

Título: Ácidos grasos Omega 3 durante la fecundación, la gestación y la lactancia

Palabras clave: omega-3, medicina reproductiva, eicosapentaenoico, EPA, docosahexaenoico, DHA, embarazo, lactancia

Autores:

Dr. Carlos Alberto Politano¹

Dr. Jorge López Berroa²

[1] Coordinador do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Sociedade de Medicina e Cirurgia de Campinas

[2] Director Médico Latam Exeltis

Resumen (abstract)

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) omega-3 (n-3) de cadena larga, como los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico, han sido vinculados con la salud humana a lo largo de las distintas etapas de la vida, desde el desarrollo fetal hasta el envejecimiento. Ambos PUFA actúan como precursores de diversos metabolitos involucrados en la prevención de algunas enfermedades. Se presentan en esta revisión narrativa los efectos reconocibles de estos suplementos en forma previa a la gestación (maduración de los ovocitos), durante el embarazo (mejoría del riesgo de parto prematuro, entre otros) y en la descendencia (en términos de la función cognitiva y del abordaje de trastornos del neurodesarrollo). Se concluye que la difusión del uso de estos suplementos podría mejorar el pronóstico de estos pacientes en forma sencilla, eficaz y con elevados índices de seguridad.

Introducción

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) omega-3 (n-3) de cadena larga, como los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) han sido

vinculados con la salud humana a lo largo de las distintas etapas de la vida, desde el desarrollo fetal hasta el envejecimiento fisiológico.¹ El DHA es un componente relevante de todas las membranas biológicas y ambos PUFA actúan como precursores de diversos metabolitos involucrados en la prevención de algunas enfermedades.¹

Sin embargo, en muchos casos el aporte a partir de una dieta rica en pescados no es suficiente para asegurar una apropiada ingesta de estos productos.¹ El organismo humano expresa enzimas que pueden metabolizar el ácido alfa-linolénico (ALA) para la síntesis de DHA y EPA, pero en una proporción reducida.² Por lo tanto, en muchas ocasiones puede ser necesario el aporte en forma de suplementos.

El objetivo de la presente revisión consiste en exponer los potenciales beneficios del aporte de DHA y EPA en el ámbito de la Medicina Reproductiva.

Etapa previa a la concepción

Se reconoce que la calidad de los ovocitos es uno de los factores más relevantes en relación con la fertilidad femenina, no solo para el proceso de fertilización, sino para asegurar la implantación y el desarrollo embrionario.³ Entre los factores relacionados con la calidad de los ovocitos se destaca la dieta materna, ya que la obesidad y la diabetes pueden alterar la función mitocondrial y el alineamiento de los cromosomas a nivel de las gametas.⁴ En concordancia, la concentración de ácidos grasos en el microambiente folicular ovárico se asocia con la calidad y del desarrollo embrionario en el marco de los procedimientos de fertilización *in vitro*.⁴

Los niveles foliculares de PUFA n-3 se correlacionan con los lípidos plasmáticos, los cuales se modifican en función de la dieta y del peso corporal.⁴ Se postula que los PUFA n-3 pueden regular la maduración de los ovocitos, por mecanismos mediados por cambios funcionales en las células de la granulosa vinculados con los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) y

modificaciones en la biosíntesis de prostaglandinas foliculares.⁴ De acuerdo con datos experimentales, los PUFA son potentes ligandos de los PPAR y también aumentan la expresión de la proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (STAR); en este sentido, se verifica en seres humanos una correlación entre los niveles circulantes de PUFA y la concentración de hormonas sexuales.⁵ Como contrapartida, los esteroides sexuales pueden modular la síntesis de los PUFA al modificar la expresión de las desaturasas.⁵

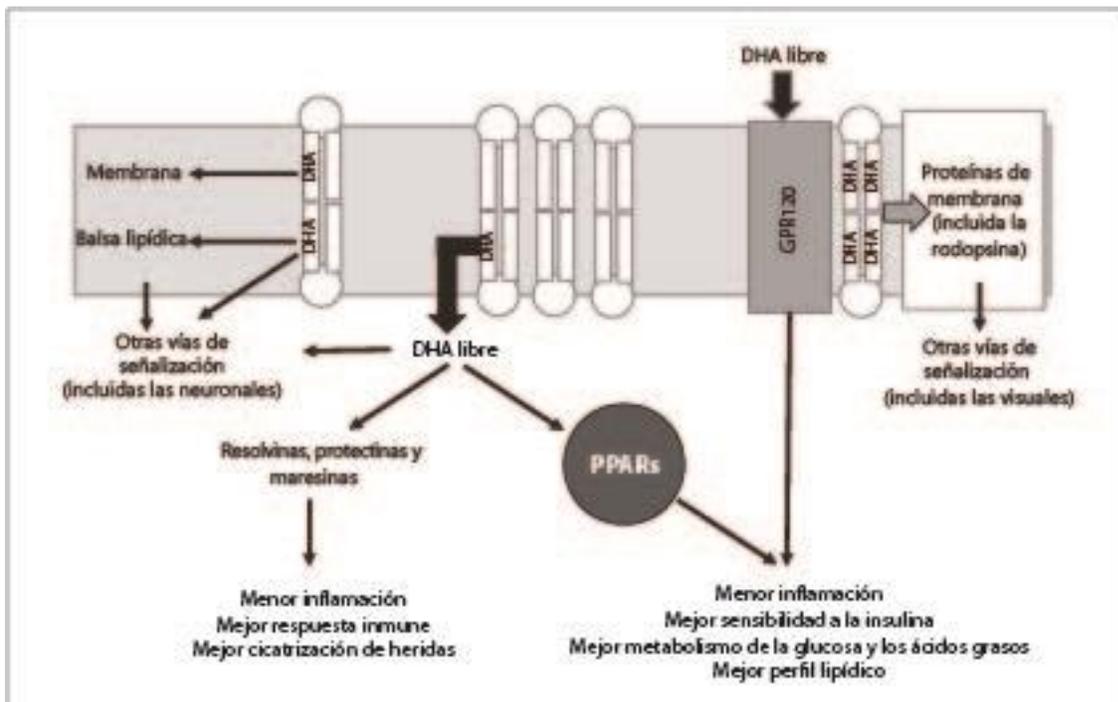


Figura 1. Mecanismos moleculares y vías de señalización de los PUFA-n3 (adaptada y modificada de Calmer y cols., Ann Nutr Metab 2016; 69(suppl 1):8–21)

Esta información preclínica y en modelos experimentales fue corroborada en estudios clínicos. En un modelo prospectivo en el que participaron 100 mujeres bajo tratamiento de reproducción asistida (136 ciclos en total), las concentraciones circulantes de PUFA n-3 se asociaron con una mayor probabilidad de embarazo clínico y con un mayor número de nacidos vivos.⁶ El suplemento de estos productos se relacionó a su vez con una mayor probabilidad de nacimientos.⁶

Por otra parte, los PUFA han sido vinculados con una optimización de la espermatogénesis. En modelos con animales, se demostró que el suplemento con PUFA estimula el desarrollo de los túbulos seminíferos e incrementa la densidad de las células de Sertoli.⁷ Este efecto se extendió también a una mejoría en la calidad y cantidad de los espermatozoides.⁸ En los seres humanos, se reconoce una elevada concentración de DHA en la cabeza de los espermatozoides y el contenido de ácidos grasos de la dieta parece modificar el perfil de estas moléculas en los gametos masculinos.⁹ No obstante, los efectos del suplemento de PUFA n-3 se describen después de no menos de 4 semanas de administración y, además, impresiona ser dependiente de la dosis indicada.⁹

Uso durante la gestación

Se ha demostrado que la tasa de conversión de ALA a EPA y DHA en varones alcanza a 8 % y menos del 1 %, respectivamente, mientras que en mujeres estos índices ascienden a 21 % y 9 %, en el mismo orden.¹⁰ Esta diferencia se atribuye a los mayores requerimientos de PUFA n-3 durante la gestación y el período de lactancia.¹⁰ De acuerdo con las recomendaciones de consenso de la *World Association of Perinatal Medicine*, la *Early Nutrition Academy* y la *Child Health Foundation*, el consumo materno de DHA durante el embarazo no debería ser inferior a los 200 mg/día; los suplementos nutricionales constituyen una de las fuentes sugeridas para lograr este objetivo.¹¹ Si bien el aporte a través de la dieta rica en pescado es también una forma de aportar DHA/EPA, se advierte la necesidad de precaución por el potencial contenido de contaminantes, como el mercurio.¹² En este sentido, los suplementos con adecuada calidad de procesamiento para evitar impurezas y contaminantes pueden ocupar un papel destacado.¹² La administración en esta población de una dosis de DHA entre 200-300 mg/día también ha sido respaldada por los *National Institutes of Health* y la *International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids*, entre otros organismos especializados.¹²

El máximo crecimiento del cerebro humano ocurre a partir del comienzo del tercer trimestre de vida intrauterina y hasta los 18 meses posteriores al nacimiento;¹⁰ en dicho período, la concentración de DHA aumenta de forma destacada de 900 µg/g a 3000 µg/g.¹⁰ Por consiguiente, se destaca la necesidad de un aporte adecuado de PUFA n-3 durante esta etapa, con el fin de asegurar el crecimiento normal y el desarrollo visual y neurológico.¹⁰ Aunque existe una correlación entre los niveles de DHA en sangre materna y fetal, se verifica una concentración de ese PUFA tanto en la circulación como en los tejidos fetales, debido al proceso conocido como biomagnificación, el cual parece mediado por la placenta.¹⁰

Otro de los beneficios asociados con el suplemento de PUFA n-3 consiste en la prevención de los partos prematuros (PP). Este aspecto resulta de gran importancia, al considerar que los PP originan más del 85 % de todos los casos de mortalidad y complicaciones perinatales,¹³ además de un mayor requerimiento de recursos de terapia intensiva y un mayor riesgo de comorbilidades precoces con potenciales consecuencias a lo largo de la vida.¹³ Sin embargo, no se dispone de estrategias de prevención primaria de uso frecuente en la práctica cotidiana. En una revisión sistemática con meta-análisis en la cual se consideraron todos los PP y los PP extremos (menores a 34 semanas de gestación) en 5980 mujeres, se verificó que el suplemento con PUFA n-3 durante el embarazo redujo significativamente el riesgo de ambos criterios considerados.¹⁴ Asimismo, se confirmó que estos suplementos se vincularon con un incremento del peso al nacer del orden de los 122 gramos cuando se comparó a las participantes con aquellos que no recibieron suplementación.¹⁴ En virtud de su facilidad de administración y de los resultados logrados, se postula que el suplemento con PUFA n-3 podría desempeñar un papel a nivel poblacional como estrategia preventiva del PP, en forma independiente del riesgo previo y de la dosis administrada.¹⁴

Por otra parte, se ha informado que los PUFA n-3 brindan efectos beneficiosos en mujeres con diabetes gestacional, que se extiende también al feto.¹⁵ Tanto en la

diabetes gestacional como en la preeclampsia, la transmisión transplacentaria de PUFA-3 se ve reducida, como se demuestra a partir de los menores niveles de DHA detectados en sangre de cordón umbilical, en comparación con embarazos sin estas alteraciones.¹⁶ Se desprende la importancia del aporte precoz de DHA en embarazadas con diabetes gestacional, ya que su administración tardía no alcanzaría a mejorar los niveles en la circulación fetal debido a alteraciones ya instaladas de la transferencia placentaria.¹⁶

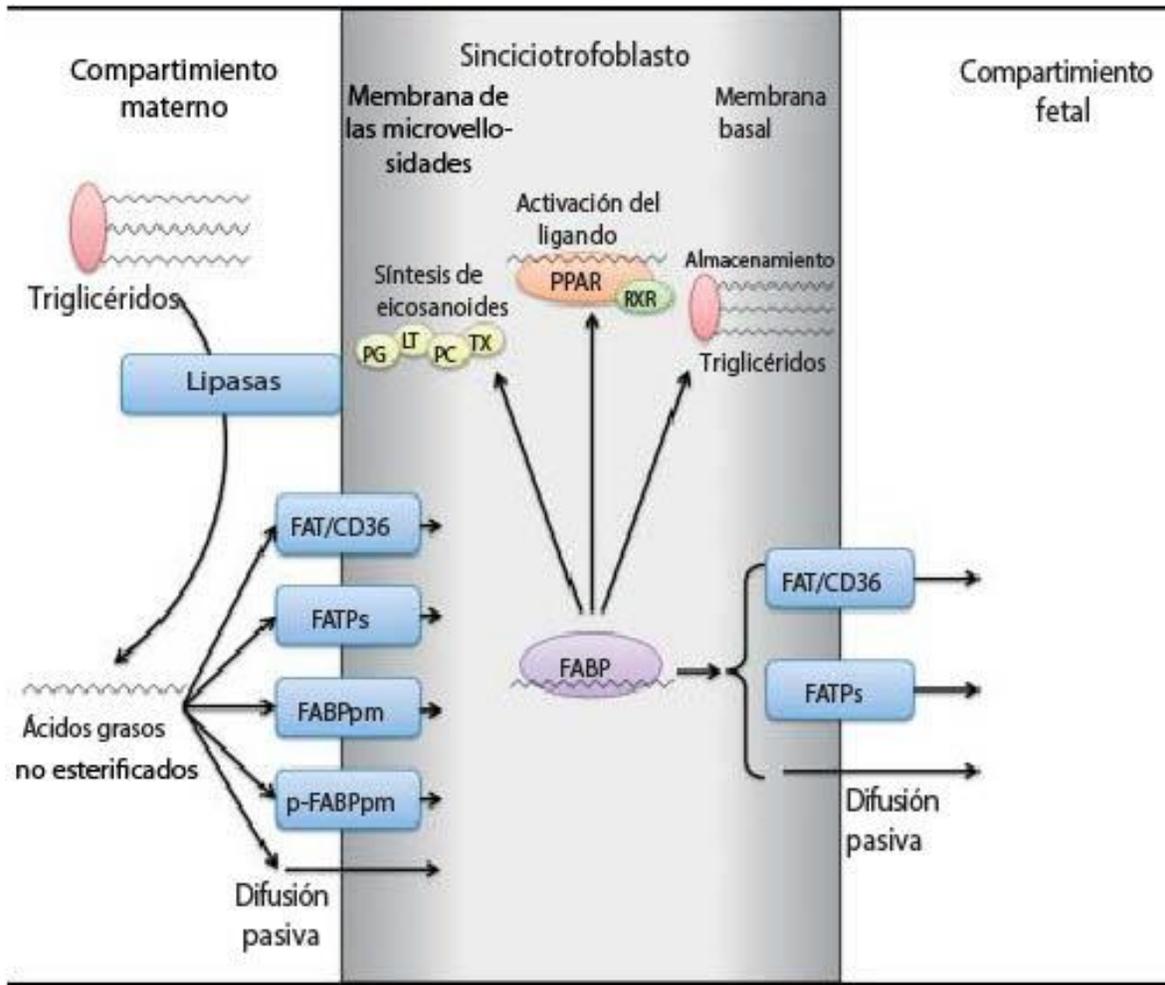


Figura 2. Mecanismos involucrados en la transferencia transplacentaria de PUFA-3 (adaptada y modificada de Jones ML y cols. *Reproduction*. 2013 Oct 21;146(6):539-47)

De este modo, se señala que el enfoque adecuado de la diabetes gestacional, en conjunto con el suplemento de estos ácidos grasos, puede mejorar la función metabólica, evitar el riesgo de PP, mejorar la función inmunitaria y disminuir la probabilidad de preeclampsia y de complicaciones neonatales y del lactante a mayor plazo.¹⁵

Administración durante la lactancia. Efectos cognitivos

Dada la importancia del DHA para el desarrollo del cerebro del neonato y el lactante, se reconoce la importancia del suministro de este PUFA durante la lactancia. Las dosis sugeridas son similares a las propuestas durante la gestación.^{11,12} La concentración de DHA en leche materna puede incrementarse con el aporte de suplementos.¹⁰ Estos niveles parecen guardar relación con la función cognitiva y el desarrollo del lenguaje en el lactante, así como en la salud psicosocial en general.¹⁷ Se advierte que la ingesta diaria de DHA por parte del lactante a partir de la leche materna es del orden de los 13 a 26 mg/día, lo que representa un nivel menor al obtenido intraútero (estimado en 45 a 50 mg/kg/día).

Se dispone de evidencia clínica según la cual el suplemento de PUFA n-3 puede optimizar el desarrollo neuronal de los lactantes de término.¹⁷ Como contrapartida, el PP se ha vinculado, entre otras complicaciones, con deficiencias en la integridad de la mielina y la conectividad de los circuitos corticales;¹⁷ estas anomalías del neurodesarrollo aumentan el riesgo de procesos como los trastornos del espectro autista (TEA) y el síndrome de déficit de atención e hiperactividad (SDAH).¹⁷ Los bajos niveles de DHA podrían explicar al menos parcialmente estos resultados:¹⁷ en un estudio aleatorizado y controlado con placebo en el que participaron 141 lactantes con un peso al nacer inferior a 1500 g, el agregado de 32 mg de DHA y 31 mg de ácido araquidónico cada 100 ml de leche humana a partir de la primera semana de vida por un promedio de 9 semanas, se asoció con mejoría de la memoria de reconocimiento y de la capacidad de resolver problemas a los 6 meses.¹⁸ Se postula que el aporte

convencional de DHA podría ser insuficiente en los niños nacidos de PP, ya que estos pacientes pediátricos son más sensibles a los efectos de la ingesta materna de PUFA sobre su contenido en la leche.¹⁷

En el caso de los TEA, la administración de PUFA n-3 podría resultar de especial importancia, en virtud de su participación en la estructura y funcionalidad cerebral, la neurotransmisión y las biomembranas, entre otros.¹⁹ A partir de estudios controlados y aleatorizados, se reconocen beneficios limitados de los PUFA n-3 en esta población; se presume que la ausencia de significación estadística se atribuye a la reducida cantidad de pacientes tratados y la escasez de estudios clínicos.¹⁹ No obstante, se propone su suplementación como complemento de otros abordajes terapéuticos.¹⁹

Por otra parte, la asociación entre las manifestaciones de TDAH y bajos niveles circulantes de PUFA n-3 ha sido informada en forma consistente en distintos estudios observacionales.¹⁹ Las alteraciones del perfil sérico de los PUFA n-3 se reconocen en niños y adultos con TDAH, si bien no se ha definido si dichos cambios son una consecuencia del aporte inadecuado o de anomalías en el metabolismo de estos ácidos grasos. En metanálisis de los datos disponibles, se identifica un efecto favorable de estos suplementos que alcanza niveles significativos, por lo que podría sugerirse su administración conjunta con las estrategias farmacológicas disponibles.¹⁹

Seguridad

Los suplementos con PUFA n-3 se consideran una intervención con altos índices de seguridad para dosis máximas de 3 a 4,5 gramos diarios, según las agencias regulatorias.²⁰

Entre el 1% y el 10 % de los pacientes tratados pueden referir eventos adversos leves (dispepsia, náuseas, diarrea, tendencia al sangrado), mientras que las reacciones adversas digestivas solo involucran al 0,1 % a 1 % de las personas

tratadas. Los efectos gastrointestinales suelen mejorarse con la administración con las comidas o con un incremento gradual de la dosis.²⁰ Aunque se dispone de casos aislados de aumento de las transaminasas, los PUFA n-3 parecen asociarse con efectos hepatoprotectores e incluso se ha sugerido su indicación para el abordaje de la esteatosis hepática no alcohólica.²⁰

Comentarios finales

El suplemento con PUFA n-3 antes, durante y después del embarazo se vincula con numerosos beneficios maternos, fetales y en la niñez, tanto en relación con la capacidad reproductiva de la mujer como en la funcionalidad cognitiva de su descendencia. La difusión del uso de estos suplementos podría mejorar el pronóstico de estos pacientes en forma sencilla, eficaz y con elevados índices de seguridad.

Bibliografía

-
- ¹ Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 Fatty Acids EPA and DHA: Health Benefits Throughout Life. *Adv Nutr.* 2012; 3(1): 1–7.
 - ² Neff LM, Culiner J, Cunningham-Rundles S, Seidman C, Meehan D, Maturi J, Wittkowski KM, Levine B, Breslow JL. Algal docosahexaenoic acid affects plasma lipoprotein particle size distribution in overweight and obese adults. *J Nutr.* 2011; 141(2):207-13
 - ³ Rienzi L, Vajta G, Ubaldi F. Predictive value of oocyte morphology in human IVF: a systematic review of the literature. *Hum Reprod Update.* 2011;17(1):34-45.
 - ⁴ Zarezadeh R, Mehdizadeh A, Leroy JLMR, Nouri M, Fayezi S, Darabi M. Action mechanisms of n-3 polyunsaturated fatty acids on the oocyte maturation and developmental competence: Potential advantages and disadvantages. *J Cell Physiol.* 2019;234(2):1016-1029.
 - ⁵ Khajeh M, Rahbarghazi R, Nouri M, Darabi M. Potential role of polyunsaturated fatty acids, with particular regard to the signaling pathways of arachidonic acid and

its derivatives in the process of maturation of the oocytes: Contemporary review. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:458-467.

⁶ Chiu YH, Karmon AE, Gaskins AJ, Arvizu M, Williams PL, Souter I, Rueda BR, Hauser R, Chavarro JE; EARTH Study Team. Serum omega-3 fatty acids and treatment outcomes among women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2018;33(1):156-165.

⁷ Li W, Tang D, Li F, Tian H, Yue X, Li F, Weng X, Sun W, Wang W, Mo F. Supplementation with dietary linseed oil during peri-puberty stimulates steroidogenesis and testis development in rams. *Theriogenology.* 2017;102:10-15 [Abstract]

⁸ Lorenzetti A, Marotta F, Yadav H, Celep G, Minelli E, Carrera-Bastos P, Jain S, Polimeni A, Solimene U. Improving sperm quality and spermatogenesis through a bioactive marine compound: an experimental study. *Acta Biomed.* 2012;83(2):108-13.

⁹ Esmaeili V, Shahverdi AH, Moghadasian MH, Alizadeh AR. Dietary fatty acids affect semen quality: a review. *Andrology.* 2015;3(3):450-61.

¹⁰ Calder PC. Docosahexaenoic Acid. *Ann Nutr Metab* 2016; 69(suppl 1):8–21

¹¹ Koletzko B, Lien E, Agostoni C, et al; World Association of Perinatal Medicine Dietary Guidelines Working Group. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med.* 2008;36(1):5-14.

¹² Jordan RG. Prenatal omega-3 fatty acids: review and recommendations. *J Midwifery Womens Health.* 2010;55(6):520-8.

¹³ Makrides M, Best K. Docosahexaenoic Acid and Preterm Birth. *Ann Nutr Metab.* 2016;69 Suppl 1:29-34.

¹⁴ 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;198:40-6.

¹⁵ Elshani B, Kotori V, Daci A. Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in gestational diabetes, maternal and fetal insights: current use and future directions.

J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Mar 27:1-13. doi:

10.1080/14767058.2019.1593361. [Epub ahead of print]

¹⁶ Devarshi PP, Grant RW, Ikonte CJ, Hazels Mitmesser S. Maternal Omega-3 Nutrition, Placental Transfer and Fetal Brain Development in Gestational Diabetes and Preeclampsia. *Nutrients*. 2019;11(5). pii: E1107.

¹⁷ Martins BP, Bandarra NM, Figueiredo-Braga M. The role of marine omega-3 in human neurodevelopment, including Autism Spectrum Disorders and Attention - Deficit/Hyperactivity Disorder - a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019 Mar 18:1-16. doi: 10.1080/10408398.2019.1573800. [Epub ahead of print]

¹⁸ Henriksen C, Haugholt K, Lindgren M, Aurvåg AK, Rønnestad A, Grønn M, Solberg R, Moen A, Nakstad B, Berge RK, Smith L, Iversen PO, Drevon CA. Improved cognitive development among preterm infants attributable to early supplementation of human milk with docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *Pediatrics*. 2008;121(6):1137-45.

¹⁹ Agostoni C, Nobile M, Ciappolino V, Delvecchio G, Tesei A, Turolo S, Crippa A, Mazzocchi A, Altamura CA, Brambilla P. The Role of Omega-3 Fatty Acids in Developmental Psychopathology: A Systematic Review on Early Psychosis, Autism, and ADHD. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12). pii: E2608.

²⁰ Hibbeln JR, Gow RV. Omega-3 Fatty Acid and Nutrient Deficits in Adverse Neurodevelopment and Childhood Behaviors. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2014; 23(3): 555–590.