

Revisión bibliográfica sobre la evidencia de la suplementación con ácidos grasos Omega-3 durante el embarazo

Autor: Isabel Gómez Cadena

Tutor: Carlos Serón Arbeloa. Departamento de Medicina

Fecha de presentación: 5 de diciembre, 2022

RESUMEN

El embarazo constituye una etapa que implica una gran cantidad de cambios a nivel fisiológico, metabólico y psicológico en la vida de la mujer. Estos cambios suponen, a su vez, un aumento en los requerimientos nutricionales, siendo especialmente importante el de los ácidos grasos Omega-3 y, más en concreto, el del DHA. Las funciones de este nutriente son un factor determinante en el desarrollo del sistema nervioso y la función visual del feto. El objetivo de la presente revisión se centra en el estudio de la evidencia científica existente acerca de los beneficios que puede aportar la suplementación con ácidos grasos Omega-3 en el desarrollo de la gestación. Para ello, se ha planteado la pregunta de investigación mediante la metodología PICO y se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline, Embase y SciELO, seleccionando finalmente un total de 13 publicaciones. Los artículos revisados se han clasificado en dos categorías de análisis, distinguiendo los que centran su objetivo de investigación en los efectos de la suplementación con Omega-3 en la prevención del parto prematuro, y aquellos que lo hacen sobre la prevención de complicaciones que afectan a la salud materna, como la diabetes gestacional. Tras su revisión, podemos concluir que la suplementación muestra beneficios en la prevención de estas complicaciones, pero es necesario llevar a cabo más estudios en los que se determine en qué medida puede afectar a los resultados la dosificación, forma y duración de dicha suplementación, así como la variabilidad individual de la población a estudio.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Lípidos: estructura, funciones y clasificación	1
1.2. Ácidos grasos: estructura, clasificación, nomenclatura	2
1.3. Ácidos grasos poliinsaturados Omega-3: ácido alfa-linolénico, EPA y DHA	3
1.3.1. Funciones de los AG Omega-3	4
1.3.2. Ácidos grasos Omega-3 en el embarazo	5
2. OBJETIVOS	8
3. METODOLOGÍA	8
4. RESULTADOS	11
5. DISCUSIÓN	16
6. CONCLUSIONES	18
7. BIBLIOGRAFÍA	19

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Lípidos: estructura, funciones y clasificación

El término lípido designa un conjunto muy amplio de compuestos orgánicos diversos, sintetizados por los seres vivos, y que se encuentran formados por átomos de carbono, hidrógeno y, en menor medida, por oxígeno¹. Además, también pueden contener átomos de fósforo, nitrógeno y azufre.

En cuanto a sus funciones, destacan cuatro:

- **Reserva energética.** Son la principal reserva de energía en los animales. En concreto, un gramo de grasa genera 9,4 Kcal cuando se metaboliza a través de reacciones de oxidación, frente a las 4,1 Kcal que produce un gramo de glúcidos o de proteínas.
- **Función estructural.** Forman parte de las bicapas lipídicas de las membranas citoplasmáticas y de los orgánulos celulares. Además, los lípidos recubren los órganos, ofreciendo protección mecánica y proporcionando consistencia.
- **Función catalizadora, hormonal o de mensajeros químicos.** Facilitan determinadas reacciones químicas, actuando como catalizadores. Los lípidos que cumplen esta función son las vitaminas, las hormonas esteroideas y las prostaglandinas.
- **Función de transporte.** Forman parte de las lipoproteínas, sustancias de transporte de lípidos, desde el intestino hasta su lugar de utilización, a través de la sangre y la linfa.

Presentan la característica común de ser insolubles, o poco solubles, en agua y solubles en disolventes orgánicos.

Debido a la heterogeneidad del resto de sus características, se pueden realizar multitud de clasificaciones, pero, si atendemos a su estructura química, los lípidos se pueden clasificar en las siguientes categorías², que se muestran en la **Tabla 1**:

- **Tabla 1:**

Categoría	Ejemplos
Ácidos grasos	Oleato, estearil-CoA, palmitilcarnitina
Glicerolípidos	Di y triacilgliceroles
Glicerofosfolípidos	Fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina
Esfingolípidos	Esfingomielina, gangliósido M2
Lípidos esteroides	Colesterol, progesterona, ácidos biliares
Lípidos prenoles	Farnesol, geraniol, retinol, ubiquinona
Sacarolípidos	Lipopolisacárido
Policétidos	Tetraciclina

No obstante, una de las clasificaciones más frecuentes consiste en categorizar la totalidad de los lípidos en función de su capacidad para realizar la reacción de saponificación. Así, se distinguen dos grupos: lípidos saponificables, que contienen ácidos grasos en su estructura molecular; y lípidos insaponificables, los cuáles carecen de ellos.

La reacción de saponificación es una reacción típica de los ácidos grasos, los cuales reaccionan con una base, dando lugar a una sal del ácido graso, denominada jabón, y agua.

Dentro del grupo de los lípidos saponificables, se distinguen dos grupos: lípidos simples, que son los ácidos grasos, acilglicéridos y ceras; y lípidos complejos, que comprenden a los fosfolípidos y los glucolípidos.

Por otra parte, los lípidos insaponificables son los isoprenoides, los esteroides y las prostaglandinas.

1.2. Ácidos grasos: estructura, clasificación, nomenclatura

En este caso, nos vamos a centrar en el estudio de los **ácidos grasos (AG)**, en concreto, de los denominados ácidos grasos Omega-3, pertenecientes al grupo de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), cuyas características se explican más adelante.

Los AG son cadenas hidrocarbonadas de longitud variable, con un número par de átomos de carbono, y con un grupo carboxilo (-COOH) en un extremo de la cadena. En función de la presencia de dobles enlaces se clasifican en:

- **Ácidos grasos saturados (AGS)**: los átomos de carbono se unen entre sí mediante enlaces simples.
- **Ácidos grasos insaturados (AGI)**: presentan uno o varios dobles enlaces en su estructura, de forma que, en los lugares donde se sitúa el doble enlace, la cadena cambia de dirección. Así, de acuerdo a la estructura del doble enlace, la cadena hidrocarbonada puede adoptar dos configuraciones: CIS, la cadena tiene forma doblada, o TRANS, la cadena tiene forma recta. Por otra parte, en función del número de dobles enlaces o insaturaciones, se distingue entre los ácidos grasos monoinsaturados (AGMI), con un único doble enlace, y los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) o PUFA, por sus siglas en inglés, que presentan dos o más dobles enlaces en su estructura.

En cuanto a la **nomenclatura**, existen varios sistemas para denominar a los AG, si bien es cierto que, debido a la complejidad de la estructura química de los mismos, en gran cantidad de artículos científicos se ha optado por nombrar a los AG con nombres comunes o históricos³.

En el caso de los AGI, para facilitar su denominación, se utiliza una nomenclatura especial, en forma de abreviatura, que clasifica los AG en función de las siguientes características: el número total de átomos de carbono que forman la cadena, el número de dobles enlaces presentes en la misma y la posición que ocupa el primer doble enlace en la cadena hidrocarbonada, denominado Omega. Así, para un ácido graso con una cadena de 18 átomos de carbono, con presencia de dos dobles enlaces, y cuyo primer doble enlace, siempre empezando a contar desde el extremo contrario al grupo carboxilo, se encuentra entre el átomo de carbono número 6 y 7, la denominación sería la siguiente: 18:2 ω -6 ó 18:2 n-6.

Esta nomenclatura genera una nueva clasificación de los AGI en función de la posición del primer doble enlace, distinguiendo tres familias⁴:

- **AGPI Omega-3 (ω -3):** el primer doble enlace se encuentra entre los átomos de carbono 3 y 4. El alfa-linolénico (ALA) o 18:3 ω -3 es el ácido graso más representativo de este grupo, al tratarse de un nutriente esencial para el ser humano, ya que el organismo no puede sintetizarlo por sí mismo. Además, es precursor de otros ácidos grasos de la serie Omega-3, entre los que se encuentran el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), fundamentales para el correcto funcionamiento del organismo.
- **AGPI Omega-6 (ω -6):** el primer doble enlace se encuentra entre los átomos de carbono 6 y 7. En este caso, el ácido graso más representativo de la serie es el ácido linoleico (AL) o 18:2 ω -6, precursor también de otros ácidos grasos, entre los que destaca por su importancia el ácido araquidónico (AA), presente en la membrana de las células y a partir del cual se producen los eicosanoides. El AL se considera también un nutriente esencial para el ser humano, puesto que no puede ser sintetizado en el organismo.
- **AGMI Omega-9 (ω -9):** el primer doble enlace se encuentra entre los átomos de carbono 9 y 10. El precursor de este grupo es el ácido oleico (18:1 ω -9), con gran presencia en la dieta mediterránea, puesto que se encuentra en el aceite de oliva. No obstante, no se trata de un AG esencial puesto que puede ser sintetizado por el ser humano⁵.

1.3. Ácidos grasos poliinsaturados Omega-3: ácido alfa-linolénico, EPA y DHA

Como ya se ha comentado en el apartado anterior, el alfa-linolénico (ALA) es el ácido más representativo de la serie de los Omega-3. Está presente en las semillas de lino y calabaza, en los cereales, en vegetales de hoja oscura y en algunos frutos secos como las nueces⁶.

El ALA es precursor de otros ácidos, pertenecientes también a la familia de los Omega-3. Los dos más importantes para el ser humano por las funciones que desempeñan en el organismo, las cuales se detallan más adelante, son el **ácido eicosapentaenoico (EPA)** y el **ácido docosahexaenoico (DHA)**, presentes en la grasa de pescados y mariscos, especialmente en aquellos que habitan en aguas frías, como son la caballa, el salmón, la sardina, el arenque o el atún.

Tras su ingesta, el ALA es absorbido a nivel intestinal y puede seguir tres rutas metabólicas diferentes: puede ser almacenado en el tejido adiposo, puede sufrir una reacción de beta-oxidación hepática o puede ser transformado en EPA y, posteriormente, en DHA. Esta conversión se produce mediante la acción de enzimas desaturasas y elongasas que actúan sobre todo en el hígado y, en menor proporción, en el cerebro. EPA y DHA no se consideran, por tanto, compuestos esenciales para el ser humano, puesto que son sintetizados a partir de ALA; no obstante, esta vía de metabolización es minoritaria en el organismo, siendo la beta-oxidación hepática la ruta predominante⁷.

1.3.1. Funciones de los AG Omega-3

Los AG Omega-3 cumplen funciones esenciales para el correcto desarrollo de la actividad del organismo, derivadas de su capacidad para dar lugar a sustancias con acción antiinflamatoria, así como de su papel estructural como componente indispensable de las membranas celulares. Entre estas funciones, destacan las siguientes^{8,9}:

- **Actividad antiinflamatoria**, debido a la síntesis de prostaglandinas. En concreto, el EPA se convierte en un tipo de prostaglandina, la PGE₃, que tiene acción vasodilatadora y antiagregante, de forma que favorece la disminución de la presión arterial y la formación de trombos. Por otra parte, el ácido linoléico compite con el ácido linoleico, precursor de la serie Omega-6 y del ácido araquidónico, por las enzimas desaturasas, de forma que, si aumenta la ingesta de ALA, la síntesis de AA se verá disminuida y, por tanto, también lo harán los eicosanoides, que presentan propiedades proinflamatorias y favorecen la coagulación. Por todo ello, los AG Omega-3 juegan un papel importante en la prevención de enfermedades cardiovasculares.
- **Desarrollo y funcionamiento del Sistema Nervioso Central (SNC)**. Los AGPI, por su alto nivel de insaturación, aportan gran fluidez a las membranas plasmáticas de las que forman parte, de manera que las proteínas de membrana tienen la movilidad suficiente para realizar sus funciones. Este hecho es especialmente importante durante la formación del tejido nervioso y del cerebro, cuyas etapas clave se producen durante el último trimestre del embarazo y se prolongan hasta los dos años después del nacimiento. Debido a esta capacidad de aportar fluidez a las membranas, los AGPI son fundamentales también en la formación de

los órganos de la vista. En concreto, en la mucosa ocular, el DHA constituye el 20% de todos los ácidos grasos presentes en la retina, siendo componente estructural de los conos y de los bastones. Es además el responsable de que se produzca de forma adecuada la transducción de las señales lumínicas, jugando un papel clave en la función visual.

- **Disminución de los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol tipo LDL e incremento del colesterol HDL.**
- **Mantenimiento de la función de la piel y las mucosas.** Como ya se ha comentado, los AG son un componente estructural de las membranas celulares, influyendo así sobre la permeabilidad y el transporte a través de las mismas. En determinadas situaciones en la que la integridad de la piel o las mucosas se ve comprometida, como es el caso de quemaduras, dermatitis, psoriasis o sequedad cutánea, el aporte de AG, y más en concreto de EPA y DHA, es fundamental, ya que éstos ácidos tienen la capacidad de restablecer la barrera cutánea y contribuyen, además, a la síntesis de prostaglandinas antiinflamatorias que disminuyen los síntomas de irritación, picor o enrojecimiento asociados con frecuencia a estas afecciones de la piel.

1.3.2. Ácidos grasos Omega-3 en el embarazo

El embarazo es una etapa que implica una gran cantidad de cambios físicos, metabólicos, bioquímicos y psicológicos cuyo objetivo principal es adaptar el organismo de la mujer gestante a los nuevos requerimientos que exige la formación y desarrollo del feto.

La adaptación del organismo a esta nueva situación implica el aumento de las necesidades nutricionales de la madre. Si hablamos de los requerimientos de ácidos grasos, y en particular de los de EPA y DHA, éstos también se ven incrementados¹⁰. En la **Tabla 2** se detallan los valores de ingesta recomendada de AG Omega-3 para las mujeres gestantes y lactantes según varias fuentes.

- **Tabla 2:**

Fuente	Ingesta diaria recomendada
Estudio PeriLip ¹¹ (2007)	>200mg DHA
Documento FAO ⁵ (2010)	EPA+DHA 300mg; DHA 200mg
EFSA ¹² (2010)	Adulto general: 250mg EPA+DHA Embarazo: Incrementar 100-200mg de DHA
American Pregnancy Association ¹³ (2015)	DHA 300mg

Este aumento de las necesidades de EPA y DHA se debe al papel que estos dos AG y, especialmente, el DHA, juegan en el desarrollo y crecimiento del tejido nervioso del feto.

Como ya se ha comentado en el apartado anterior, el ácido docosahexanoico se encuentra en las membranas plasmáticas celulares del tejido nervioso central formando parte de los glicerofosfolípidos, proporcionando fluidez a las mismas. Esta característica hace que el DHA se relacione con la plasticidad cerebral, el crecimiento y la diferenciación de las neuritas y la supervivencia neuronal. Así mismo, participa en los procesos de neurogénesis y sinaptogénesis que tienen lugar a nivel cerebral.

Durante la gestación y el período de lactancia, el DHA procedente de la alimentación materna se acumula rápidamente a nivel del sistema nervioso del feto, siendo un componente clave para el desarrollo normal de la función neurológica y de la función visual. Esta transferencia de DHA depende de la concentración de ácidos grasos disponibles en la sangre del feto, que a su vez es dependiente de la ingesta materna de este nutriente, así como del paso a través de la placenta^{14,15}.

Así pues, la dieta de la madre durante el embarazo es un factor determinante para asegurar un aporte de nutrientes adecuado para el feto. Según un estudio llevado a cabo en Granada en el año 2002¹⁶, el porcentaje promedio de AGPI presentes en la dieta de las mujeres gestantes que participaron era de un 0,5-1% de ALA y de un 0,3-0,6% de DHA, concluyendo que el aumento de estos ácidos grasos en la alimentación materna propiciaría una mayor acumulación de DHA en el tejido nervioso fetal y del lactante y, por tanto, favorecería un mejor desarrollo del tejido cerebral y de la función visual.

Esta revisión trata de estudiar el papel de los ácidos grasos Omega-3 durante el embarazo, centrándose en los posibles beneficios que puede aportar una suplementación de los mismos. Este aporte extra parece especialmente interesante en aquellos casos en los que surgen complicaciones durante la gestación.

Estas **complicaciones** pueden darse en el momento del nacimiento, como es el caso del parto prematuro o el bajo peso al nacimiento, ambos estrechamente relacionados; o pueden manifestarse en forma de patologías nuevas que afectan a la salud materna, derivadas de los cambios metabólicos asociados al propio embarazo, como es el caso de la diabetes gestacional o la preeclampsia.

El **parto prematuro** o **parto pretérmino** se define como aquel que se produce antes de completar las 37 semanas de gestación. También se habla de recién nacidos muy prematuros, si su edad gestacional es inferior a 32 semanas, o de prematuros extremos, si el parto se produce antes de las 28 semanas de gestación. No obstante, determinar con exactitud la edad gestacional puede ser complicado en algunos casos; por ello, en la práctica clínica se utiliza también como parámetro de referencia el **peso al nacimiento**.

Así, los neonatos se clasifican como: “bajo peso al nacimiento”, cuando éste es inferior a 2500g; “muy bajo peso al nacimiento”, cuando el peso está por debajo de 1500g; y “extremado bajo peso”, en los casos en los que el recién nacido tiene un peso menor de 1000g¹⁷.

Existe evidencia de que el parto prematuro se relaciona íntimamente con mecanismos moleculares que estimulan un estado inflamatorio en el organismo, lo que acaba provocando el trabajo de parto. Es por ello que diferentes grupos de investigación han tratado de estudiar el efecto protector de la suplementación con ácidos grasos Omega-3, los cuales tienen una potente actividad antiinflamatoria, en la prevención del parto prematuro, así como en otras complicaciones derivadas del embarazo.

Entre ellas, la diabetes gestacional y la preeclampsia son algunas de las más frecuentes¹⁸.

La **Diabetes Gestacional (DG)** se caracteriza por una intolerancia a la glucosa detectada por primera vez durante el embarazo, que en general resulta asintomática. Se detecta mediante el test de O’Sullivan, en el que se administran 50g de glucosa vía oral y se realiza una determinación de la glucemia plasmática una hora después. Se considera positivo si el valor de glucosa es superior a 140mg/dl.

La **preeclampsia** es la aparición de hipertensión arterial, generalmente a partir de la semana 20 de gestación, asociada a niveles elevados de proteína en orina. Existen diferentes escalas de gravedad, en función de los valores de tensión arterial y los síntomas derivados de la patología renal, como pueden ser edemas, proteinuria y alteración de la función hepática y visual, siendo la eclampsia el estadio más grave, pudiendo provocar crisis convulsivas e incluso el coma en la mujer gestante.

Por otra parte, el aumento progresivo de peso de la madre, derivado del desarrollo normal del embarazo, hace que se incrementen también los componentes del perfil lipídico. Esto no resulta perjudicial para la salud materna ni fetal, pero en determinadas circunstancias, como es el caso de madres gestantes con obesidad, puede dar lugar a un estado de inflamación y estrés oxidativo. El control de esta alteración lipídica es fundamental, ya que es un factor de riesgo determinante para el desarrollo de otras patologías como son la diabetes gestacional o la preeclampsia, anteriormente mencionadas¹⁹.

En este sentido, los ácidos grasos Omega-3 juegan un papel fundamental en la prevención de la aparición de estas complicaciones, debido a su actividad antiinflamatoria, hipolipemiante y antioxidante.

2. OBJETIVOS

- **Objetivo principal:** evaluar la evidencia científica existente acerca del efecto de la suplementación con ácidos grasos Omega-3 en la dieta de la mujer gestante.
- **Objetivos secundarios:** determinar, en caso de que sea necesario, en qué tipo de embarazo o circunstancias del mismo sería adecuado aportar esta suplementación.

3. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica sistemática para evaluar la evidencia científica que existe acerca de los beneficios de la suplementación con ácidos grasos Omega-3 durante el embarazo.

Como paso previo a la revisión de la evidencia, y con el objetivo de diseñar de forma adecuada las diferentes estrategias de búsqueda y definir los criterios de inclusión y exclusión, se ha seguido la metodología PICO. Estas siglas, en idioma inglés, hacen referencia a los 4 componentes clave que deben definir nuestra búsqueda:

- **P (Patient):** en este caso, el paciente o población objetivo son las mujeres embarazadas.
- **I (Intervention):** la intervención que se va a investigar es la suplementación con ácidos grasos Omega-3.
- **C (Comparison):** en este caso, no se analizan diferentes intervenciones, sino el efecto que tiene la suplementación frente a no realizarla.
- **O (Outcomes):** los resultados que se van a analizar son los beneficios sobre la salud materna, en relación a la prevención de aparición de complicaciones durante el embarazo, así como la prevención del riesgo de parto prematuro.

En relación a lo planteado a través de la metodología PICO, la búsqueda se ha realizado en tres bases de datos: **Medline**, producida por la Biblioteca Nacional de Medicina de los EEUU, mediante el buscador PubMed **Embase**, base de datos producida por la editorial Elsevier, a través del buscador ScienceDirect; y **SciELO** (Scientific Electronic Library Online), biblioteca electrónica creada por la Fundación para el Apoyo a la Investigación del Estado de Sao Paulo (FAPESP) y por el Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud (BIREME), y cuyo desarrollo en España es llevado a cabo por la Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud.

En el buscador **PubMed**, las diferentes estrategias de búsqueda que se han utilizado son las siguientes:

- (“Fattyacids, Omega-3” [MeSH]) AND “Pregnancy” [MeSH]
- (“Supplementation” OR “dietary supplements” OR “supply”) AND (“Fattyacids, Omega-3” [MeSH]) AND “Pregnancy” [MeSH]
- ("Fatty Acids, Omega-3"[Majr]) AND "Premature Birth"[Majr]
- ("Fatty Acids, Omega-3"[Majr]) AND "Pregnancy Complications"[Majr]

La búsqueda se ha llevado a cabo mediante la utilización de términos MeSH, en concreto “Fatty acids, Omega-3”, “Pregnancy”, “Premature birth” y “Pregnancy complications”. Se ha seleccionado la opción “Restrict to MeSH Major Topic” en todos los casos, para delimitar la búsqueda y recuperar únicamente los artículos que tienen el concepto del término MeSH buscado como tema principal.

Los artículos se han seleccionado en base a los siguientes criterios de inclusión:

- Año de publicación: entre los años 2010 y 2022
- Tipo de publicación: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Meta-analysis y Systematic Review
- Idioma inglés y español

Para la búsqueda en Embase, a través del buscador **ScienceDirect**, se han utilizado los términos “suplementación”, “ácidos grasos Omega-3”, “embarazo”, “gestación” y “parto prematuro” combinados mediante los operadores booleanos “AND” y “OR”. Así mismo, se ha realizado la búsqueda con los términos en inglés: “supplementation OR supply”, “Omega-3 fatty acids”, “pregnancy”, “preterm birth” y “pregnancy complications”.

Las estrategias de búsqueda concretas fueron las siguientes:

- suplementación AND ácidos grasos omega-3 AND (embarazo OR gestación)
- ácidos grasos omega-3 AND parto prematuro
- (supplementation OR supply) AND omega-3 fatty acids AND pregnancy; destacar que esta búsqueda se realizó entre las publicaciones que contuviesen los términos descritos en el campo “título”, “abstract” o “palabras clave”, para delimitar el número de resultados obtenidos.
- omega-3 fatty acids AND preterm birth; se delimitó la búsqueda a las publicaciones que contenían estos términos en los campos “título”, “abstract” o “palabras clave”.
- omega-3 fatty acids AND (pregnancy adverse outcomes OR pregnancy complications); se delimitó la búsqueda a las publicaciones que contenían estos términos en los campos “título”, “abstract” o “palabras clave”.

Los criterios de inclusión utilizados en este caso son los siguientes:

- Año de publicación: entre los años 2010 y 2022
- Tipo de publicación: Research articles
- Idioma inglés y español

En el buscador **SciELO**, se han seguido las mismas estrategias de búsqueda que en ScienceDirect, combinando los términos mediante operadores booleanos y utilizando idioma inglés y español.

A continuación, se detallan los términos utilizados con sus respectivos resultados:

- (omega 3) AND (pregnancy)
- suplementación AND ácidos grasos omega 3 AND (embarazo OR gestación)
- ácidos grasos omega 3 AND parto prematuro
- (supplementation OR supply) AND omega-3 fatty acids AND pregnancy
- Omega 3 fatty acids AND preterm birth
- Omega 3 fatty acids AND (pregnancy adverse outcomes OR pregnancy complications)

La búsqueda se ha llevado a cabo en base a los siguientes criterios de inclusión:

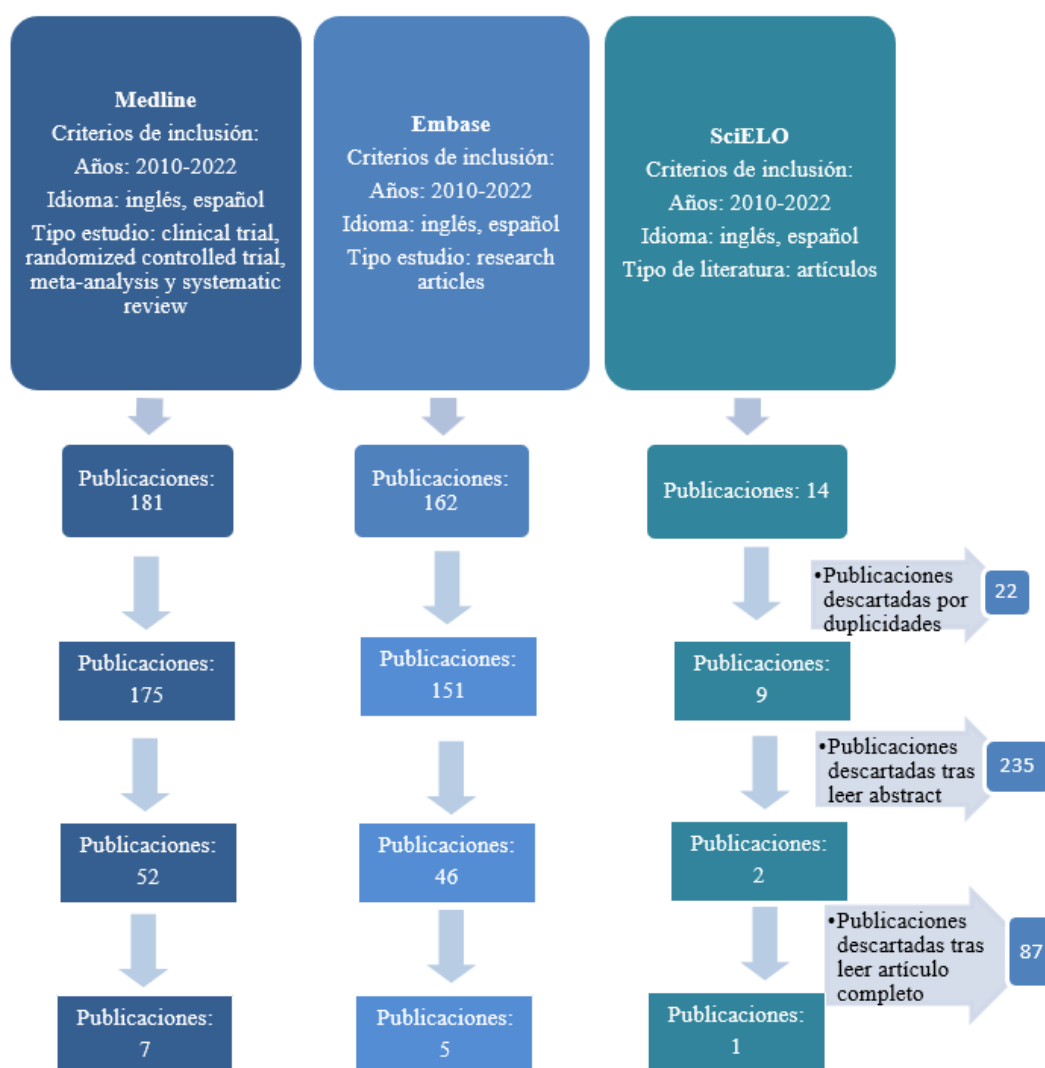
- Año de publicación: entre los años 2010 y 2022
- Tipo de literatura: Artículos
- Idioma inglés y español

En todos los casos, se han eliminado los artículos que aparecían por duplicado en las diferentes bases de datos o estrategias de búsqueda, y se han excluido los que no resultaron relevantes para el objetivo de la revisión tras la lectura del abstract o del artículo completo. Para ello, en algunos casos se ha utilizado el buscador Alcorze, recurso proporcionado por la biblioteca de la Universidad de Zaragoza, que permite el acceso al texto completo de algunas publicaciones.

4. RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica se ha llevado a cabo en las tres bases de datos citadas en el apartado anterior. Inicialmente, se obtuvieron un total de 357 publicaciones susceptibles de ser revisadas, de las cuales 181, 162 y 14 pertenecían a las bases de datos Medline, Embase y SciELO, respectivamente. Finalmente, tras la aplicación de los criterios de inclusión y los diferentes filtros de búsqueda, se seleccionaron 13 publicaciones para su revisión. El proceso de selección de los artículos se muestra detallado en la **Figura 1**.

- **Figura 1:**



A continuación, en la **Tabla 3**, se muestra el resumen de los 13 estudios que se han incluido en la presente revisión, en orden decreciente de fecha de publicación.

Año de publicación y Base de datos	Autores	Diseño del estudio	Población (N)	Objetivo	Intervención	Medida de resultados
2021 PubMed	Harvey J Murff et al ²⁰	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego	400	Demostrar que la suplementación con omega-3 reduce las complicaciones del embarazo derivadas del tabaquismo.	Grupo intervención: administración de 4000mg/día de AG Omega-3; frente a placebo	Se midió la edad gestacional al nacimiento y se evaluó el hábito tabáquico
2019 PubMed	Sjurdur F Olsen et al ²¹	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado	5531	Evaluar el efecto de la administración de AG omega-3 en la duración del embarazo.	Población dividida en 3 grupos; grupo 1: administración de cápsulas de aceite de pescado (2g/día Omega-3); grupo 2: cápsulas de aceite de pescado + oliva (0,5g/día Omega-3); grupo 3: cápsulas de aceite de oliva (0g/día Omega-3)	Se midió la edad gestacional al nacimiento y la ingesta media de pescado
2018 PubMed	Mehri Jamilian M D et al ²²	Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego	40	Determinar el efecto de la administración de aceite de pescado en la expresión génica relacionada con la insulina, lípidos sanguíneos e inflamación en mujeres con diabetes gestacional.	Grupo intervención: administración de 180mg EPA + 120 mg DHA/día; frente a placebo	Se utilizó el método de la Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa (RT-PCR) para medir la expresión génica del peroxisoma PPAR-γ, del receptor de LDL, interleukina-1, TNF-alfa e interleukina-8.
2017 PubMed	Susan E Carlson et al ²³	Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego	1200	Estudiar la eficacia y seguridad de la suplementación con altas dosis de DHA en la prevención del parto pretérmino.	Grupo intervención: 1000mg/día DHA Grupo control: 200mg/día DHA	Existencia de parto prematuro según las guías clínicas de Asociación Americana de Ginecología y Obstetricia (ACOG)

2017 Science Direct	MehriJamilian M D et al ²⁴	Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego	140	Evaluar los efectos de la suplementación con vitamina D y AG Omega-3 sobre el metabolismo de la glucosa y la concentración de lípidos en mujeres con diabetes gestacional.	Población dividida en 4 grupos; grupo 1: 1g de omega-3/día que contiene 720mg EPA y 480 mg DHA + Placebo de vit D; grupo 2: 50.000 UI de vit D/2 semanas + placebo de omega-3; grupo 3: 1g de omega-3/día + 50.000 UI de vit D/2 semanas; grupo 4: placebo de vit D + placebo de omega-3	Se midió la glucosa plasmática en ayunas, niveles séricos de insulina, Resistencia a la Insulina mediante Modelo Homeostático (HOMA-IR), Índice Cuantitativo de Verificación de Sensibilidad a la Insulina (QUICKI), triglicéridos séricos y colesterol VLDL.
2017 PubMed	Kajarabile et al ²⁵	Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego	110	Estudiar el efecto modulador del estrés oxidativo de los suplementos con aceite de pescado durante el embarazo y periodo postnatal.	Grupo intervención: administración de 400ml/día de una bebida de aceite de pescado con 400mg de EPA+DHA; frente a placebo	Se midieron diferentes marcadores de daño oxidativo: hidroperóxidos, superóxido dismutasa (SOD), catalasa. También se midió: alfa-tocoferol, coenzima Q10.
2016 Science Direct	Sumit Karet al ²⁶	Metaanálisis	5980	Evaluar el efecto de los AG Omega-3 sobre el parto prematuro.	Revisión sistemática y análisis estadístico de la bibliografía.	Se midió la edad gestacional y el peso al nacimiento.
2016 Science Direct	J.F. Gould et al ²⁷	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado	2399	Estudiar si el hábito tabáquico materno y las desventajas a nivel social influyen en el efecto que tiene la suplementación con DHA sobre el embarazo y la descendencia.	Grupo intervención: administración de 800mg/día de DHA; frente a grupo placebo	Se midió el peso al nacimiento y el desarrollo cognitivo y del lenguaje de los niños
2016 Science Direct	Keenan et al ²⁸	Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego	64	Probar la efectividad de la suplementación con DHA en el desenlace del parto y en el desarrollo de la infancia.	Grupo intervención: administración de 450mg/día de DHA, frente a grupo placebo	Se midió el peso al nacer y se utilizó el test de Apgar para evaluar la adaptación del recién nacido.

2015 Science Direct	Mansoor ehSami mi et al ²⁹	Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego	56	Determinar el efecto de la suplementación con AG Omega-3 en la concentración de insulina y el perfil lipídico de mujeres con diabetes gestacional.	Grupo intervención: 180mg EPA + 120 mg DHA/día; frente a placebo	Se determinaron los niveles séricos de insulina, el índice de resistencia a la insulina, el test de Proteína C Reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP), glucosa en plasma, sensibilidad a la insulina y perfil lipídico.
2015 PubMed	Harris et al ³⁰	Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego	564	Comparar la suplementación con DHA y la educación nutricional en el objetivo de aumentar el consumo de pescado y alimentos ricos en Omega-3, en el marco de la prevención de riesgos en el embarazo.	Población dividida en tres grupos; grupo 1: administración de 300 o 600mg/día DHA; grupo 2: cápsulas de aceite de oliva; grupo 3: educación nutricional	La variable principal fue la duración del embarazo. También se midió peso y altura del bebé al nacimiento y circunferencia cefálica.
2013 PubMed	Leventak ou V et al ³¹	Metaanálisis	151.800	Determinar si la ingesta de pescado durante el embarazo se asocia con el crecimiento fetal y la duración de la gestación.	Revisión sistemática y análisis estadístico de la bibliografía.	Se determinó la ingesta de pescado semanal, así como la duración del embarazo y el peso al nacimiento. Se consideraron otras variables como el hábito tabáquico y la obesidad de la madre.
2010 SciELO	Makrid es M ³²	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego	2399	Determinar si la suplementación con DHA en la última mitad del embarazo disminuye los niveles de depresión materna y mejora el neurodesarrollo de la descendencia.	Grupo intervención: administración de cápsulas de aceite de pescado (800 mg/d de DHA) o cápsulas de aceite vegetal sin DHA, desde el ingreso al estudio hasta el parto.	Se evaluaron los síntomas de depresión materna mediante la escala de Edimburgo de Depresión Post Natal; y el desarrollo cognitivo y del lenguaje de los niños mediante la escala de Bayley.

Tabla 3

En base al objetivo de los estudios y sus conclusiones, se han establecido dos categorías de análisis; la primera de ellas engloba los artículos que estudiaban el efecto de la suplementación con Omega-3 en la prevención del parto prematuro; y la segunda categoría reúne aquellos que centraron el objetivo de su estudio en determinar la influencia del Omega-3 sobre una de las complicaciones más frecuentes del embarazo, la diabetes gestacional.

En este primer bloque de contenido, se encuentra el ensayo clínico llevado a cabo por Harvey J Murff et al²⁰, en el año 2021, en el que se demostró que la suplementación con Omega-3 en mujeres embarazadas fumadoras contribuía a la disminución de efectos adversos derivados del tabaquismo, entre los que se encontraba el parto prematuro. Por otra parte, Sjurdur F Olsen et al²¹, en su estudio del año 2019, vieron que en mujeres con baja ingesta de AGPI, la toma de cápsulas de aceite de pescado y de cápsulas de pescado y aceite de oliva retrasaba el parto; si bien el ensayo no pudo probar que el aceite de pescado fuese efectivo en la prevención del parto prematuro, ya que los resultados no fueron estadísticamente significativos. En otro ensayo llevado a cabo en 2017 por Susan E Carlson et al²³, se evaluó la eficacia de altas dosis de Omega-3 en la prevención del parto prematuro, concluyendo que esta suplementación sería efectiva en la disminución de la frecuencia de partos con edad gestacional inferior a 34 semanas. Ese mismo año, en el estudio publicado por Kajarabille et al²⁵, se llegó a la deducción de que la suplementación con estos ácidos grasos previene el daño oxidativo en la madre y el bebé durante los primeros meses del periodo postnatal, siendo una potencial estrategia preventiva de eventos relacionados con el estrés oxidativo e inflamatorio, como es el caso del parto pretérmino.

También se revisaron dos metaanálisis, publicados en los años 2016²⁶ y 2013³¹; en ambos se estudió el efecto de los Omega-3 sobre la duración del embarazo, en el primer caso mediante la administración de suplementos y en el segundo a través del aumento de la ingesta de pescado. Se midió la edad gestacional y el peso al nacimiento, llegando a la conclusión de que los AG Omega-3 son efectivos en la prevención del parto prematuro y, además, aumentan ligeramente las cifras de peso al nacimiento. En este sentido, otros dos estudios, llevados a cabo por J.F. Gould et al²⁷, en el año 2016, y por Keenan et al²⁸, ese mismo año, determinaron que el aumento de la ingesta de DHA en mujeres embarazadas se relaciona con un peso mayor al nacimiento, dependiendo de la variabilidad individual y siendo más efectivo en mujeres gestantes no fumadoras, como demostró Gould en su ensayo. Por último, Harris et al, en su estudio llevado a cabo en el año 2015³⁰, compararon la eficacia sobre la prevención del parto prematuro de la administración de cápsulas de DHA con la educación nutricional orientada a aumentar el consumo de pescado y otros alimentos ricos en este ácido graso, concluyendo que ambas estrategias son efectivas en la disminución del número de mujeres que sufren un parto pretérmino.

En el segundo bloque de análisis, se han agrupado las publicaciones que tratan acerca de las complicaciones del embarazo que afectan a la salud materna.

Así, en el ensayo llevado a cabo por Mehri Jamilian M D et al en el año 2018²², se evaluó mediante diferentes métodos el efecto que la suplementación con Omega-3 tenía sobre la expresión génica, llegando a la conclusión de que mejoraba la función insulínica y atenuaba los marcadores lipídicos y de inflamación en mujeres con diabetes gestacional. Otro estudio del año 2017, desarrollado por los mismos autores²⁴, y siguiendo la misma línea de estudio, demostró que la suplementación conjunta de Omega-3 y vitamina D aportaba beneficios a nivel de control glucémico y en la concentración de triglicéridos y colesterol tipo VLDL, hecho de especial importancia en mujeres con diabetes gestacional. En un estudio anterior, del año 2015, el grupo de estudio de Mansooreh Samimi et al²⁹, planteó un objetivo similar, administrando EPA y DHA a un grupo de mujeres embarazadas y estudiando los efectos sobre la concentración de insulina y el perfil lipídico. En este caso, también se demostró una actividad beneficiosa de los Omega-3 sobre la resistencia a la insulina.

Por otra parte, se ha incluido en la actual revisión el ensayo publicado por Makrides M et al³², en el año 2010, en el cual se estudian otro tipo de complicaciones que pueden surgir en el periodo postnatal, como es el caso de la depresión posparto materna y las dificultades en el desarrollo cognitivo y del lenguaje del bebé. En este sentido, se administró a las madres cápsulas de aceite de pescado ricas en DHA, desde el inicio de la gestación hasta el parto; si bien es cierto, que los resultados demostraron que la disminución de los síntomas de depresión posparto de las madres y la mejoría del desarrollo cognitivo de la descendencia no fue estadísticamente significativa, haciendo necesario el desarrollo de más estudios en este campo.

5. DISCUSIÓN

Los ácidos grasos Omega-3 se relacionan con el correcto crecimiento y desarrollo del feto. Esto se debe a las funciones que estos nutrientes esenciales desempeñan en el organismo, especialmente en la formación del tejido nervioso y visual del feto. Estas funciones se derivan de la capacidad de los AG Omega-3 de modular el estrés oxidativo y los estados inflamatorios, así como de sus propiedades vasodilatadoras y antiagregantes. Es por ello que los requerimientos de Omega-3, especialmente de DHA, se ven incrementados durante el embarazo.

El aporte de este nutriente en la dieta materna es fundamental, ya que debe llegar al feto a través de la nutrición que le proporciona la placenta. Si bien es cierto que el DHA no se considera un componente esencial para el ser humano, ya que puede ser sintetizado a partir del ácido alfa-linolénico (ALA), en el caso del feto y del recién nacido esta ruta metabólica de transformación no resulta del todo eficiente.

Esto se debe a que la actividad hepática del feto no se desarrolla al máximo de su capacidad, ya que se trata de un órgano todavía inmaduro y, por tanto, la velocidad de formación de EPA a partir de sus precursores, que posteriormente da lugar a DHA mediante la acción de las enzimas desaturasas y elongasas, no es suficiente para producir todo el DHA necesario para el crecimiento del tejido nervioso y visual del feto.

La incapacidad del feto para producir la cantidad de DHA necesaria para su desarrollo, junto con el aumento de los requerimientos maternos de este nutriente, justifica el hecho de que multitud de grupos de estudio hayan llevado a cabo ensayos clínicos en los que se pretende evaluar los efectos beneficiosos que puede tener la suplementación con estos ácidos grasos durante la gestación. Este fue el objetivo de la revisión sistemática elaborada por Puca D et al en el año 2021³³, en la que se obtuvo la conclusión de que la suplementación con Omega-3 mejoraba la composición de ácidos grasos de la leche materna.

Por otra parte, pueden darse casos en los que la ingesta dietética de la madre sea adecuada, pero el aporte que recibe el feto sea insuficiente. Esto ocurre en determinadas situaciones patológicas, como puede ser la diabetes gestacional o las enfermedades cardiovasculares o renales, o bien en el caso de embarazos múltiples, en los que las reservas de AGPI del tejido materno pueden verse disminuidas de forma considerable.

En este sentido, parece interesante también la realización de estudios en los que se determine el papel que juega la suplementación como estrategia preventiva de complicaciones del embarazo, entre las cuales se encuentra el parto prematuro.

Por su elevada prevalencia, el parto pretérmino es una de las causas principales de mortalidad en neonatos y está asociado a déficits cognitivos y a un aumento del riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares en la edad adulta. En la revisión bibliográfica realizada por Espino y Sosa S et al³⁴, publicada en el año 2020, se estudió el impacto de la suplementación con ácidos grasos Omega-3 en la reducción del riesgo del parto pretérmino. Se vio que el efecto de la suplementación puede variar según las concentraciones plasmáticas de Omega-3 que presente la madre antes de participar en el estudio y recibir ese aporte adicional. Así, las mujeres con un nivel total de AGPI Omega-3 bajo tienen un riesgo mayor de sufrir un parto prematuro que las que tienen unos niveles óptimos, de forma que es más probable que las primeras obtengan un beneficio mayor de la suplementación.

Por lo tanto, un punto clave a tener en cuenta a la hora de evaluar la suplementación con Omega-3 es la variabilidad individual de la población que se incluye en el estudio. Entre estas variables podemos encontrar la ingesta base de AG Omega-3 materna, el hábito tabáquico durante la gestación o el sobrepeso u obesidad, circunstancias que pueden modificar los resultados esperados de la suplementación. En el ensayo clínico desarrollado por Gould²⁷, veíamos un ejemplo de cómo el aporte

extra de Omega-3 obtenía mejores resultados en las mujeres no fumadoras, frente a las que sí fumaban.

Por otra parte, es necesario tener en cuenta que el diseño del estudio y de la intervención también pueden influir sobre el efecto de la suplementación. En los estudios considerados en esta revisión, la forma en la que se administra el Omega-3 varía desde cápsulas o bebidas de aceite de pescado hasta alimentos ricos en DHA. Así mismo, en algunos ensayos se utiliza una combinación de Omega-3 con otros nutrientes, como es el caso de la vitamina D. Todas estas variables, junto con otras como la dosis administrada, el momento de inicio de la suplementación y la duración de la misma, van a influir en los resultados obtenidos³⁵.

Es por ello que, uno de los puntos débiles de la actual revisión y que podría ser el objetivo de futuros trabajos, es la falta de uniformidad en el diseño de la intervención. Sería interesante pues, realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva que determinase en qué medida la dosificación y forma en la que se aportan los AG Omega-3 puede influir sobre el efecto que éstos tienen, en nuestro caso, sobre el embarazo y la mujer gestante.

6. CONCLUSIONES

A continuación, se exponen las conclusiones finales a las que se ha llegado tras el trabajo de revisión realizado, en base a los objetivos que se planteaban al inicio del mismo:

- Los ácidos grasos Omega-3 son fundamentales para el correcto desarrollo y crecimiento del feto.
- La suplementación con ácidos grasos Omega-3 muestra beneficios en aquellos embarazos con riesgo de parto prematuro, ya que alarga la edad gestacional y, por tanto, previene el parto pretérmino.
- La suplementación con ácidos grasos Omega-3 muestra beneficios en la prevención de ciertas complicaciones maternas durante el embarazo, como ocurre en el caso de la diabetes gestacional. La suplementación puede ayudar a prevenir el debut de la enfermedad, así como a controlar su evolución, debido a su capacidad para modular la acción de la insulina y, por tanto, los niveles de glucosa.
- La variabilidad individual de la población incluida en el estudio puede influir sobre el efecto de la suplementación, siendo importante definir las características de la misma de forma previa a la evaluación. Así mismo, la dosificación, forma, momento de inicio y duración de la suplementación puede modificar los resultados debido a las diferencias en su asimilación y metabolización en el organismo.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Palou Oliver A, Picó Segura C, Bonet Piña ML, Serra Vich F, Oliver Vara P, Rodríguez Guerrero AM et al. El libro blanco de las grasas en la alimentación funcional. España: Ed, Innuo S.L.; 2008.
2. Nelson, D. L., Cuchillo Foix, C. M., Lehninger, A. L., & Cox, M. M. Lehninger: Principios de Bioquímica. 4ª edición. Barcelona: Ed Omega; 2005.
3. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature. The nomenclature of lipids (recommendations 1976). *J Lipid Res.* 1978; 19(1):114-28.
4. Castro González, MI. Ácidos grasos omega 3: beneficios y fuentes. *INCI.* 2002; 27(3):128-136.
5. FAO-FINUT. Estudio FAO Alimentación y Nutrición. Grasas y ácidos grasos en nutrición humana. Consulta de expertos. Granada, España. 2012.
6. Sociedad Española de Cardiología. Fundación Española del Corazón [Internet]. Madrid. [Consultado 4 Sept 2022]. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/>.
7. Morales J, Valenzuela R, González D, González M, Tapia G, Sanhueza J et al. Nuevas fuentes dietarias de ácido alfa-linolénico: una visión crítica. *Rev. chil. nutr.* 2012; 39(3):79-87.
8. Aires D, Capdevila N, Segundo MJ. Ácidos grasos esenciales. *Rev Offarm.* 2005; 24(4):96-102.
9. Valenzuela R, Tapia G, González M, Valenzuela A. Ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. *Rev. chil. nutr.* 2011;38(3):356-367.
10. Carrillo Mora P, García Franco A, Soto Lara M, Rodríguez Vásquez G, Pérez Villalobos J, Martínez Torres D. Cambios fisiológicos durante el embarazo normal. *Rev. Fac. Med.* 2021;64(1):39-48.
11. Koletzko B, Cetin I, Brenna T, et al. Estudio PeriLip. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Brit J Nutr.* 2007;98(5):873-877.
12. EFSA. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA Journal.* 2010;8(3):1461.
13. American Pregnancy Association. Omega-3 fish oil and pregnancy [Internet]. 2015. [Consultado 17 Sept 2022]. Disponible en: <https://americanpregnancy.org/>.
14. Green P, Yavin E. Mechanisms of docosahexaenoic acid accretion in the fetal brain. *J Neurosci Res.* 1998; 52(2):129-36.

15. Sanhueza J, Nieto S, Valenzuela A. Docosahexaenoic acid (DHA), brain development, memory and learning: the importance of perinatal supplementation. *Rev Chil Nutr.* 2004; 31(2):84-92.
16. López López A, López Sabater MC, Campoy Folgoso C, Rivero Urgell M, Castellote Bargalló AI. Fatty acid and sn-2 fatty acid composition in human milk from Granada (Spain) and in infant formulas. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56(12):1242-54.
17. Sanhueza J, Nieto S, Valenzuela A. Docosahexaenoic acid (DHA), brain development, memory and learning: the importance of perinatal supplementation. *Rev Chil Nutr.* 2004; 31(2):84-92.
18. Asociación Española de Pediatría (AEP). Rellán Rodríguez S, García de Ribera C, Aragón García MP. Capítulo 8: El recién nacido prematuro. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología.* 2008.
19. Escofet Peris M, Manalbens Sant O, García Peeters R. ¿Qué debería saber el médico de familia sobre embarazo? *FMC.* 2021; 28(2):112-7.
20. Sirimi N, Goulis DG. Obesity in pregnancy. *Hormones (Athens).* 2010;9(4):299-306.
21. Murff HJ, Greevy RA, Sanghani RS, Hartmann KE, Hartert TV, Graves CR et al. Investigating N-3 Fatty Acids to prevent Neonatal Tobacco-related outcomeS (INFANTS): study protocol for a doubleblind, randomized, placebo-controlled parallel clinical trial of n-3 polyunsaturated fatty acids in pregnant smokers. *Trials.* 2021; 22:922.
22. Olsen S, Halldorsson T, Li M, Strøm M, Mao Y, Che Y, et al. Examining the effect of fish oil supplementation in chinese pregnant women on gestation duration and risk of preterm delivery. *J Nutr.* 2019; 149(11):1942-1951.
23. Jamilian M, Samimi M, Mirhosseini N, Afshar Ebrahimi F, Aghadavod E, Taghizadeh M et al. A randomized double-blinded, placebo-controlled trial investigating the effect of fish oil supplementation on gene expression related to insulin action, blood lipids, and inflammation in gestational diabetes mellitus – fish oil supplementaion and gestational diabetes. *Nutrients.* 2008; 10(2):163.
24. Carlson S, Gajewski B, Valentine C, Rogers L, Weiner C, DeFranco E and Buhimschi C. Assessment of DHA on reducing early preterm birth: the ADORE randomized controlled trial protocol. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2017; 17:62.
25. Jamilian M, Samimi M, Afshar Ebrahimi F, Hashemi T, Taghizadeh M, Razavi M et al. The effects of vitamin D and omega-3 fatty acid co-supplementation on glycemic control and lipid concentrations in patients with gestational diabetes. *J Clin Lipidol.* 2017; 11:459-468.
26. Kajarabille N, Hurtado JA, Peña-Quintana L, Peña M, Ruiz J, Díaz-Castro J et al. Omega-3 LCPUFA supplement: a nutritional strategy to prevent maternal and neonatal oxidative stress. *Matern Child Nutr.* 2017; 13(2):e12300.

27. Kar S, Wong M, Rogozinska E, Thangaratinam S. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 198:40-46.
28. Gould JF, Anderson AJ, Yelland NL, Gibson RA, Makrides M. Maternal characteristics influence response to DHA during pregnancy. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids.* 2016; 108:5-12.
29. Keenan K, Hipwell A, McAloon R, Hoffmann A, Mohanty A, Magee K. The effect of prenatal docosahexaenoic acid supplementation on infant outcomes in African American women living in low-income environments: A randomized, controlled trial. *Psychoneuroendocrinology.* 2016; 71:170-5.
30. Samimi M, Jamilian M, Asemi Z, Esmailzadeh A. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on insulin metabolism and lipid profiles in gestational diabetes: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2015; 34(3):388-93.
31. Harris M, Reece M, McGregor J, Wilson J, Burke S, Wheeler M et al. *Biomed Res Int.* 2015:123078.
32. Leventakou V, Roumeliotaki T, Martínez D, Barros H, Brantsaeter AL, Casas M et al. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99(3):506-16.
33. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Yelland L, Quinlivan J, Ryan P; DOMInO Investigate Team. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 304(15):1675-83.
34. Puca D, Estay P, Valenzuela C, Muñoz Y. Efecto de la suplementación con omega-3 durante la gestación y la lactancia sobre la composición de ácidos grasos de la leche materna en los primeros meses de vida: una revisión narrativa. *Nutr Hosp.* 2021; 38(4):848-56.
35. Espino y Sosa S, Reyes Muñoz E, García Jiménez G, Martínez Ruíz A, Cristo Aguirre MS, Adame Pinacho R et al. Impacto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 en el embarazo y la reducción del riesgo de parto pretérmino. *Gac Med Mex.* 2020; 156(3):37-42.
36. Serra R, Peñailillo R, Monteiro LJ, Monckeberg M, Peña M, Moyano L et al. Supplementation of Omega 3 during pregnancy and the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2021; 13(5):1704.