativas materno-fetales (** $p < 0.05$).

Diferencias estadísticamente significativas entre fetos término y pretérmino ($\diamond p < 0.05$) y entre madres con parto de término y pretérmino ($^{\circ} p < 0,05$).

DISCUSION

Este estudio ha examinado la diferencia materno fetal en el contenido de APCL, tomando en cuenta la contribución porcentual de todos los ácidos grasos en los fosfolípidos de los eritrocitos de la vena materna y la contribución porcentual de todos los ácidos grasos en los fosfolípidos de sangre de cordón umbilical, en el momento del parto en embarazos de término y pretérmino.

A diferencia de los niños de término, los neonatos de

pretérmino por abandonar el útero a las 32-34 semanas de gestación, no tuvieron el beneficio de la transferencia placentaria de APCL para cubrir sus requerimientos, a pesar de la existencia de una alta disponibilidad de éstos en los eritrocitos maternos, ya que estas madres tenían significativamente más altos los APCL que las mujeres con parto de término.

Diferencias en el perfil de los ácidos grasos esenciales en las paredes de los vasos umbilicales entre los niños de término y pretérmino, ha sido comunicado por Van Foreman et al. (16), las bajas concentraciones de estos ácidos grasos esenciales en los vasos umbilicales de los neonatos de pretérmino, es atribuida por estos autores a las bajas demandas fisiológicas de ácidos grasos esenciales para el crecimiento y desarrollo del niño de pretérmino con respecto al de término.

Los resultados de este estudio muestran que el perfil de los ácidos grasos esenciales en el feto no es el mismo del que está disponible en los eritrocitos circulantes maternos. Los ácidos grasos con 20 y 22 carbonos son más altos en el niño de término que en su madre y estos mismos son más bajos en los niños de pretérmino que en sus madres.

Estos resultados sugieren que aunque la adquisición fetal de la de los APCL depende del suministro lipídico materno, la composición de los ácidos grasos de los fosfolípidos de los eritrocitos fetales podría estar regulado por mecanismos fetales intrínsecos o por el metabolismo placentario, asociados a la madurez feto-placentaria.

Postle AD et al. (17), estudiaron la concentración del DHA en la fosfatidilcolina del plasma de embarazadas en muestras secuenciales de sangre obtenidas desde las 16 semanas de gestación hasta el término y observaron que esta composición cambiaba, demostraron que la concentración del DHA aumentaba a partir de la mitad del embarazo, sugiriendo una adaptación del metabolismo hepático materno para asegurar el adecuado suministro de DHA al feto que sería independiente de la dieta materna.

En este estudio el contenido de DHA y de ARA se encontraron significativamente más altos en eritrocitos de madres de pretérmino al momento del parto en relación a las de término.

Otro estudio comparativo realizado con embarazadas holandesas, húngaras, finlandesas, inglesas y ecuatorianas en relación a los cambios en el contenido de los ácidos grasos esenciales aislados de los fosfolípidos del plasma materno, demostró que existe una declinación fisiológica de estos ácidos grasos con el avance de la gestación independiente de las diferencias en el origen étnico y de los hábitos alimentarios (18).

Con respecto al contenido porcentual del ARA en los fosfolípidos de eritrocitos de sangre umbilical de fetos de pretérmino fue significativamente menor con respecto a los de término; la concentración de DHA se encontró disminuida en los prematuros, sin alcanzar significancia estadística, quedando demostrado que en los nacidos prematuramente el conteni-

do de los APCL se ven negativamente afectados. Leaf AA et al. (19), encontraron una correlación positiva entre bajos valores de DHA y edad gestacional, y una correlación positiva entre ARA y peso de nacimiento.

El estado nutricional del DHA en niños pretérmino que es más bajo que los de término, parece ser de origen fisiológico, basado en las observaciones de AL DM et al. (20). Ellos encontraron valores similares de DHA en muestras de sangre del feto in útero obtenidas antes del nacimiento, con las obtenidas de muestras de sangre umbilical de los que nacen a esas mismas edades gestacionales.

Llama la atención en este estudio el mayor contenido porcentual de ARA y de DHA eritrocitos de madres de pretérmino a pesar de que la ingesta de lípidos, y particularmente de los ácidos grasos poliinsaturados de estas madres, fue el 50% de los consumido por el grupo de término. Es preciso señalar que el consumo de poliinsaturados del grupo pretérmino se mantuvo en el rango de la recomendación para este grupo fisiológico. Es posible que en esta situación en particular no exista un equilibrio entre cantidad de poliinsaturados en los lípidos dietéticos y porcentaje de APCL en los fosfolípidos de eritrocitos de embarazadas en la segunda mitad del embarazo.

Se podría sugerir que la madre que mantuvo más tiempo a su feto in útero, como sucede en las madres con parto de término, tuvieron la oportunidad de transferir al feto vía placenta una gran parte del contenido que probablemente pudo disminuir si el feto hubiese permanecido más tiempo in útero.

Reece MD et al. (21) al evaluar el posible rol del estado nutricional de los omega 3 y 6 en la patogénesis del nacimiento prematuro, encontraron altos niveles de ARA y docosapentaenoico, un marcador de deficiencia de omega 3, en la sangre materna y en el trofoblasto de las mujeres con parto de pretérmino en comparación con las de término, sugiriendo que un aumento en el contenido de ARA en los eritrocitos maternos aumenta el riesgo de prematuridad.

Un estudio reciente de Benassayag C. et al. (22), evaluó, cercano al término, la distribución de los ácidos grasos en la interfase feto-materna donde la sangre materna en el espacio intervilloso toma contacto con el trofoblasto fetal, informando que los APCL estaban disminuidos en la sangre materna y elevados en el espacio intervilloso y en la vena y arteria umbilical; destacando que los más abundantes en la interfase eran ARA (40 microM) y DHA (16 microM). Ellos sugieren que este perfil específico para los ácidos grasos podría ser una señal que influenciaría el inicio del parto.

En conclusión en este estudio se encontraron diferencias sustanciales en el contenido de poliinsaturados de cadena larga en eritrocitos de niños de pretérmino comparados con los de término y entre ellos y sus madres y entre las madres de ambos grupos entre sí. Los bajos niveles de APCL en los fetos nacidos prematuramente podría atribuirse a una inmadurez fisiológica en la demanda fisiológica de DHA para su desarro-

llo ya que sus madres disponían en su eritrocitos cantidad suficiente para poder transferirles.

El mayor contenido de ARA y de los APCLw6 y del DHA y APLCw3 en sangre de madres al momento del parto de pretérmino, a diferencia de las de término, se podría interpretar basándose en que a las 32-34 semanas de edad gestacional la velocidad del flujo de sangre materna al espacio intervilloso podría ser menor que a las 40 semanas, por lo tanto habría una menor disponibilidad de APCL, y/o que las demandas fetales a esa edad gestacional no sean tan altas particularmente para DHA (16,22).

La relación ARA/DHA que fue mayor en fetos de pretérmino y en sus madres con respecto a los de término, es una condición que amerita un estudio a nivel de interfase feto-materna, para conocer si esta relación está involucrada en el nacimiento prematuro.

REFERENCIAS

1. Neuringer M, Anderson GJ, & Connor WE. The essentiality of n-3 fatty acids for the development and function of retina and brain. *Annu Rev Nutr* 1988; 8:517-41.
2. Burr GO, & Burr MM. A new deficiency disease produced by rigid exclusion of fat from the diet. *J Biol Chem* 1929; 82:345-67.
3. Holman RT. Essential fatty acid deficiency. *Progr Chem Fats Other lipids* 1968; 9:275-348.
4. Burr GO, & Burr MM. On nature and role of fatty acids essential in nutrition. *J Biol Chem*.1930; 86:587-621.
5. Neuringer M, Anderson GJ, Connor WE. The essentiality of n-3 fatty acids for the development and function of the retina and brain. *Ann Rev Nutr* 1988; 8:517-41.
6. Descomps B, Rodríguez A. Acides gras essentiels et prématurité: une triple approche expérimentale. *CR Seances Soc. Biol Fil.* 1995; 189:781-96.
7. Ruyle M, Connor WE, Anderson GJ, Lowenshon RI. Placental transfer of essential fatty acids in humans: Venous-arterial difference for docosahaexaenoic acid in fetal umbilical; erythrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:7902-06.
8. Holamn RT, Control of polyunsaturated fatty acids in tissue lipids. *J of Am College of Nutr.* 1986; 5:183-211.
9. Neuringer M, Connor WE, Van Patten C, & Barstad L. Dietary omega 3 fatty acid deficiency and visual loss in infant Rhesus monkey. *J Clin Invest.* 1984; 733:272-6.
10. Clandinin MT, Chapell JE, Leong S, Heim T, Swyer PR, Chance GW. Intrauterine fatty acids accretion rates in human brain: implications for fatty acids requirements. *Early Human Develop.* 1980; 4:121-9.
11. Clandinin MT, Chapell JE, Swyer PR, Chance GW. Fatty acid accretion in fetal and neonatal liver: implications for fatty acids requirements. *Early Human Develop.* 1981; 51:1-6.
12. Food Frequency Methods. *IIn Nutrition Epidemiology.* Willet W. Cap. 5 New York. Oxford Univ Press, 1990.
13. Guideline for Reporting Methods used in Dietary Surveys. *Food and Nutrition Bulletin N°1 The United Nations University,* 1994.
14. Rose HG, Oaklander M. Improved procedure for the extraction of lipids from human erythrocytes. *J Lipid Res.* 1965; 6:428-31.

15. Innis SM, Clandinin MT, Dynamic Modulation of mitochondrial inner membrane lipid in the heart by dietary fat. *Biochem*, 1981; 193:155-67.
16. Van Foreman D, Van-Houwelingen AC, Blanco CE, Hornstra G. Comparison between the essential fatty acid status of preterm and full-term infants, measured in umbilical vessel walls. *Early Hum Dev*. 1995; 42:241-51.
17. Postle AD, AI MD, Burdge GC, Hornstra G. The composition of individual molecular species of plasma phosphatidylcholine in human pregnancy. *Early Hum Dev* 1995; 43:47-58.
18. Otto SJ, Houwelingen AC, Antal M, Manninen NA, Godfrey K, López-Jaramillo, Honstra G. Maternal and neonatal essential fatty acid status in phospholipids: an international comparative study. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51:232-42.
19. 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* 1992; 14:300-8.
20. AI DM, van-Houwelingen, Honstra G. Long chain polyenes, pregnancy and pregnancy outcome (abstract) International Conference on Highly Unsaturated Fatty Acids in Nutrition and Disease Prevention 1996, pag 59.
21. Reece MS, McGregor JA, Allen KG, Harriss MA. Maternal and perinatal long-chain fatty acids: possible roles in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 176:907-14.
22. Benassayag C, Mignot TM, Haourigui M, Civel C, Hassid J, Carbonne B, Nuñez EA. High polyunsaturated fatty acid, thromboxane A2, and alpha-fetoprotein concentrations at the human fetomaternal interface. *J Lipid Res* 1997; 38:276-86.

Recibido: 18-09-1997

Aceptado: 20-07-1998