



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA PROFESIONAL DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

“REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LOS EFECTOS DEL
CONSUMO DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN LA FERTILIDAD
DE LA MUJER”

Tesis para optar el título profesional de
Licenciada en Nutrición y Dietética

Bach. PAOLA VERÓNICA RODRÍGUEZ-PAIVA VALLE

Asesora: MAESTRA DIANA ANTONIA PONCE CASTILLO

LIMA – PERÚ

2018

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS N° 008-DACND-DAFCS-U.CIENTÍFICA-2018

En la ciudad de Lima, al día 11 del mes de diciembre de 2018, siendo las 18:04 horas, con la asistencia del Jurado de Tesis, Presidido por la Mg. Lorena María Saavedra García, los miembros del jurado Dr. Akram Abdul Hernández Vásquez y Lic. Fanny Elizabeth Requena Vela y la Asesora de Tesis Lic. Diana Antonia Ponce Castillo, la Bachiller **PAOLA VERÓNICA RODRÍGUEZ-PAIVA VALLE** autora de la tesis Titulada **"REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LOS EFECTOS DEL CONSUMO DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN LA FERTILIDAD DE LA MUJER"** con el fin de optar el Título Profesional de Licenciada en Nutrición y Dietética.

Concluida la exposición, se procedió a la evaluación y deliberación por parte del Jurado correspondiente, habiendo sido **APROBADA** con el calificativo de **15 (QUINCE)**.

Se expide la presente acta en cinco originales y siendo las 18:53 horas, se da por concluido el acto Académico de Sustentación.



Lorena María Saavedra García

Presidenta

DNI. 46299013



Akram Abdul Hernández Vásquez

Miembro

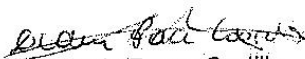
DNI. 40535630



Fanny Elizabeth Requena Vela

Miembro

DNI. 10205271



Diana Antonia Ponce Castillo

Asesora

DNI. 25711870

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mi esposo Juan Manuel, por estar a mi lado en los momentos de sacrificio y en los espacios de silencio.

A mi madre Yolanda, por sus cariñosas palabras de aliento, su tiempo y esfuerzo, por ser mi principal apoyo.

Este nuevo logro es, sin duda, para ustedes.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a mi alma máter, la Universidad Científica del Sur, Escuela de Nutrición y Dietética, por haberme brindado las herramientas necesarias para desempeñarme siempre con profesionalismo y calidez humana.

A mi asesora de tesis, la Licenciada Diana Ponce, por compartir su conocimiento durante la realización de esta tesis. Gracias por su orientación y enseñanzas a lo largo del proceso.

A la Dra. Faviola Jiménez y su equipo de trabajo, quienes me dieron todo el apoyo para llevar a cabo mi estudio y confiaron en mis capacidades para hacerlo posible a pesar de la distancia.

A la Dra. Varinia Bustos, por su ayuda incondicional en la creación de esta tesis. Gracias por sus consejos.

ÍNDICE

RESUMEN	10	
INTRODUCCIÓN	12	
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO		
1.1 ANTECEDENTES		
1.1.1 ANTECEDENTES EN EL MUNDO	14	
1.1.2 ANTECEDENTES EN EL PERÚ	17	
1.2 REVISIÓN DE LA LITERATURA		
1.2.1 BASES TEÓRICAS DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA	18	
1.2.2 ASPECTOS GENERALES SOBRE LA FERTILIDAD DE LA MUJER	20	
1.2.3 TRATAMIENTO MÉDICO Y TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA	22	
1.2.4 NUTRICIÓN, ÁCIDOS GRASOS Y FERTILIDAD	23	
CAPÍTULO II. OBJETIVOS		
2.1 OBJETIVO GENERAL.....	28	
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28	
CAPÍTULO III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....		28
CAPÍTULO IV. MATERIALES Y MÉTODOS		
4.1 DISEÑO DE ESTUDIO.....	29	
4.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	29	
4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN	30	
4.4 RECOLECCIÓN DE DATOS	31	
4.5 EXTRACCIÓN DE DATOS	31	
4.6 ANÁLISIS DE DATOS	32	

CAPÍTULO V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 RESULTADOS.....	33
5.2 DISCUSIÓN	49
CONCLUSIONES	57
RECOMENDACIONES	58
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60
GLOSARIO	76
ANEXOS	77

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE LITERATURA	34
FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN DE LOS ESTUDIOS SEGÚN PAÍS DE ORIGEN NOMBRE	35
FIGURA 3. DISTRIBUCIÓN DE LOS ESTUDIOS SEGÚN DISEÑO DE ESTUDIO	36
FIGURA 4. DISTRIBUCIÓN DE LOS ESTUDIOS SEGÚN RESULTADOS REPORTADOS	46
FIGURA 5. CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ACUERDO A LOS RESULTADOS REPORTADOS ENTRE EL OMEGA-3 Y LA FERTILIDAD DE LA MUJER	47

ÍNDICE DE CUADROS

TABLA 1. RESUMEN DE PUBLICACIONES QUE ESTUDIARON LA RELACIÓN ENTRE EL OMEGA-3 Y LA FERTILIDAD DE LA MUJER	40
--	-----------

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA ELECTRÓNICA BASADA EN PALABRAS CLAVE PARA LA BASE DE DATOS PUBMED/MEDLINE	77
ANEXO 2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA ELECTRÓNICA BASADA EN TÉRMINOS MESH PARA LA BASE DE DATOS PUBMED/MEDLINE	78
ANEXO 3. CLASIFICACIÓN DE LOS NIVELES DE EVIDENCIA DE OXFORD	79
ANEXO 4. FORMATO DE EXTRACCIÓN DE DATOS	80
ANEXO 5. LISTA DE COMPROBACIÓN CONSORT PARA INFORMAR ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS	81
ANEXO 6. LISTA DE VERIFICACIÓN STROBE	85
ANEXO 7. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SEGÚN CÓDIGO DE REVISIÓN	89

RESUMEN

Las tendencias sociodemográficas han propiciado un incremento en la dificultad para lograr un embarazo exitoso. La Organización Mundial de la Salud ha definido la infertilidad como una enfermedad, siendo el 40% de los casos atribuidos a alteraciones en la fertilidad femenina. Son varios los nutrientes que se han asociado con la fertilidad de la mujer, no obstante, existe un interés particular en el rol de los ácidos grasos Omega-3 por sus cualidades antiinflamatorias. El posible efecto modulador del Omega-3 pudiera representar una opción terapéutica complementaria a favor de la fertilidad.

Objetivo: Esta revisión sistemática tiene como propósito realizar una valoración cualitativa de la evidencia existente que reporta sobre la relación entre el ácido graso Omega-3 y la fertilidad de mujeres adultas.

Diseño: Se trata de una investigación descriptiva-analítica. Fueron incluidos estudios basados en intervenciones nutricionales, técnicas de reproducción asistida y/o intervenciones de actividad física. Se clasificaron de acuerdo a los grados de recomendación y niveles de evidencia de Oxford.

Metodología: Se revisó la literatura publicada entre enero 2008 y enero 2018, en el buscador electrónico PubMed/MEDLINE. Se emplearon para la búsqueda descriptores clave y términos MeSH. La evaluación de la validez interna y riesgo de sesgo se realizó conforme los estándares de revisión CONSORT y STROBE según el tipo de estudio. Se incluyeron 15 estudios realizados con mujeres entre 18 y 45 años, quienes en su mayoría recibían técnicas de reproducción asistida. Se revisaron 13 estudios observacionales y 2 ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

Resultados: Las principales variables evaluadas fueron el consumo de Omega-3, perfil sérico de Omega-3 y tasa de embarazo clínico. Otros parámetros incluyeron la suplementación oral de Omega 3, morfología del embrión, tasa de implantación, riesgo de anovulación y los marcadores hormonales. Siete estudios reportaron asociación positiva entre el consumo de Omega-3, los valores séricos y la fertilidad. Otros estudios reportaron una asociación negativa, sin diferencia significativa o sin asociación entre el Omega-3 y la fertilidad de la mujer.

Conclusiones: Esta revisión sugiere un papel potencial del consumo de ácidos grasos Omega-3 en la fertilidad de la mujer, sin embargo la evidencia sobre el CONSUMO de ácidos grasos omega-3 en la fertilidad de la mujer es limitada.

Palabras clave: *Fertilidad, Ácidos grasos Omega-3, Nutrición, Ácidos grasos poliinsaturados, Dieta.*

ABSTRACT

Background: Sociodemographic and cultural trends have led to an increase in the difficulty to achieve a successful pregnancy. The World Health Organization has defined infertility as a disease. Internationally, 15% of couples have some fertility disorder. About 40% of the cases being attributed to alterations in female fertility. There are several nutrients that have been associated with women's fertility, however there is a particular interest in the role of Omega-3 fatty acids for its anti-inflammatory qualities. This possible modulating effect of Omega-3 could represent an advantage for the fertility treatment.

Objective: The aim of this review was to to conduct a qualitative assessment of the existing evidence that reports on the relationship between Omega-3 fatty acid and the fertility of adult women.

Design: Systematic review of the literature published from January 2008 to January 2018 in the PubMed/MEDLINE database. Key descriptors and MeSH terms were used. Studies based on nutritional interventions, assisted reproduction treatment and/or physical activity interventions were included. The studies were classified according to the grades of recommendation and levels of evidence. The assessment of the internal validity and risk of bias was carried out according to the CONSORT and STROBE statements.

Results: Fifteen studies were included, carried out with women between 18 and 45 years old, who mostly received assisted reproduction techniques. The primary outcomes were Omega-3 intake, Omega-3 serum profile and clinical pregnancy rate. Other outcomes included were oral Omega 3 supplementation, embryo morphology, implantation rate, risk of anovulation and hormonal biomarkers. Some studies (n = 7) reported a positive association between Omega-3 intake, Omega-3 serum profile and women's fertility. Other studies reported negative association, no significant difference or no association between Omega-3 fatty acids and female fertility.

Conclusions: This review suggests a potential role of the Omega-3 fatty acids in women's fertility, however the evidence is limited.

Keywords: *Fertility, Omega-3 fatty acids, Nutrition, Polyunsaturated fatty acids, Diet.*

INTRODUCCIÓN

El interés por desarrollar el tema surge por la creciente necesidad de contar con estrategias terapéuticas a favor de la salud reproductiva como complemento a los tratamientos médicos de reproducción asistida.

Dado que la alimentación es un acto ineludible en el día a día, el enfoque nutricional presentaría la ventaja de no ser una terapia invasiva, pudiendo ser llevado a cabo de forma natural mediante un estilo de vida saludable.

Este estudio presenta una revisión sistemática de corte cualitativo de la evidencia bibliográfica sobre los efectos del consumo de ácidos grasos Omega-3 en la fertilidad de la mujer.

La investigación nutricional relacionada con la fertilidad es relativamente nueva, pero son varios los estudios que han considerado a la alimentación como un factor influyente en el tratamiento de la infertilidad^{1,2}. Diversos son los componentes nutricionales que pudieran guardar relación con la salud reproductiva³.

No obstante existe un interés particular en el rol de los ácidos grasos Omega-3⁴, debido a sus cualidades antiinflamatorias que pudieran resultar benéficas en la salud reproductiva⁵.

Tras analizar el panorama estadístico, se ha comprobado la necesidad de revisiones actualizadas en relación a la nutrición y la fertilidad. Actualmente en el Perú no hay trabajos realizados relacionados sobre el tema y las tendencias demográficas acentúan la importancia de contar con mayores estudios al respecto.

El objetivo general de esta investigación es valorar de manera cualitativa la evidencia existente respecto a la posible relación entre el consumo de ácidos grasos Omega-3 y la fertilidad de la mujer. Y de forma específica tiene como objeto describir el efecto que tiene el consumo de Omega-3 en la fertilidad de la mujer adulta, investigar si existe alguna distinción entre los efectos del consumo dietético y de la suplementación de Omega-3 en la fertilidad femenina y concretar la dosis o cantidad de consumo sugerido de Omega-3 para lograr efectos sobre la fertilidad.

Por otra parte el presente documento se contempla bajo la siguiente estructura de trabajo. En el primer capítulo se abordan los antecedentes mundiales y nacionales a través de la revisión de los datos sociodemográficos y epidemiológicos relacionados a la salud reproductiva.

El segundo capítulo comprende los conceptos y generalidades sobre reproducción humana y fertilidad de la mujer, así como una descripción general de la respectiva intervención médica y finalmente se presenta el marco referencial del enfoque nutricional asociado al consumo de ácidos grasos Omega-3 y fertilidad de la mujer

En el tercer capítulo inicia la metodología del presente estudio incluyendo las características de su diseño y estrategia de investigación, recolección, extracción y análisis de datos.

En el cuarto capítulo se exhiben los resultados correspondientes y el análisis y discusión de los mismos.

En la última sección del presente documento se muestra la lista de referencias bibliográficas empleadas, el glosario de términos nutricionales y médicos y finalmente los anexos.

I. MARCO TEÓRICO

1.1 ANTECEDENTES

1.1.1 Antecedentes en el Mundo

La reproducción humana ha sido durante siglos un tema controversial^{6,7}. A pesar de ser un tema de orden biológico, autores como Van Gils et al.⁸ y García y Díaz⁹ han señalado que el proceso de reproducción se vincula con diversos enfoques económicos, religiosos e incluso políticos.

Independientemente del propósito de cada corriente de pensamiento la necesidad de controlar el crecimiento poblacional fue inicialmente una conclusión lograda a través de la observación y la proyección, ya que como indican el Banco Interamericano de Desarrollo, Comisión Económica para América Latina y el Caribe y el Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía (BID/CEPAL/CELADE)¹⁰ no existía ningún reporte al respecto hasta el año 1972. En dicho año se publica el primer documento sobre crecimiento poblacional y a partir de él se ha dado lugar a conceptos como fecundidad, natalidad, longevidad, entre otros.

Con el paso de los años, la tendencia en el crecimiento poblacional ha cambiado y en la actualidad se encuentra en transición. Este cambio demográfico no es un proceso sencillo y cada país presenta marcadores distintos, que afectan tanto el crecimiento como la distribución de sus poblaciones¹¹.

Tal como menciona Saad et al.¹² y la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹³, múltiples variables son las que han sido identificadas como causantes de la transición demográfica pero es la fecundidad la que tiene mayor influencia, dando como resultado la inversión de la pirámide poblacional.

Se le han atribuido muchas razones a la disminución de la fecundidad,

incluyendo las modificaciones en la estructura social, la diversificación de la estructura familiar^{14,15} y la teoría de la revolución reproductiva, la cual acota un concepto nuevo denominado eficiencia reproductiva basado en la relación entre longevidad y fecundidad¹⁶. Dicha teoría propone que el cambio demográfico moderno sería el producto de una baja natalidad y una alta supervivencia entre generaciones o grupos etarios.¹⁶

De acuerdo a la CEPAL¹⁴ la diversificación de la estructura familiar comprende principalmente la reducción en la estructura biparental aunada a un incremento en la estructura familiar monoparental, específicamente en los hogares encabezados por mujeres.

Según datos de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OECD)¹⁷, México es el único país en el cual la edad promedio para el inicio de la maternidad se mantiene por debajo de los 30 años de edad.

Desde el 2010 hasta la fecha varios países se han incorporado a esta tendencia, donde la edad promedio para el primer embarazo alcanza o supera los 30 años, tal como sucede en Canadá, Alemania y Reino Unido¹⁷. En el caso particular de Estados Unidos, en numerosos estados, la edad promedio para iniciar la maternidad supera los 34 años de edad^{18,19}.

Este comportamiento poblacional, que ha sido ampliamente registrado por el Banco Mundial²⁰, podría explicar en parte que la tasa de fertilidad total a nivel mundial haya disminuido en más del 80% de los países del mundo.

Así mismo se ha observado en estudios de prevalencia global de la OMS²¹ que en las últimas décadas, se ha dado a lugar un incremento en las tasas de infertilidad a nivel internacional. En el año 1990, 42 millones de parejas reportaron presentar algún tipo de alteración de la salud sexual con respecto a su fertilidad. Mientras que en el año 2010 el número de parejas infértiles incrementó a 48.5 millones.

Conforme al análisis de Blázquez²² dichas tendencias propician un entorno social complejo y aunque resulta natural la presencia de temores hacia los riesgos y complicaciones relacionados con la propia capacidad fértil, es de suma importancia el poder discernir sobre las opciones terapéuticas existentes, antes de optar por una intervención clínica con procedimientos invasivos que pudieran resultar innecesarios.

Desde esta perspectiva, la investigación nutricional va cobrando cada vez mayor relevancia en el campo clínico de la medicina reproductiva². Tal como lo declara la American Society for Reproductive Medicine (ASRM)¹, aunque la investigación nutricional en este campo es relativamente nueva, actualmente varios estudios han considerado a la nutrición como un factor influyente en el tratamiento de la infertilidad.

La revisión realizada en “The Nurses Health Study” es la más representativa sobre la relación entre el consumo dietético de grasas, proteínas y azúcares con la fertilidad de la mujer, la cuál se llevó a cabo durante 8 años con un total de más de 18 mil mujeres²³. La ingesta se evaluó dos veces durante el seguimiento mediante cuestionarios de frecuencia de consumo. Durante el seguimiento se reportaron 438 casos de infertilidad ovulatoria, encontrándose, en los análisis ajustados por edad y consumo energético, una relación inversa entre la ingesta de grasa total y el riesgo de infertilidad ovulatoria.²³

Otras publicaciones se han basado en dichos datos para comprobar la relación entre las distintas características de la dieta y el índice de fecundidad. Tal es el caso del estudio conducido por Chavarro et al.²⁴ en el cual se dio seguimiento a 438 casos de infertilidad ovulatoria asociada al consumo de grasas trans, encontrándose que el reemplazar sustratos energéticos como hidratos de carbono o grasas insaturadas con un 2% de grasas trans como fuente de energía incrementa en 73% el riesgo de infertilidad ovulatoria.

Mientras que en el caso de mujeres con síndrome de ovario poliquístico, autores como Brown²⁵ se ha señalado que existe un aumento en la sensibilidad a la insulina tras una suplementación de EPA y DHA.

En contraste, un estudio conducido por Nehra et al.²⁶ en roedores encontró que es posible retrasar el envejecimiento ovárico de forma efectiva a través de una dieta modificada en AGP. El grupo con alto consumo de Omega-3 y bajo consumo de Omega-6 tuvo mejor calidad en la estructura del ovocito a una edad avanzada de maternidad, mientras que una dieta rica en ácidos grasos Omega-6 está asociada con un bajo índice de fertilidad en edad avanzada.

2.1 Antecedentes en el Perú

A partir del año 2016, la Organización Mundial de la Salud²⁷ ha clasificado a la infertilidad como un problema de salud pública, ya que tal como lo declaran Evers²⁸ y Sharma et al.²⁹, un 15% de las parejas a nivel global presentan algún tipo de alteración en la fertilidad.

En el caso del Perú, Ysis Roa-Meggo^{30, 31} afirma que aunque no existen registros oficiales sobre la prevalencia nacional de infertilidad, se estima que más de un millón de mujeres en el país padecen algún tipo de alteración en su capacidad fértil.

Los registros más cercanos corresponden a la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES)^{32,33}, en la cual se registra un descenso progresivo en la fecundidad, la cual en el año 2017 fue 13.4.% menor, a la registrada en el año 2000.

Por su parte, El Centro Nacional de Planeamiento Estratégico (CEPLAN)³⁴ ha pronosticado que para el año 2050 la fertilidad mundial continuará descendiendo, y en el Perú, la fecundidad se reducirá hasta 1.77 niños por mujer en edad fértil, lo que se encuentra debajo del nivel de reemplazo sugerido de 2,1 hijos por mujer como promedio. Este valor teórico hace referencia a la fecundidad mínima para que un país mantenga su población a través del tiempo sin disminuir su volumen.³⁴

1.2 REVISIÓN DE LA LITERATURA

1.2.1 Bases teóricas de la reproducción y fertilidad humana

Se define como reproducción al proceso biológico de creación de nuevos organismos y que tiene como función la transmisión de la información genética de una especie para la continuidad de la vida. La reproducción humana se realiza de forma sexual por lo que interactúan de forma obligatoria un progenitor masculino y otro femenino, motivo por el cual hombres y mujeres son provistos de aparatos genitales específicos y a su vez complementarios^{35,36}.

La capacidad fértil en el hombre y la mujer, les confiere la posibilidad de concebir exitosamente a través de relaciones sexuales³⁷. Por lo tanto, la fertilidad se describe, de manera general, como la capacidad natural para producir descendencia³⁸.

Se han establecido diversas definiciones de fertilidad. De acuerdo al glosario internacional de Infertilidad y cuidado de la fertilidad 2017, ésta se define como la capacidad de establecer un embarazo clínico³⁹.

Según la *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) la fertilidad normal se establece con la consecución de un embarazo en los dos años siguiente a una exposición coital regular⁴⁰.

La dificultad para concebir o llevar un embarazo a término, a pesar de mantener relaciones sexuales sin utilizar métodos anticonceptivos de forma regular, se ha definido como infertilidad³⁸.

De acuerdo con la definición médica estándar, una pareja es infértil si el embarazo no se produce después de un año manteniendo relaciones sexuales regulares sin utilizar métodos anticonceptivos^{37,41}.

Por lo tanto es posible afirmar que no se ha logrado una estandarización sobre

el plazo mencionado para realizar el diagnóstico, en algunos casos puede aceptarse como razonable un tiempo de dos años^{41,42}. Esta imposibilidad de lograr un embarazo clínico puede deberse a una alteración en la capacidad de una persona de reproducirse como individuo o con su pareja³⁹.

La Organización Mundial de la Salud⁴³ considera a la infertilidad como una enfermedad debido a la consideración de que dicha discapacidad se relaciona con un deterioro de la función reproductiva.

Para referirse a una pareja sin posibilidad de lograr un embarazo natural se usa el término subfértil. La subfertilidad puede definirse como la dificultad percibida para lograr y llevar a término un embarazo sin ayuda médica pero en un periodo superior a un año⁴¹. Mientras que algunas referencias utilizan el término estéril o infértil en alusión al hombre o a la mujer con una incapacidad absoluta de concebir y lograr un embarazo natural, independientemente a la causa³⁷.

En comparación con otras especies, los humanos tienen una tasa de fertilidad relativamente baja ya que ésta, en parejas saludables, es solo del 20% por cada ciclo menstrual, por lo que en promedio se requieren 4 meses para lograr un embarazo^{37, 44}.

Las causas probables de los trastornos en la fertilidad incluyen desde las alteraciones hormonales, problemas físicos hasta incluso factores psicológicos⁴⁵.

Aunque también se han descrito casos de infertilidad de origen desconocido dado que las pruebas diagnósticas habituales arrojan resultados normales⁴⁶. Es posible encontrar esta situación en un 10% a 15% de las parejas que acuden a consulta médica. El riesgo se encuentra en la baja probabilidad de fecundidad de una pareja con problemas de fertilidad, donde la tasa de embarazo mensual es de 1.5% - 3%⁴⁷.

1.2.2 Aspectos generales sobre la fertilidad de la mujer

En el caso particular de la salud reproductiva de la mujer, la infertilidad puede presentarse por una incapacidad para quedar embarazada, mantener un embarazo⁴⁸ y/o lograr un nacimiento vivo de un embarazo natural, a pesar de poder lograr la concepción exitosamente⁴⁹.

Estos criterios han llevado a clasificar a la infertilidad como primaria o secundaria^{50, 51}.

En la mujer la infertilidad primaria se refiere a la ausencia de un nacimiento vivo en mujeres que desean un hijo y han estado en unión por mínimo cinco años, durante los cuales no han utilizado anticonceptivos^{19,48}.

Por su parte, la infertilidad secundaria se determina por la incapacidad de lograr y llevar a término un embarazo, después de haber tenido la capacidad de lograr y terminar un embarazo exitoso, habiendo estado en unión por cinco años sin utilizar métodos anticonceptivos¹⁹. En esta categoría se incluyen aquellos casos de abortos espontáneos repetidos y embarazos que resulten en un niño muerto después de un embarazo exitoso previo^{48, 52}.

Se debe distinguir fertilidad de fecundidad, siendo ésta última la capacidad de lograr el nacimiento de un niño vivo como consecuencia de la exposición al coito en el periodo de un ciclo menstrual^{41,50}. En otras palabras puede afirmarse que la evidencia de la fecundidad es la presencia de fertilidad^{53,54}.

En las mujeres con diagnósticos de infertilidad el 40% de los casos se presentan a causa de una insuficiencia ovulatoria, otro 40% a patologías del endometrio o trompas uterinas y el 10% de los casos permanecen indefinidos^{44,49}.

A pesar de que solo el 40% de los casos de infertilidad en una pareja corresponden a alteraciones en la fertilidad femenina⁴⁷, la mayoría de investigaciones desarrolladas se han centrado en dicho grupo por ser ellas quienes tradicionalmente suelen buscar atención médica durante su vida sexual activa⁴⁵.

Existen otras conceptualizaciones de infertilidad que toman de referencia criterios poblacionales⁵⁵, siendo diversos los estudios que han establecido una relación entre la edad de la mujer y su capacidad fértil⁵⁶⁻⁵⁹.

Al nacer, las mujeres tienen cerca de 5 millones de folículos primordiales que disminuyen alrededor de 500.000 en la menarquia. Con cada ciclo menstrual la apoptosis continúa y los números disminuyen a aproximadamente 25.000 para los 37 años de edad y a 1000 cerca al periodo de menopausia⁶⁰.

Por lo tanto, desde el enfoque demográfico, se considera infertilidad a la inhabilidad de lograr y mantener un embarazo, estando la mujer en edad reproductiva (15 a 49 años) después de haber tenido 5 años de exposición al embarazo⁶¹.

De acuerdo a Díaz y Serrano⁶², es posible afirmar que el pico máximo de fertilidad en la mujer se presenta aproximadamente a sus veinte años de edad. Al cumplir 35 su fertilidad disminuye en un 50% y a los 40 años de edad la probabilidad de un embarazo se reduce a un 10%. Esto se debe a que la reserva ovárica, representada por la cantidad y la calidad de los óvulos, disminuye con la edad; por lo que la tendencia a postergar la edad del primer embarazo aminora las probabilidades de lograrlo de manera exitosa.

Es por ello que se observa un descenso en la fecundidad mensual natural, la cual es aproximadamente del 25% entre los 20 y 30 años de la edad y disminuye a menos del 10% después de los 35 años⁵⁶⁻⁵⁹.

En este sentido, el riesgo de presentar problemas de fertilidad es proporcional a la edad. Una mujer a los 37 años tiene 25% de probabilidad de desarrollar algún trastorno del sistema reproductivo, a los 41 años tiene 50% de probabilidad y a cumplir los 43 tiene un 75%. Aún lográndose una fecundación natural, el riesgo de aborto espontáneo aumenta con la edad, sin tomar en cuenta el riesgo incrementado al desarrollo de malformaciones congénitas⁶².

Y aunque el declive en la fertilidad de la mujer se acentúa a inicios del cuarto decenio de edad, y llega a término durante el mismo o a inicios del quinto decenio⁶³, la edad exacta en la que una mujer pierde la capacidad concebir, varía de forma individual. Por lo general, parejas de 35 años de edad o más, podrían presentar problemas de fertilidad^{46,64,65}.

Otras situaciones que producen modificaciones en la fertilidad de la mujer incluyen: alteraciones anatómicas congénitas⁶², migración de cuadros infecciosos⁴⁹, endometriosis⁶⁶, estrés y cáncer⁶³, infertilidad inmune y anomalías genéticas⁴⁴.

1.2.3 Tratamiento Médico y Técnicas de Reproducción Asistida

A lo largo de los años la ciencia médica ha desarrollado tratamientos que pueden ayudar a lograr de manera exitosa el proceso de concepción y embarazo, aunque no sea por el método natural. Las técnicas de reproducción asistida (TRA) comprenden el conjunto de tratamientos, procedimientos y técnicas médicas realizadas con el fin de apoyar el logro de un embarazo exitoso en situaciones donde no es posible a través de la reproducción natural⁶⁷, además de prevenir alteraciones hereditarias a través del diagnóstico previo a la implantación en conjunto con el diagnóstico prenatal⁴⁷.

Dentro de las principales técnicas de reproducción asistida se incluye a la inseminación artificial (IAC) con semen de la pareja o donante⁶⁸, la fecundación in vitro (IVF) y la microinyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)⁶⁹.

Como complemento a la microinyección intracitoplasmática de espermatozoides se ha desarrollado una técnica de reproducción asistida a partir de la transferencia de blastocitos. La característica más trascendental de este método es la utilización de medios secuenciales, en los que posterior a la fecundación pueden cultivarse embriones desde el estadio de ocho células hasta que lleguen a blastocitos⁶⁹. En condiciones naturales, el embrión llega al útero al

quinto o sexto día, tiempo para el cual el embrión se ha desarrollado a blastocito con una alta capacidad de implantación. Al semejar este proceso fisiológico, se asegura una tasa óptima de embarazo con un menor número de embriones transferidos, reduciendo el riesgo de embarazos múltiples los cuales representan la complicación más frecuente del uso de técnicas de reproducción asistida⁷⁰.

Un tratamiento nuevo es la maduración in vitro, el cual resulta prometedor ante la posibilidad de evitar las complicaciones iatrogénicas de la fertilización in vitro. Se han observado ventajas de esta técnica en la población de mujeres con riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica con síndrome de ovario poliquístico⁷¹.

También se encuentran documentados otros métodos de reproducción asistida que en la actualidad no son recomendados. Entre ellos se encuentra la transferencia intratubárica de ovocitos microinyectados, la intratubárica de gametos, la transferencia intratubárica de cigotos y la intratubárica de embriones⁷².

1.2.4 Nutrición, Ácidos grasos y Fertilidad

Esta constante investigación en el tema de la fertilidad humana, ha llevado a indagar sobre la posible relación entre la nutrición y la salud reproductiva^{73, 74}.

Son varios los estudios que han establecido relación entre alimentación, estado nutricional y fertilidad en la mujer ^{2, 75-84}, los cuales abren puertas a la búsqueda de tratamientos innovadores a base de terapia de nutrientes.

Sin embargo, existe un particular interés en el papel que pudieran tener las grasas alimentarias en la fertilidad humana, ya que la regulación del sistema reproductivo se fundamenta en el control o equilibrio hormonal ⁸⁵⁻⁸⁸. Por tanto es posible afirmar que la bioquímica de las hormonas sexuales se encuentra íntimamente ligada a la disponibilidad de las grasas.

Las hormonas sexuales se forman a partir del colesterol de las lipoproteínas plasmáticas, teniendo como precursor general a la pregnenolona. Durante el proceso de producción hormonal, las células esteroidogénicas ubicadas en las glándulas suprarrenales, gónadas y placenta deben captar el colesterol derivado de las LDL⁸⁹ ya sea por un almacenamiento previo o una captación a través de endocitosis. Sin embargo las células ováricas y las de Leydig también pueden sintetizar colesterol “de novo”⁹⁰.

La síntesis hormonal específica comienza dentro de la mitocondria, en este proceso la reducción del número de carbonos es crucial en la determinación de hormonas ya que se requieren 21 en el caso de la progesterona, 19 para los andrógenos y 18 para estrógenos^{91, 92}.

Es por ello que existe la posibilidad de que el perfil hormonal condicione el metabolismo energético, según el género, y que algunas de las decisiones alimentarias sobre la cantidad y calidad de grasa alimentaria puedan estar vinculadas con la producción de hormonas específicas y por ende, con la fertilidad⁹³.

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGP) Omega-3 y Omega-6 son considerados nutrientes esenciales con efecto sobre la salud reproductiva⁹⁴. Se caracterizan por presentar un metabolismo competitivo que incluye la conversión de su cadena de carbonos por enzimas oxigenasas para formar eicosanoides, como prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y prostaciclina^{95,96}.

A diferencia de otros nutrientes, la composición celular de ácidos grasos poliinsaturados depende en gran parte de su ingesta dietética, más aún tomando en cuenta que ambos ácidos grasos no son interconvertibles entre sí^{4, 97}.

La dieta occidental tiende a presentar un desequilibrio en el consumo de estos ácidos grasos, donde el ratio de AGP n-6 a n-3 es generalmente >10:1. Por lo tanto el consumo de Omega-3 podría ser beneficioso para la salud reproductiva al

fomentar un control en la producción de prostaglandinas y especies reactivas de oxígeno ^{4,96, 97}.

A pesar de ello se desconoce si dentro de la dieta humana es necesario incluir todo el espectro de ácidos grasos Omega-3, desde el alfa linolénico de 18 carbonos con 3 dobles enlaces hasta el ácido docosahexaenoico altamente poliinsaturado⁹⁸.

La deficiencia de ácidos grasos Omega-3 se manifiesta en la sangre y en la bioquímica de los tejidos. Tal es así que cuando la alimentación tiene un bajo contenido de ácidos grasos Omega-3, en relación con los Omega-6, se produce una reducción de ácido docosahexaenoico junto con una acumulación compensatoria de ácido docosapentanoico en los tejidos^{97,99}.

Se ha demostrado que los ácidos grasos Omega-3 -eicosapentaenoico (EPA), docosahexaenoico (DHA) y alfa linolénico (ALA) reducen la síntesis de las citocinas agresivas de la respuesta inflamatoria al interferir en la conversión de ácido araquidónico en diversas vías⁹⁶. Este proceso suprime la activación de citocinas en la membrana celular⁹⁵.

Adicionalmente el ácido graso linoléico Omega-6, al ser potencialmente pro inflamatorio, conduce a la producción creciente de Interleucina 1 (IL1), factor de necrosis tumoral e Interleucina 6, los cuales aumentan la producción de eicosanoides. La adición de ácidos grasos Omega-3 limita este efecto pro inflamatorio, al sustituir a los Omega-6 en los fosfolípidos de la membrana celular, lo cual se asocia con la producción de prostaglandinas y de leucotrienos, series 3 y 5 respectivamente, con reducido potencial pro inflamatorio¹⁰⁰.

La capacidad de la dieta para modular el proceso inflamatorio se basa, entre otros factores, en aumentar las proporciones de los ácidos grasos Omega-3 en relación a los Omega-6, ya sea mediante ingesta dietética o suplementación farmacológica¹⁰¹. Este cambio conduce a una disminución moderada de la reacción inflamatoria, pudiendo probar ser de gran utilidad en determinadas

enfermedades, particularmente en las cuales la inflamación pudiera ser un factor principal como componente de la patogénesis^{102,103}, como es el caso de los desórdenes del aparato reproductivo en la mujer⁵.

En la actualidad no existe consenso respecto al nivel de ingesta adecuado recomendado de ácidos grasos¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Publicaciones realizadas por Simopoulos^{4,107} señalan que la proporción actual entre el consumo de Omega-6 y Omega-3 es de 20:1, cuando se ha estimado que durante la evolución ésta habría sido de 1:1. Autores como Kaur et al.⁹⁸ consideran que esto puede deberse al consumo generalizado de aceites de maíz y girasol como fuente primaria de aceites en la dieta occidental.

La Organización Mundial de la Salud ha sugerido un consumo diario de 200 a 500 mg de EPA+DHA¹⁰⁸. Otros expertos han señalado un nivel de ingesta adecuada para adultos de al menos 650 mg al día de EPA + DHA, considerando como consumo mínimo 220 mg/día de cada uno de estos ácidos grasos.

En el caso de mujeres embarazadas se ha sugerido un ligero incremento en la ingesta de DHA teniendo como mínimo unos 300 mg/día¹⁰⁵. Mientras que recomendaciones adicionales han considerado la inclusión de dos porciones de pescados grasos a la semana para alcanzar un consumo de 450 – 500 mg/día¹⁰⁴.

Se desconoce con exactitud cuál es nivel de consumo actual en cada grupo poblacional pero lo ideal sería poder establecer una recomendación dietética según la edad, género y estado de salud. Datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición 2015-2016 (NHANES) el consumo diario promedio en los Estados Unidos es de 1.59 g de ALA y 90 mg de EPA + DHA en el grupo de mujeres adultas¹⁰⁹.

Uno de los diagnósticos de consumo más actuales fue llevado a cabo por Nordgren et al.¹¹⁰, quienes realizaron una evaluación del consumo de Omega-3

a través de múltiples encuestas de consumo como parte de las National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) del año 2003 al 2012. En él encontraron que el consumo promedio de EPA + DHA en la población de mujeres de edad fértil embarazadas y no embarazadas fue de 89 mg/día, lo que sitúa al consumo en un rango deficiente, de acuerdo con los datos sugeridos¹¹¹ en NHANES 1999-2000 de 100 mg/día.

Por su parte, la Encuesta Mundial sobre el Consumo de Ácidos Grasos Omega-3¹¹² determinó que el consumo más bajo de estos ácidos grasos así como los valores más bajos detectados en plasma, corresponden a aquellos países con patrones alimentarios occidentales, dentro de los cuáles destacan Guatemala, Brasil, Estados Unidos y Canadá, entre los países incluidos en la investigación. A falta de un “estándar de oro” para medir el estado de los ácidos grasos en la sangre humana este estudio tomó de referencia la composición total de ácidos grasos encontrados y los expresó como porcentaje del peso total, agrupando los resultados en 4 categorías: $\leq 4\%$ (muy bajo), 4–6% (bajo), 6–8% (moderado), 8%(alto).¹¹²

Hasta el momento los resultados de las investigaciones resultan controversiales pero alentadores, por lo que se requiere continuar con el estudio del rol de los ácidos grasos en la fertilidad.

II. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

- Valorar cualitativamente a través de una revisión sistemática la evidencia publicada en los últimos 10 años respecto a la posible relación entre el consumo de ácidos grasos Omega-3 y la fertilidad de mujeres adultas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los efectos que pudiera tener del consumo de Omega-3 en la fertilidad de la mujer.
- Describir el efecto que tiene el consumo de Omega-3 a través de alimentos y/o suplementos sobre la fertilidad de la mujer.
- Identificar si existe una cantidad recomendada o dosis sugerida de Omega-3 con actividad específica en la fertilidad.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Ejerce el consumo de ácidos grasos Omega-3 algún efecto sobre la fertilidad de mujeres adultas?

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Diseño de Estudio

El estudio propuesto es una revisión sistemática de tipo cualitativo.

4.2 Estrategia de Búsqueda

Se realizó una revisión de la literatura publicada, a través de una búsqueda sistemática¹¹⁶⁻¹¹⁹ de los documentos publicados en la base de datos PubMed/MEDLINE sobre los efectos de los ácidos grasos Omega-3 en la fertilidad de mujeres adultas en el periodo entre enero del 2008 y enero del 2018.

La estrategia de búsqueda especificó términos para fertilidad, intervenciones dietéticas y/o nutricionales con ácidos grasos Omega-3 (dieta y/o suplementos vía oral), valoración bioquímica de ácidos grasos e infertilidad en la mujer de acuerdo a descriptores clave seleccionados (ANEXO 1) y conforme los términos *Medical Subject Headings* (MeSH)¹²⁰ (ANEXO 2).

Así mismo, se condujo una búsqueda manual de artículos y bibliografía relacionada, publicada en los sitios web más representativos en el campo de la investigación: *American Journal of Clinical Nutrition* (AJCN), *International Journal of Fertility and Sterility* (FertStert) y *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (AJOG).

Además se identificaron manualmente otros estudios potencialmente incluíbles entre las listas de referencias bibliográficas de todos los artículos de texto completo elegibles encontrados. Esto se realizó con el fin de ampliar la identificación de estudios que no estuvieran indexados en la base de datos PubMed/MEDLINE.

4.3 Criterios de Selección

Para ser elegibles los estudios tenían que ser ensayos clínicos aleatorizados y controlados, estudios transversales, de cohorte y caso-control que informaran sobre la relación y efectos del ácido graso Omega-3 en la fertilidad de mujeres adultas y que tuvieran como medida el resultado positivo de embarazo y/o el número de nacidos vivos y/o marcadores clínicos de fertilidad asociado al consumo de ácido graso Omega-3 definido por suplementación vía oral o ingesta diaria estimada por diagnóstico de consumo dietético. Dichos estudios debían de haber sido publicados entre enero del 2008 y enero del 2018. Se consideraron elegibles estudios que incluyeran una combinación de intervenciones nutricionales (dieta y suplementos vía oral), técnicas de reproducción asistida y de actividad física.

Dentro de la selección también se consideraron las guías de práctica clínica publicadas en las que se reportaran lineamientos nutricionales del consumo de Omega-3 con efectos positivos en la fertilidad de la mujer adulta que se basaran en evidencia clínica previamente documentada.

Se excluyeron aquellos estudios que hayan administrado ácidos grasos Omega-3 por vías distintas a la oral.

Se restringió la selección a aquellas publicaciones en idioma inglés y/o español.

Los comentarios, cartas al editor, opiniones de expertos, artículos basados en la teoría y otros documentos relacionados fueron excluidos por encontrarse en los últimos niveles de evidencia¹²¹ conforme al sistema de jerarquización del Centro de Medicina basada en evidencia de Oxford (CEBM)¹²² cuya clasificación se presenta en el Anexo 3.

4.4 Recolección de datos

Todos los títulos y resúmenes fueron recolectados utilizando los criterios predefinidos de inclusión y exclusión.

Los duplicados fueron eliminados desde la identificación de títulos idénticos repetidos y se incluyó aquel publicado más recientemente.

Todos aquellos resúmenes que cumplían con los criterios de inclusión, fueron ingresados como artículos seleccionados.

Como estrategia de control interno se asignó códigos de revisión a cada publicación elegible para asegurar que los datos de contenido están correctamente asociados a cada estudio revisado.

4.5 Extracción de datos

Todos los datos fueron extraídos por un revisor único utilizando el formato de extracción de datos (ANEXO 4). Se extrajeron de los estudios elegibles los datos correspondientes al diseño del estudio, muestra, características de la intervención dietética, nutricional y de técnicas de reproducción asistida, variables de medición de la fertilidad en la mujer adulta, intervalo de confianza, país, revista y año de publicación.

Para determinar la calidad de los estudios se utilizaron las listas de verificación: *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)*¹²³ y *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE)*^{124,125} para la evaluación de la validez interna y riesgo de sesgo de las publicaciones según el tipo de estudio revisado.

En el caso de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados se extrajeron los datos correspondientes a los 25 ítems de la lista de verificación CONSORT descrita en el Anexo 5.

Mientras que la lista de 22 ítems de verificación STROBE se empleó para la comprobación de la calidad de los estudios observacionales. (ANEXO 6)

A efectos de resolver cualquier controversia se procedió a la revisión del estudio por parte de la asesora y además se realizó una revisión adicional por parte del revisor único.

Se estableció contacto vía correo electrónico con los autores en caso de necesitar completar datos faltantes en la publicación sobre su investigación.

4.6 Análisis de datos

Debido a la heterogeneidad sustancial entre los estudios¹²⁶ en relación con el tipo de muestra, diseño de la intervención y los resultados informados, se realizó una síntesis y reporte cualitativo de todos los estudios en un formato narrativo.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Resultados

Se identificaron 12 artículos a través de la base de datos PubMed/MEDLINE, búsqueda primaria, y 134 artículos entre la búsqueda manual de otras fuentes (AJCN, FertStert, AJOG) y las citadas en las listas de referencias bibliográficas de los artículos encontrados, identificadas como búsqueda secundaria. (Fig. 1)

Al analizar los títulos ($n = 146$), fueron excluidos 34 por ser artículos duplicados. Además tras analizar el resumen, se excluyeron 55 artículos adicionales debido al alcance de los estudios.

Se recogieron 57 artículos de texto completo para evaluar los criterios de inclusión, exclusión y la calidad.

Se excluyeron 42 artículos por no cumplir los criterios de inclusión.

Después de aplicar todos los parámetros de elegibilidad, se incluyeron 15 artículos para la síntesis cualitativa.

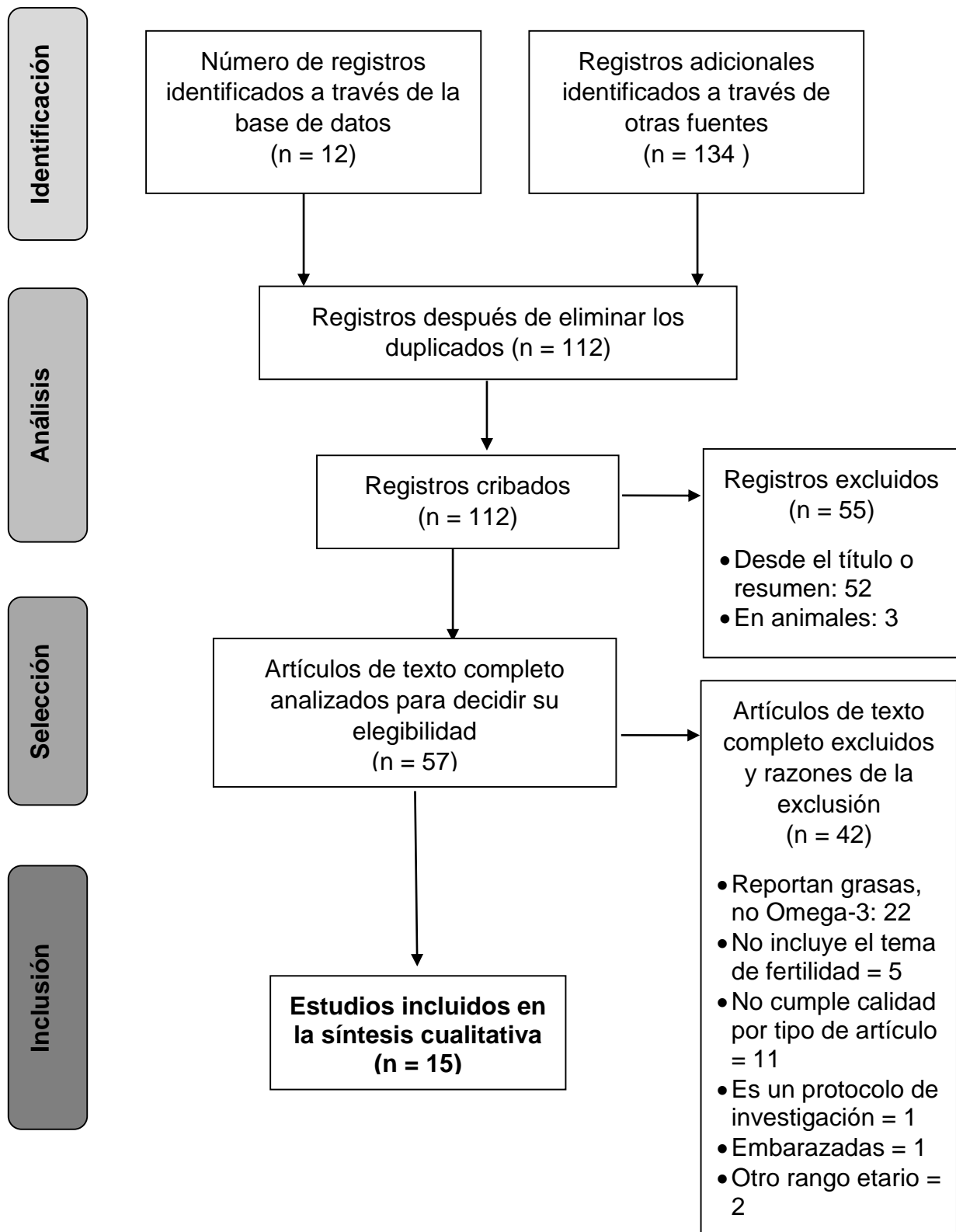


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de literatura

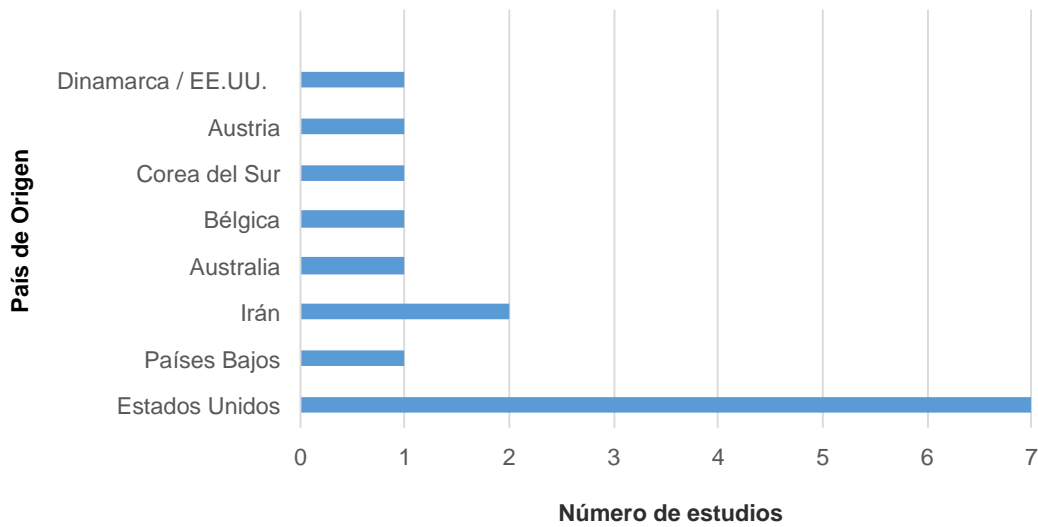


Figura 2. Distribución de los estudios según país de origen.

La Figura 2 muestra el país de origen de los estudios seleccionados, predominando las investigaciones realizadas en Estados Unidos. Además de distinguirse una publicación conjunta.

La edad de las participantes varió entre 18 y 45 años se muestra en la Figura 3. Hubo 13 estudios observacionales y 2 ensayos clínicos aleatorizados controlados.

De los 15 artículos incluidos, seis estudios (n = 603 participantes) evaluaron específicamente la relación de la composición de ácidos grasos Omega-3 en suero y la aplicación de técnicas de reproducción asistida (IVF e ICSI) en la tasa de embarazo clínico como parámetro principal¹²⁷⁻¹³². Y de ellos, cinco estudios incluyeron indicadores adicionales como tasa de fertilización, número de ovocitos y blastocitos utilizables, calidad del embrión, tasa de implantación y número de nacidos vivos¹²⁸⁻¹³².

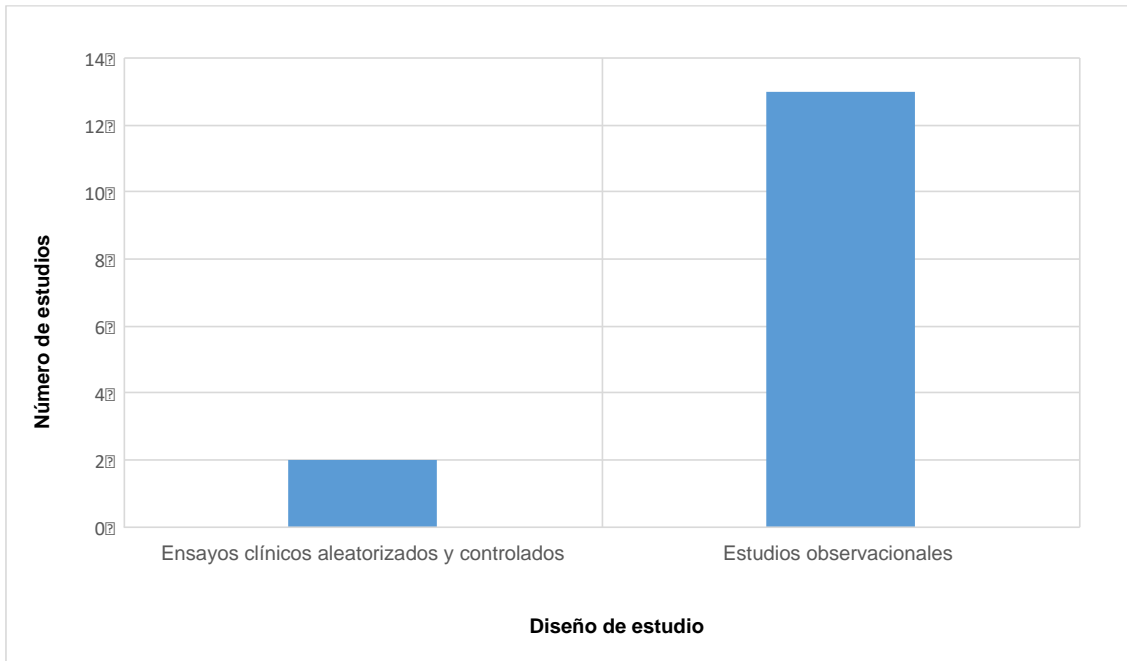


Figura 3. Distribución de los estudios según diseño de estudio.

Es importante mencionar que entre ellos, uno de los estudios¹³² además de la valoración en suero, midió también el consumo de ácidos grasos Omega-3 a través de un cuestionario de consumo. Y otro, el estudio realizado por Mirabi et al.¹³¹ añadió una evaluación del fluido folicular como parte de la investigación.

Dos estudios (n = 130) valoraron la composición de composición de ácidos grasos poliinsaturados del suero folicular y la aplicación de técnicas de reproducción asistida^{133,134}, pero sólo uno reportó la tasa de embarazo clínico¹³³.

Otros cuatro estudios (n = 3784) evaluaron la relación de la suplementación de Omega-3 vía oral con la tasa de embarazo clínico como parámetro principal de evaluación¹³⁵ y el número de nacidos vivos, tasa de fertilización de ovocitos y calidad del embrión como parámetros secundarios^{136, 137}. Cabe resaltar que entre dichos estudios dos emplearon complementos nutricionales de patente^{135, 137}.

En la investigación de Moran et al.¹³⁵ los autores declararon que no existió conflicto de intereses, mientras que en la conducida por Nouri et al.¹³⁷, dos

autores recibieron remuneración de la empresa dueña de PROfertil[®], los demás autores declararon no tener ningún interés ni vinculación comercial, en general este estudio no especifica el origen del financiamiento para la investigación.

Hubo un estudio (n = 12) que aunque también realizó una intervención con Omega-3 vía oral, se distingue de los otros por la medición complementaria de ácidos grasos poliinsaturados en suero en relación al perfil hormonal de las participantes¹³⁸.

Los tres estudios restantes (n = 3594) se basaron en una evaluación de la ingesta de ácidos grasos Omega-3 a partir de cuestionarios de consumo en relación al perfil hormonal^{139,140} y tasa de embarazo clínico¹⁴¹. No obstante la investigación conducida por Hammiche et al.¹³⁹ incluyó de manera adicional la morfología embrionaria como parámetro de evaluación.

Entre los estudios observacionales^{127-131,133,134,138-141} se diferencian 4 variables o parámetros de evaluación: la medición del perfil sérico de ácidos grasos Omega-3, la valoración de la composición de ácidos grasos de fluido folicular, la evaluación de la ingesta dietética de Omega-3 y la administración de una suplementación vía oral de Omega-3.

En el primer caso, el análisis de los perfiles séricos de ácidos grasos poliinsaturados realizado Baker et al.¹²⁸ se observó que los niveles de PUFA en suero no fueron diferentes entre las mujeres que lograron el embarazo de aquellas que no (n = 52). Sin embargo, encontró una correlación positiva significativa entre el DHA y el DPA y el número de embriones de alta calidad establecida conforme al grado que recibe la morfología del embrión valorada al día 3 del ciclo.

Complementariamente, Mirabi et al.¹³¹ analizaron el Omega-3 sérico y observaron que, específicamente el EPA, puede mejorar la maduración e implantación de los ovocitos en mujeres con tratamiento de ICSI (n = 100).

Encontraron que el nivel sérico medio de EPA fue significativamente mayor en las mujeres embarazadas que en las no embarazadas ($p = 0.006$), aunque después de ajustar los efectos del IMC y la edad, se encontró que la probabilidad de tener ovocitos de alta calidad no se relacionó significativamente con los ácidos grasos totales (porcentaje de ovocitos >80%, OR = 2.55, $p = 0.054$). El análisis de correlación estableció una correlación positiva entre los niveles séricos y foliculares de ácido linolenico ($r = 0.52$, $p = 0.001$) y ácido linoleico ($r = 0.44$, $p = 0.003$), no obstante la relación con los ácidos grasos EPA ($r = 0.18$, $p = 0.06$), DHA ($r = 0.23$, $p = 0.02$) y ARA ($r = 0.22$, $p = 0.03$) fue débil.

En contraste, el estudio de Hammiche et al.¹³⁹ valoró la ingesta de Omega-3 a través del análisis cuantitativo de cuestionarios de consumo validados y establecieron una asociación positiva significativa entre la morfología del embrión y la ingesta total de Omega-3 ($\beta = 0.16$ (0.08), $p \leq 0.05$), ALA ($\beta = 0.56$ (0.26), $p \leq 0.05$) y DHA ($\beta = 0.18$ (0.09), $p \leq 0.05$). Concluyeron que un consumo elevado de ALA ($\beta = 89.3$ (36.7), $p \leq 0.05$) se asocia positivamente con una respuesta de E2 basal más alta. Mientras que una ingesta elevada de Omega-3 total ($p \leq 0.01$), EPA ($p \leq 0.01$) y DHA ($p \leq 0.01$) se asociaron inversamente con la respuesta de E2 y el número de folículos.

Tomando datos de referencia del estudio previo *The Environment and Reproductive Health* (EARTH Study), la investigación realizada Chiu et al.¹³² encontró una correlación entre las concentraciones séricas de Omega-3 y el estado nutricional de la mujer.

Específicamente la probabilidad de embarazo clínico y nacimiento vivo aumentó 8% (95% IC: 4%, 11%) y 8% (95% IC: 1%, 16%) respectivamente por cada 1% de incremento en los niveles séricos de Omega-3. Las mujeres con concentraciones séricas de Omega-3 más elevadas fueron, en promedio, más delgadas, físicamente más activas, más propensas a no ser fumadoras y consumían cantidades más altas de n-3 en comparación con las mujeres con concentraciones séricas más bajas.

La ingesta de Omega-3 de cadena larga se asoció a una mayor probabilidad de nacimiento vivo (RR= 2.37, 95% IC: 1.02, 5.51) al reemplazar 1% de la energía derivada de ácidos grasos saturados, por 1% de energía derivada de Omega-3¹³². Adicionalmente durante este estudio se halló una asociación entre las concentraciones séricas de EPA y una mayor probabilidad de embarazo clínico y nacimiento vivo lo que concuerda con los resultados descritos por Mirabi et al.¹³¹.

Tabla 1. Resumen de publicaciones incluidas que estudiaron la relación entre el Omega-3 y la fertilidad de la mujer

Autor	País	Año	Tipo	Intervención	VARIABLES MEDIDAS	CONCLUSIÓN PRINCIPAL DEL ESTUDIO
Moran et al.	Australia	2016	Caso control aleatorizado	Valoración de la ingesta. Suplemento Optifast y multivitamínico. IVF ²	Tasa de embarazo clínico. Número de nacidos vivos	Se observó una tendencia a un consumo elevado de Omega-3 en las mujeres que quedaron embarazadas.
Wise et al.	EE.UU. y Dinamarca	2018	Cohorte prospectivo	Valoración de la ingesta ²	Tasa de embarazo clínico. Composición de AG de la dieta	Poca evidencia de asociación entre fecundabilidad e ingesta de grasa. Baja ingesta de Omega-3 se asoció con menor fecundabilidad sólo en EE.UU.
Eskew et al.	EE.UU.	2017	Cohorte prospectivo	Perfil de AG en suero. IVF	Tasa de embarazo clínico	El índice de Omega-3 no tuvo correlación con los resultados de IVF.
Jungheim et al.	EE.UU.	2013	Cohorte prospectivo	Perfil de AG en suero. IVF	Tasa de embarazo clínico. Tasa de implantación	El aumento en la relación de n-3:n-6 se asocia con mayor tasa de implantación y embarazo.
Mumford et al.	EE.UU.	2016	Cohorte exploratorio	Valoración de la ingesta y del perfil hormonal	Estado ovulatorio	La ingesta de PUFA's se asocia con un pequeño aumento de la testosterona. El aumento de DPA se asoció con menor riesgo de anovulación. ¹⁷
Hammiche et al.	Países bajos	2011	Cohorte prospectivo	Valoración de la ingesta. IVF o ICSI ²	Respuesta de E2. Otros	Ingesta elevada de ALA se asocia con E2 basal más alta. Un alto consumo de EPA y DHA reduce E2 y número de folículos.
Jungheim et al.	EE.UU.	2011	Estudio de cohorte	Perfil de AG en suero. IVF ²	Embarazo clínico ²	Los niveles elevados de ALA en suero se asocian con menor probabilidad de embarazo.

Tabla 1. Continuación

Autor	País	Año	Tipo	Intervención	Variables Medidas	Conclusión principal del estudio
Polotsky et al.	EE.UU.	2015	Cohorte prospectivo	Suplementación 4 g./día Omega-3. Administración de GnRH.	Composición de ácidos grasos en plasma Perfil hormonal	La administración de Omega-3 disminuyó los niveles séricos de FSH en mujeres de peso normal con reserva ovárica normal.
Mirabi et al.	Irán	2017	Estudio de cohorte	Perfil de AG en suero y fluido folicular.	Tasa de embarazo clínico.	Omega-3 EPA puede mejorar la maduración e implantación de los oocitos.
Shaaker et al.	Irán	2012	Estudio de cohorte	Perfil de AG en fluidos foliculares. IVF o ISCI	Tasa de embarazo clínico. Otros	Los AG Omega-3 mostraron correlación positiva con el embarazo. Sus cantidades en el líquido folicular se ven principalmente afectadas por la dieta.
Valckx et al.	Bélgica	2014	Descriptivo de corte transversal	Perfil de AG	Composición de AG del fluido folicular	Existe asociación entre los diferentes IMC y las alteraciones en la composición de AG y fluido folicular.
Baker et al.	EE.UU.	2010	Análisis de cohorte retrospectivo	Perfil de AG en suero.	Tasa de embarazo clínico. Otros	Existe una correlación positiva significativa entre el DHA y el DPA y la morfología del embrión.
Kim et al.	Corea del Sur	2010	Prospectivo aleatorizado y controlado	1 g./ día Omega-3 via oral. ISCI	Tasa de embarazo clínico. Otros	La suplementación puede aumentar la tasa de fertilización de los ovocitos MII.
Chiu et al.	EE.UU.	2018	Estudio descriptivo de corte transversal	Perfil de AG en suero. ART	Tasa de embarazo clínico. Número de nacidos vivos	Niveles más altos de Omega-3 séricos se asociaron con mayor probabilidad de embarazo clínico y nacimiento vivo.
Nouri et al.	Austria	2017	Ensayo prospectivo aleatorizado	Suplementación con PROfertil recibieron y los controles sólo 400 µg de ácido fólico.	Embarazo. Calidad del embrión	El uso PROfertil por un mínimo de 28 días tiene mayor tasa de fertilización y calidad del embrión.

2

Por otro lado, los niveles más altos de ALA en suero se asociaron con una menor probabilidad de embarazo clínico no sólo en el estudio de Chiu et al.¹³² sino también en un estudio conducido en 91 mujeres por Jungheim et al.¹²⁹ quienes concluyeron que en los análisis no ajustados, las mujeres con niveles séricos elevados de ALA mostraron una menor posibilidad de embarazo en comparación con las mujeres con niveles más bajos (OR= 0.24, IC 95%: 0.052-0.792, p = 0.022), dicha asociación se mantuvo después de realizar el ajuste por edad, IMC e historial de endometriosis o nacidos vivos previos (OR ajustada= 0.139, IC 95%: 0.028-0.686, p= 0.015). En este estudio no se identificaron más asociaciones entre otros ácidos grasos libres y el resultado de embarazo.

Recientemente un estudio estimó¹⁴⁰, a través de múltiples recordatorios de 24 horas, el consumo dietético de ácidos grasos en relación a la secreción endógena de hormonas sexuales, en el cual, el consumo de ácido docosapentaenoico (DPA) no se asoció significativamente con las concentraciones de testosterona (p-trend = 0.86) pero se relacionó con un aumento de progesterona y un menor riesgo de anovulación (RR= 0.42, IC 95%: 0.18, 0.95). Así mismo la ingesta total de grasa, en particular de PUFA, tuvo una asociación positiva significativa con las concentraciones de testosterona total y libre (p-trend <0.05). Y el ácido α -linolénico se asoció positivamente con la testosterona libre y el índice de andrógeno libre (p < 0.05). Los ácidos grasos EPA y DHA se asociaron con aumentos en las concentraciones de progesterona específica en fase lútea (p-trend <0.05).

En lo que respecta a la determinación de la composición de ácidos grasos del fluido folicular (FF), el estudio propuesto por Valckx et al.¹³⁴ encontró que las fracciones predominantes del FF son de ácido linoleico y asentó una asociación entre las diferentes categorías del IMC con las alteraciones en la composición del FF específicamente en la fracción de ácidos grasos no esenciales.

Por su parte, Shaaker et al.¹³³ concluyó que el porcentaje ajustado de fertilidad se correlacionó positivamente con el ácido linoleico ($p = 0.006$) más no con el Omega-3. Y que los ácidos ARA ($p = 0.04$) y PUFA ($p = 0.007$) se correlacionaron positivamente con el número de ovocitos maduros tras el ajuste por edad. Observando además que la relación de n-6: n-3 ($p = 0.02$) presentó una diferencia significativa entre los grupos de mujeres, encontrándose la mayor proporción n-6: n-3 en el grupo de no embarazadas.

Esto se contrapone con los hallazgos más recientes de Jungheim et al.¹²⁷ en los que no se asoció ningún PUFA sérico específico con el resultado de embarazo, pero la relación n-6: n-3 sí lo fue. Esta investigación determinó que una relación elevada de n-6: n-3, en mujeres sometidas a IVF, se asocia con una mayor probabilidad de embarazo en comparación con las mujeres con índices séricos menores de n-6: n-3 (RR = 1.5, 95% IC: 1.1 – 2.1). Se encontró una correlación positiva entre la tasa de implantación de embriones y la relación n-6: n-3 ($r = 0.21$, $p = 0.003$).

En un estudio grande basado en dos cohortes¹⁴¹ ($n = 2416$) se determinó que existe poca evidencia de asociación entre fecundabilidad e ingesta de grasa total, ácidos grasos saturados, ácidos grasos monoinsaturados, ácidos grasos poliinsaturados, Omega-3 y Omega-6. Este estudio sugiere que la baja ingesta de ácidos grasos Omega-3 se asocia con una menor fecundidad sólo entre las mujeres de América del Norte ($n = 1290$) (FR = 1.40, 95% IC: 1.13, 1.73). En EE.UU. las mujeres con el consumo más bajo de Omega-3 presentaron menor fecundabilidad que aquellas con ingestas mayores (FR = 1.21, 95% IC: 1.01, 1.46). En este estudio se llegó a la conclusión que si bien el Omega-3 no pudo asociarse de manera significativa con la fecundidad en ninguno de los cohortes, sí se encontró una asociación más fuerte entre la ingesta de Omega-3 y la fertilidad de aquellos participantes que no usaban de suplementos de aceite de pescado aunque el mecanismo por el cual pudiera explicarse esta relación no pudo ser definido.

Las asociaciones entre el consumo de Omega-3 y la respuesta hormonal fueron evaluadas en 12 mujeres¹³⁸ a quienes se les administró una suplementación de 4 gramos de Omega-3 durante el mes previo a la administración de GnRH, mostrándose que ésta era capaz de disminuir los niveles séricos de FSH en mujeres de peso normal con reserva ovárica normal ($p = 0.04$). En este estudio no se documentaron cambios en los valores de LH. También se estableció una reducción significativa en el ratio n-6: n-3 en plasma a través de la suplementación de Omega-3 ($p < 0.001$).

Contradictoriamente el equipo de Eskew et al.¹³⁰ no encontró ninguna asociación entre los niveles de Omega-3 y la fertilidad en la mujer. No se halló diferencia en el índice sérico de Omega-3 ($p = 0,40$) entre las mujeres con embarazo clínico ($n = 31$) y aquellas sin embarazo clínico ($n = 29$). Tampoco hubo relación entre el Omega-3 presente en suero y el IMC, edad, número de ovocitos recuperados ni número promedio de ovocitos fertilizados. Además, no se observó ninguna correlación en el porcentaje medio de embriones de grado 1 y 2 ($p = 0.854$), la tasa de conversión de blastocistos ($p = 0.9$) ni con la tasa de fertilización ($p = 0.984$). Al comparar el índice Omega-3 y la etiología de la infertilidad, tampoco se encontraron diferencias entre los subgrupos.

En el caso de los estudios aleatorizados¹³⁵⁻¹³⁷ los tres realizaron diferentes tipos de intervenciones.

El estudio de Kim et al.¹³⁶ evaluó los efectos de la suplementación diaria de 1000 mg de Omega-3 (Omacor) en el grupo de intervención que se inició a partir del tercer día del ciclo menstrual anterior a la estimulación ovárica controlada y concluyó el día de la inyección con hCG. No se presentaron datos del grupo control.

Tras la intervención, Kim et al.¹³⁶ se observó que el número de ovocitos fertilizados y embriones de buena calidad fue significativamente mayor en el grupo de ácidos grasos n-3 que en el grupo control ($p < 0.001$, $p < 0.001$), grado de fertilización 76.5% y 50.4% respectivamente. La tasa de fertilización de ovocitos MII también fue significativamente mayor en el grupo de AGPI n-3, 76.5% en comparación con el 50.4% en el grupo de control ($p < 0.001$). En el grupo de n-3 la tasa de embarazo clínico por ciclo ($p = 0.062$) y la tasa de implantación embrionaria ($p = 0.038$) fueron significativamente mayores.

En contraste, Moran et al.¹³⁵ asignó al azar una intervención compuesta por un tratamiento activo ($n = 18$) y un control por un tratamiento estándar ($n = 20$). El tratamiento activo constó de una dieta hipocalórica con una comida reemplazada por Optifast y 200 ml de leche light además de un programa de acondicionamiento físico y multivitamínico. El tratamiento estándar se basó en consejo médico estándar y multivitamínico. Un año antes a la intervención se valoró para ambos grupos la ingesta con un cuestionario de consumo validado. Todas las mujeres se sometieron a un ciclo de IVF estándar. Se encontró que en el análisis ajustado por tabaquismo e IMC las mujeres que quedaron embarazadas tuvieron una ingesta elevada de AGPI, específicamente LA ($10.3 \sim 5.0$ vs. $7.5 \sim 5.0$ g, $p = 0.11$ para no ajustado; OR = 1.27, IC 95%: 1.01, 1.61, $p = 0.045$ para modelos ajustados) y sin diferencias de ALA ($p = 0.09$), EPA ($p = 0.12$), DHA ($p = 0.11$) o ARA ($p = 0.10$) en modelos no ajustados o ajustados.

Mientras que en el tercer estudio¹³⁷ se llevó a cabo una agrupación aleatoria, el grupo de intervención ($n = 50$) recibió suplementación diaria con PROfertil (500 mg Omega-3) y el grupo control ($n = 50$) recibió sólo 400 μ g de ácido fólico al día por un periodo mínimo de 28 días y máximo de 56 días para ambos grupos. Se concluyó que no hubieron diferencias entre los grupos en el número de ovocitos recuperados ni en el número de ovocitos fertilizados. Se observó que la mediana del número de embriones de buena calidad fue mayor en el grupo de intervención ($p = 0.048$), sin diferencias significativas en las tasas de embarazo clínico.

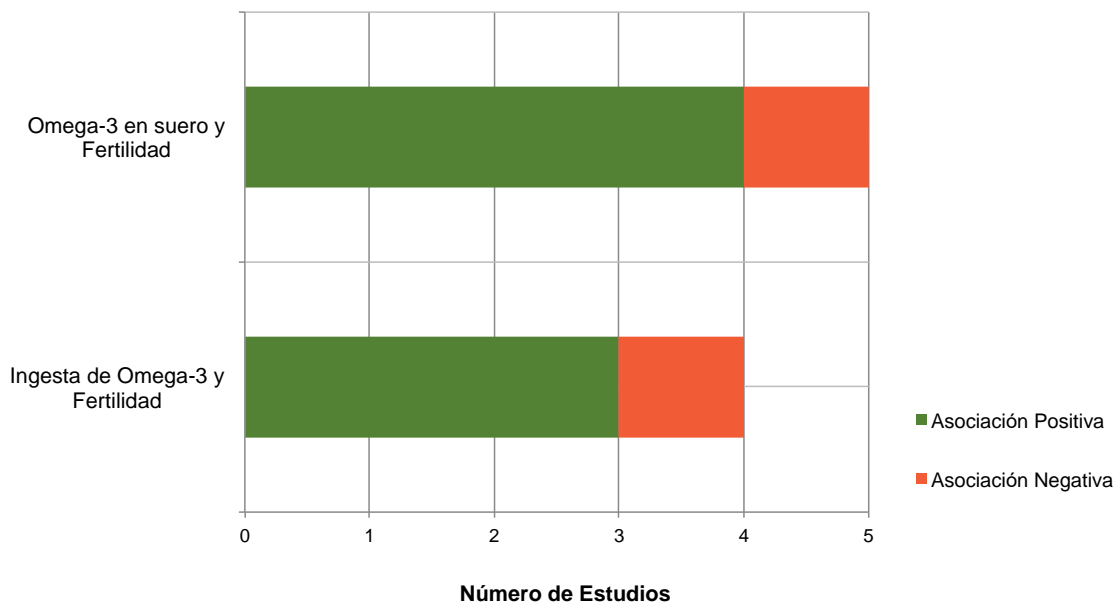


Figura 4. Distribución de los estudios según tipo de asociación

La Figura 4 muestra el número de estudios revisados según las asociaciones reportadas haciendo distinción entre aquellos que evaluaron la ingesta de Omega-3 de aquellos que valoraron el Omega-3 en suero.

De los 15 estudios incluidos en la presente revisión, siete reportaron una asociación positiva entre el Omega-3 y la fertilidad de la mujer adulta^{127,128,131,132,136,139,140} y dos encontraron una asociación negativa entre ambos^{129, 138}.

Otros dos estudios^{137,141} determinaron que no hubo diferencia significativa en el consumo de Omega-3 entre el grupo de mujeres embarazadas y el grupo de aquellas que no tuvieron resultado de embarazo clínico (Fig. 5). Los últimos cuatro estudios^{130,133,134,135} concluyeron que no se encontró asociación entre el Omega-3 y la fertilidad de la mujer.

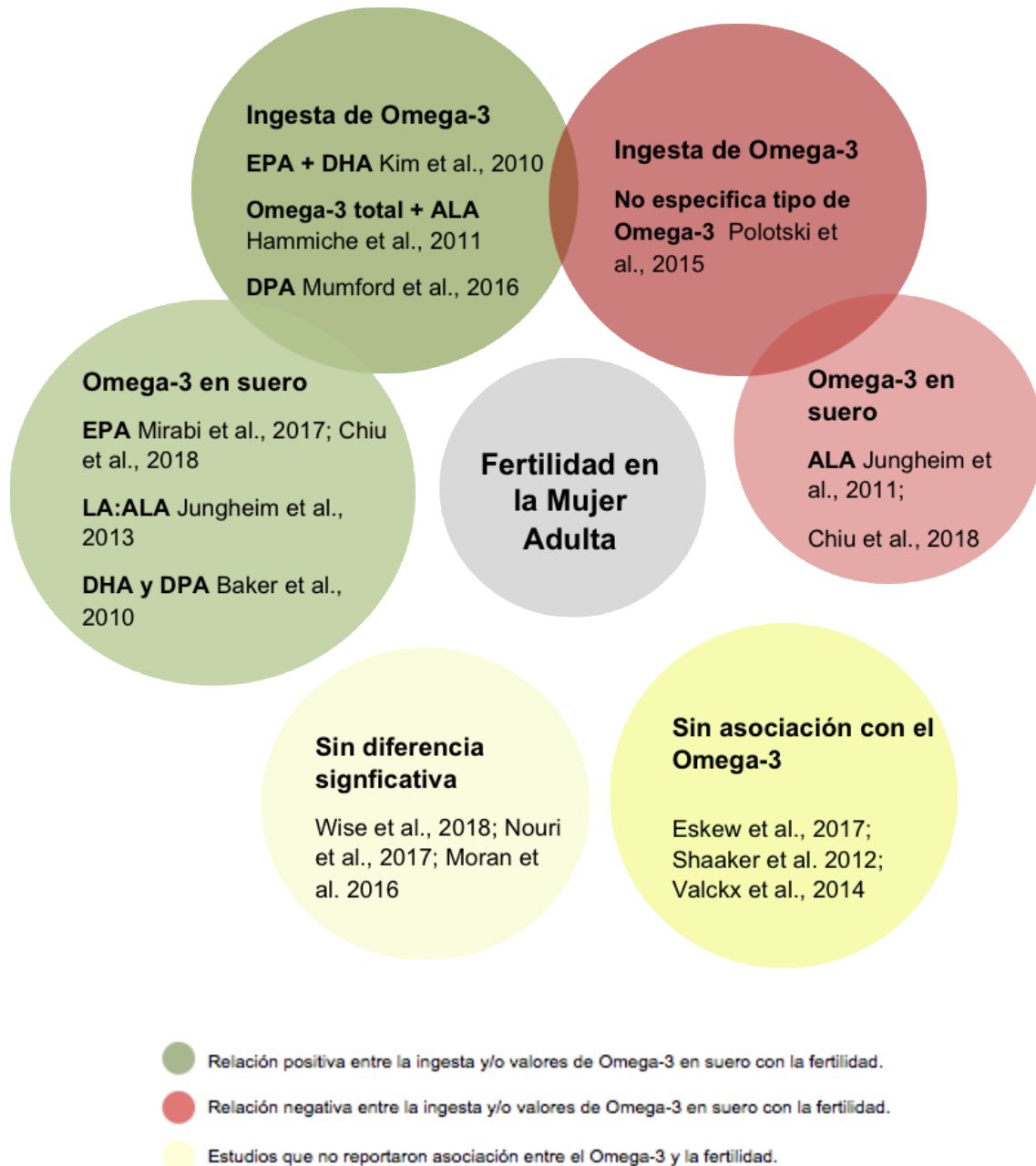


Figura 5. Clasificación de los estudios de acuerdo a los resultados reportados entre el Omega-3 y la fertilidad.

La clasificación de los estudios de acuerdo a los resultados reportados se muestra en la Figura 5. Los distintos colores denotan el tipo de asociación entre el Omega-3 y la fertilidad de la mujer adulta.

El color verde se designó para aquellos estudios que reportaron una relación positiva entre la ingesta de Omega-3 y/o los valores de Omega-3 en suero con la fertilidad. El color rojo representa aquellos estudios en los que dicha asociación fue negativa. Mientras que los estudios que no reportaron asociación alguna o que no presentaron diferencia significativa entre los grupos se muestran en color amarillo.

Se observa que el estudio de Chiu et al.¹³² se encuentra presente en dos tipos de asociaciones, positiva y negativa, ya que reportaron resultados diferentes para las distintas fracciones de Omega-3 estudiadas.

Finalmente en el Anexo 7 se presentan las tablas con las características generales de cada uno de los estudios según su código de revisión.

5.2 Discusión

El consumo de ácidos grasos Omega-3 presentó una asociación positiva con la fertilidad de la mujer en 46.7% de los estudios incluidos en la revisión. Estos resultados se obtuvieron en relación al consumo de EPA y DHA, DPA, ALA e ingesta total de Omega-3. Así como en relación a los valores en suero de EPA, DHA, DPA y la relación LA:ALA.

La proporción de Omega-6 y Omega-3 resulta de gran relevancia, ya que como lo informa Wathes et al.⁹⁴, ambos tipos de ácidos grasos son esenciales y necesitan ser proveídos a través de la dieta. Un desbalance dietético actual estudiado profundamente por Simopoulos^{4,107,142,144} resulta del incremento en el ratio n-6:n-3 debido al elevado consumo de aceites vegetales por lo que se considera recomendable una corrección dietética a favor del Omega-3.

En esta revisión el 20% de los artículos incluidos en la presente revisión no encontraron asociación entre el Omega-3 y la fertilidad, 20% de los estudios no reportaron diferencia significativa y 13.3% de los estudios reportaron una asociación negativa entre los valores de ALA en suero y el consumo de Omega-3 con la fertilidad de la mujer. Investigaciones como la de Moran et al.¹³⁵ y Jungheim et al.¹²⁷ consideran que existe la relación LA:ALA sérico se asocia con un aumento de la implantación y tasa de embarazo mientras que en la descripción de Shaaker et al.¹³³ el valor de LA folicular se asocia con una mejor fertilidad tras la aplicación de TRA.

Algunas otras publicaciones evidencian la contradicción de los resultados existente entre las referencias actuales.

La investigación previa realizada por Jungheim et al.¹²⁹ describe que el nivel sérico de ALA elevado se asocia con una menor posibilidad de embarazo después de la aplicación de TRA. En el estudio conducido en animales por Wakefield et al.¹⁴³ se informa que las dietas preconceptionales que fueron enriquecidas con Omega-3 se asociaron con una capacidad de fertilización reducida en roedores.

Aunque no está claro el porqué de dicha paradoja, es posible que se deba a su complejo metabolismo. Con este respecto se evidencia lo que Simopoulos¹⁴⁴ señala sobre el metabolismo de los PUFA, que la variación genética ejerce una importante influencia en la determinación de los requerimientos nutricionales de los ácidos grasos Omega-3. Una consideración relevante contemplada por Corella y Ordovás¹⁴⁵ es la diversidad de parámetros de evaluación que pueden verse afectados por la presencia de Omega-3 entre los cuales se incluye la calidad del ovocito, las múltiples etapas de la esteroidogénesis y la tasa de implantación, entre otras.

Esta falta de consenso en los resultados se relaciona también con el que la mayoría de publicaciones elegibles e incluidas en la revisión resultaron ser estudios de cohorte en los cuales el diseño limita la capacidad de determinar causalidad entre la ingesta de Omega-3, los valores séricos de Omega-3 y la fertilidad.

Otras limitaciones intrínsecas de los estudios en esta revisión, en concordancia con las descritas por Giahi et al.¹⁴⁶ y Panth et al.¹⁴⁷, incluyen la heterogeneidad de las poblaciones entre los estudios, la inclusión de varios grupos subfértiles, diferentes fenotipos, distintos entornos y estilos de vida los cuales puede generar sesgos potenciales en los hallazgos. Así mismo, varios de los estudios incluidos en la revisión no abarcan un análisis de subgrupos basado en cada caso de subfertilidad por lo que podría decirse que se desconoce el diagnóstico de infertilidad que llevó a la aplicación de técnicas de reproducción asistida.

Además es una variable crítica el que no todos los estudios revisados hicieron ajustes y sub análisis para los posibles factores de confusión tales como peso corporal, edad, tabaquismo, actividad física, etc. lo que puede influir en la asociaciones reportadas.

Por otro lado es de vital importancia considerar que en esta revisión no sólo se incluyeron estudios con distintos tipos de intervención (médica, nutricional y de estilo de vida) sino también los que realizaron una combinación de intervenciones dietéticas al contemplar la inclusión de estrategias de orientación alimentaria. Por esta razón se consideró como intervenciones dietéticas o nutricionales aquellas que alteraban la ingesta de alimentos o constituyentes de la dieta, ya sea directamente (por ejemplo, administrando suplementos vía oral) o indirectamente (por ejemplo, a través de sesiones de educación nutricional). Como parte de tales intervenciones se consideró como ingesta de alimentos a la ingesta de una fuente directa o alimento y se tomó por constituyentes de la dieta a aquellos que aisladamente que suplementaron.

Al parecer, el estado nutricional relacionado al índice de masa corporal pudiera ser causa probable de la baja tasa de éxito en algunas mujeres en TRA. Bajo la interpretación de autores como Mirabi et al.¹³¹ y Shaaker et al.¹³³, la baja tasa de embarazo resultante en sus respectivos estudios podría atribuirse a los mayores efectos negativos del estilo de vida y por el estado nutricional previo de las pacientes.

Por esta razón sería factible considerar que las modificaciones sobre el patrón nutricional no garantizan la modulación positiva sobre la fertilidad si se hace de manera aislada, omitiendo los elementos que conforman un estilo de vida saludable.

En concordancia con lo expuesto por Baylin et al.¹⁴⁸ algunos estudios caracterizaron la exposición o consumo de ácidos grasos Omega-3 a través de una única medición de los ácidos grasos en suero.

Si bien es cierto que los ácidos grasos ALA, EPA y DHA son biomarcadores de la ingesta dietética habitual¹⁴⁹, resulta prudente considerar que una sola muestra sérica puede conducir a una posible clasificación errónea de la ingesta dietética y a una interpretación imprecisa de los resultados a mediano y largo plazo. A corto plazo, la suplementación con Omega-3 en mujeres sometidas a TRA ha

arrojado, en varios estudios, resultados contradictorios por lo que en esta revisión se no halló un consenso al respecto.

Se desconocen los efectos de la suplementación crónica de este ácido graso sobre la fertilidad de la mujer. Publicaciones como las de Baker et al.¹²⁸ y Jenkinson et al.¹⁵⁰ concuerdan que la suplementación a altas dosis y el consumo elevado Omega-3 pudieran ser perjudiciales en el desarrollo de gametos y embriones, debido a la susceptibilidad de estos ácidos grasos a la oxidación.

Por otra parte las investigaciones no hacen distinción entre los efectos del Omega-3 encontrado a nivel sérico y el correspondiente al fluido folicular.

Eskew et al.¹³⁰ afirma que se pudiera considerar que aquellas intervenciones basadas en patrones de consumo dietético son un reflejo más exacto de lo que la población suele hacer en su alimentación habitual, tomando en cuenta la combinación de nutrientes, anti nutrientes y el proceso de auto regulación del hambre y saciedad.

No obstante, el recomendar ampliamente el consumo de pescado como fuente segura de ácidos EPA y DHA puede llegar a ser controversial. Por un lado se encuentra el debate descrito por Wise et al.¹⁴¹ sobre los riesgos de la ingesta de mercurio en los peces grandes capturados en mar abierto. Y por otro, la polémica sobre los cambios en la composición nutricional de los peces que han sido criados y alimentados en piscigranjas¹⁵¹⁻¹⁵³.

Aún considerando la recomendación de la FAO/OMS¹⁶⁰ sobre el consumo de pescado a pesar del contenido de mercurio. Los posibles riesgos pudieran ser de menor impacto en el caso particular del Perú dado que la anchoveta, la especie de pescado de mayor disponibilidad local, presenta un alto aporte de ácidos grasos Omega-3 y un bajo contenido de metilmercurio¹⁶¹.

Simultáneamente para asegurar el rigor de la búsqueda y confiabilidad de los resultados de esta revisión, se realizaron algunas adaptaciones en la metodología propuesta. Dichos cambios se establecieron posteriormente a la publicación del protocolo.

Con el propósito de perfilar la recolección de literatura y abordar la mayor cantidad de estudios disponibles, se actualizó la estrategia de búsqueda, se ampliaron los criterios de inclusión para que los estudios participantes incluyan mujeres en un rango etario más amplio (entre 18 y 45 años), intervenciones conducidas durante un tratamiento de reproducción asistida y aquellas que realizaron intervenciones de dietéticas con suplementos de Omega-3 acompañado de otros componentes.

A pesar de que el título del trabajo menciona como objeto de investigación el consumo de ácidos grasos Omega-3 se decidió incorporar aquellos estudios que valoraban los niveles séricos de dicho ácido graso ya que los parámetros bioquímicos de Omega-3 son un reflejo de los cambios en la dieta pudiendo variar con facilidad en distintos momentos o patrones dietéticos¹⁴⁸. Asimismo se tomó en consideración que si bien es cierto que el seguimiento de una dieta suele validarse con cuestionarios de consumo, resulta idóneo observar el apego al tipo de dieta a través de una valoración cuantitativa, oportunidad que según Baylin y Campos¹⁴⁹, ofrece la medición de los niveles séricos de Omega-3.

La búsqueda de literatura elegible para la revisión se llevó a cabo durante los meses de enero y febrero del presente año conforme a los criterios de inclusión actualizados. Complementariamente se condujeron dos búsquedas adicionales durante el mes de junio para identificar cualquier estudio que haya sido publicado en la base de datos PubMed/Medline más recientemente y que cumpliera con los criterios de inclusión. Un 5% de los títulos y resúmenes identificados tuvieron que ser revisados múltiples veces por el revisor único para definir su elegibilidad

al no reportar la información de manera clara. Para la elegibilidad de algunas publicaciones, al persistir el conflicto de inclusión, éste se resolvió a través de la consulta con la asesora.

Paralelamente se detallan a continuación las limitaciones de la presente revisión. Aunque se utilizaron términos de búsqueda amplios, términos MeSH específicos y se realizó una búsqueda manual en las listas de referencias, es posible que no se hayan identificado todas las publicaciones existentes sobre el tema. Esto se debe a que no todos los estudios son publicados además antes de que un estudio ingrese a la base de datos PubMed/Medline debe suscribirse o enviarse el manuscrito para su aceptación.

Si bien las principales revistas científicas están indexadas en la base de datos utilizada en la revisión. La estrategia de búsqueda se limitó a la base de datos PubMed/MEDLINE sin considerar otras bases de datos y motores de búsqueda incluyendo aquellas fuentes en español.

Sin embargo, es posible que por ser un tema nuevo en materia de investigación, la inclusión de otros motores de búsqueda y la ampliación de la búsqueda a otros idiomas no necesariamente asegure un mayor número de publicaciones elegibles.

Como lo menciona Alonso-Coello et al.¹⁵⁹, la búsqueda de publicaciones puede llegar a ser en sí misma una limitación porque es posible que aunque un artículo esté presente en una base de datos puede no aparecer dentro de la búsqueda en esa base de datos por esa razón se incluyó la búsqueda adicional en motores de búsqueda aunque no fueran de literatura gris.

Tras haber utilizado en esta revisión una sola base de datos y reflexionando en esta limitación, se procedió a realizar una búsqueda de verificación en Embase y Cochrane CENTRAL encontrando que los estudios de dichos motores de búsqueda se encuentran presentes en PubMed/MEDLINE por lo que, de haber sido incluidos, dichos artículos formarían parte de la categoría de duplicados.

Algunas otras limitaciones potenciales que pudieran presentarse en esta revisión incluyen el reducido número de estudios conducidos sobre el tema, la posible clasificación errónea de los estudios, el sesgo de publicación, los datos incompletos en las publicaciones, el nivel de evidencia y grado de recomendación designado. Dichas limitaciones son también descritas por Salas-Huetos¹⁵⁴ en su revisión sistemática sobre patrones dietéticos y fertilidad masculina.

Esta revisión se llevó a cabo por un revisor único en acompañamiento de la asesora dada la naturaleza académica e individual de la investigación. Más aún tomando en consideración la oportunidad de aprendizaje que conllevó la realización de la revisión bajo este criterio, hubiera sido idóneo, para reducir el riesgo de sesgo presente en esta revisión, poder contar con revisores adicionales que de forma independiente pudieran valorar todos los estudios incluidos, corroborando la clasificación y evaluación de los mismos. Sería crucial que dichos revisores pudieran ser expertos de distintas especialidades (medicina reproductiva, bioestadística y endocrinología ginecológica) para que pudieran complementar el enfoque de la revisión y los criterios de selección de los estudios elegibles.

A pesar del número reducido de investigaciones realizadas sobre el tema en cuestión, hubiera sido pertinente excluir los estudios en los que se utilizaron cualquier otra sustancia activa distinta al Omega-3 en el grupo de intervención y aquellos que emplearon medicamentos o suplementación de vitaminas como controles, ya que en sí mismos podrían funcionar como agentes activos.

Idealmente los diseños metodológicos debieran distinguir entre una valoración del consumo dietético directo y la suplementación vía oral. En concordancia con lo expuesto por Kleiner et al.¹⁵⁵ las consideraciones de la suplementación, referentes a la calidad y el contenido del compuesto activo, pueden variar en

cada producto según su origen, materia prima, método de extracción, etc. Estas variaciones pueden dar a lugar, entre los estudios de intervención, una clasificación errónea o un factor de confusión no medida.

Cabe puntualizar que a pesar de la limitada relación encontrada entre el Omega-3 y la fertilidad femenina, los mecanismos biológicos potenciales por los cuales se relacionan siguen siendo desconocidos, por lo que se requieren más estudios al respecto. Es por ello que la generalización de los hallazgos de la presente revisión a poblaciones distintas a las estudiadas puede ser limitada.

Tomando estas consideraciones, esta revisión proporciona una síntesis actualizada en relación a los efectos del Omega-3 en la fertilidad de la mujer.

CONCLUSIONES

1. La presente revisión sugiere que el consumo de ácidos grasos Omega-3, y el perfil sérico de dicho ácido graso, ejerce una influencia positiva limitada sobre la fertilidad de la mujer.
2. La mayor evidencia de asociación positiva en la fertilidad de la mujer se encontró en relación al consumo dietético de Omega-3 total y a la ingesta de sus fracciones ALA, DPA y la relación LA:ALA.
3. Los niveles séricos de EPA se relacionan positivamente con la tasa de implantación y la tasa de embarazo clínico.
4. El consumo de ácidos grasos Omega-3 EPA y DHA no presenta una relación clara con la fertilidad de la mujer, dado que los resultados son contradictorios.
5. No fue posible identificar una ingesta diaria recomendada ni una dosis de suplementación con actividad específica sobre la fertilidad.
6. La evidencia resulta ser insuficiente para generalizar las recomendaciones de suplementación con Omega-3 vía oral como terapia complementaria a favor de la fertilidad.

RECOMENDACIONES

Para propiciar la mejora continua de la investigación en el campo de la salud y dado que para confirmar nuestras conclusiones se necesitan estudios adicionales que indaguen sobre la posible relación entre el consumo de Omega-3 y la fertilidad de la mujer, se han identificado las siguientes recomendaciones:

- Delimitar el alcance de nuevas intervenciones considerando la relevancia de establecer un diagnóstico de consumo dietético y perfil sérico de ácidos grasos Omega-3 previo a cualquier intervención. El monitorear el consumo habitual y compararlo con las fluctuaciones séricas abriría el panorama para interpretar la información y dilucidar cómo ésta pudiera modificarse a lo largo de la vida reproductiva de la mujer. Un modelo de ensayo clínico con secuencia aleatoria cruzada pudiera ser una propuesta pertinente para distinguir entre los efectos del consumo dietético de Omega-3 y los correspondientes a la suplementación vía oral de dicho ácido graso. El control riguroso de las características físico-químicas de los suplementos de Omega-3 y la declaración de dichas especificaciones como parte del control de variables generaría una medida idónea para el control de dicho sesgo. La aplicación de intervenciones con distintas dosis de Omega-3 en poblaciones homogéneas permitiría aclarar las incógnitas con respecto a la determinación de una ingesta diaria recomendada con efectos positivos sobre la fertilidad de la mujer.

- Considerar, como parte de los aspectos metodológicos de futuras revisiones sistemáticas cualitativas, la inclusión de múltiples revisores para reducir al máximo el riesgo de sesgo propio del tipo de estudio. Priorizar la búsqueda de ensayos controlados aleatorizados con un intervalo de confianza estrecho, por ser los de mayor nivel de evidencia clínica y alto grado de recomendación. Y además contemplar un posible metaanálisis que permita, a través de la aplicación de métodos estadísticos, la

replicabilidad de los resultados así como el desarrollo de nuevas hipótesis y preguntas de investigación.

- Establecer, en el ámbito clínico, una estrategia multidisciplinaria a favor de la salud reproductiva en la que se recomiende, como parte del tratamiento médico de mujeres subfértiles e infértiles, un diagnóstico nutricional y orientación alimentaria. Este enfoque permitiría la integración terapéutica de pautas nutricionales saludables que pudieran tener un efecto positivo sobre la fertilidad, dentro de las cuales se encuentra el consumo de ácidos grasos Omega-3. Se requieren más estudios para poder establecer recomendaciones en la práctica clínica, no obstante resultaría prudente diseñar estrategias educativas, dirigidas unas a la salud de la población y otras a los nutricionistas y personal de salud. Todo ello considerando dentro de los objetivos: la capacitación sobre las fuentes alimentarias de Omega-3 en base a su nivel de consumo seguro, especialmente en el caso de alimentos de origen animal, la orientación sobre la importancia de los ácidos grasos Omega-3 en la salud y nutrición humana, especificando el rol del ratio n-6:n-3 para prevenir patrones de consumo que fomenten su desproporción y posibles efectos negativos sobre la salud reproductiva y el estado nutricional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Society for Reproductive Medicine (ASRM), Optimizing natural fertility. *Fertil Steril* 2008; 90 (3): S1-S6.
2. Gaskins AJ, Chavarro JE. Diet and fertility: a review. (Internet) 2017; *AM J Obstet Gynecol* 2017 (citado 4 Setiembre 2017) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28844822>
3. Oxford University. Nutrition and reproduction in women (Internet) 2006 *Hum. Reprod. Update* (citado 14 Setiembre 2017) Disponible en: <http://humupd.oxfordjournals.org/content/12/3/193.full>
4. Simopoulos A. Importance of the Omega-6/Omega-3 balance in health and disease: Evolutionary aspects of diet. *World Rev. Nutr. Diet.* 2011, 102, 10–21.
5. Weiss G, Goldsmith L, Taylor R, Bellet D, Taylor HS. Inflammation in Reproductive Disorders. *Reprod Sci* 2009, 16 (2):216 -29.
6. Consejo Pontificio para la Familia. Declaración sobre la disminución de la fecundidad en el mundo. (Internet). Roma 1998. (citado 12 Noviembre 2017). Disponible en: http://www.vatican.va/roman_curia/pontifical_councils/family/documents/rc_pc_family_doc_29041998_fecondita_sp.html
7. Chamie J. Easing One-Child Policy May Be Too Late. China's one-child policy lifted living standards, but set a hard-to-reverse trend of demographic decline. (Internet) *Yale Global* 2014. (citado 12 Noviembre 2017) Disponible en <https://yaleglobal.yale.edu/content/easing-one-child-policy-may-be-too-late>
8. Van Gils W, Kraaykamp G. The Emergence of Dual-Earner Couples. *A Longitudinal Study of the Netherlands* (Internet). *International Sociology.* 2008; 23(3): 345-366. (citado 12 Noviembre 2017) Disponible en http://gerbertkraaykamp.ruhosting.nl/Pdf_files/2008_IS.pdf
9. García D, Díaz Z. Perspectiva antropológica y de género en el análisis de la atención al embarazo, parto y puerperio. (Internet) *Cuba* 2010. (citado 12 Noviembre 2017). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/spu/vol_36_04_10/spu07410.htm

10. Banco Interamericano de Desarrollo/ Comisión Económica para América Latina y el Caribe/ Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía (CID/CEPAL/CELADE). La Transición Demográfica en América Latina (Internet). 2000 (citado 12 Noviembre 2017) Disponible en: http://www.cepal.org/celade/sitdem/de_sitdemtransdemdoc00e.html
11. Comisión Económica para América Latina y el Caribe, Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía, Banco Interamericano de Desarrollo, (CEPAL/CELADE/BID). Impacto de las tendencias demográficas sobre los sectores sociales en América Latina. (Internet) Santiago de Chile 1996. (citado 12 Noviembre 2017) Disponible en <http://archivo.cepal.org/pdfs/NotasPoblacion/NotaPobla81.pdf>
12. Saad Paulo, Miller Tim, Martínez Ciro, Mauricio Holz. Juventud y bono demográfico en Iberoamérica. (Internet) CEPAL/ CELADE/ UNFPA/ OIJ. Madrid España 2012 (citado 25 Agosto 2017) Disponible en: <http://repositorio.cepal.org/handle/11362/1495>
13. Organización Mundial de la Salud. Desafíos sanitarios planteados por el envejecimiento de la población. Boletín de la Organización Mundial de la Salud (Internet). 2012; 90(2): 77-156. (citado 2 Setiembre 2017) Disponible en <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/2/12-020212/es/>
14. Ullmann H., Maldonado C., Rico M.N. La evolución de las estructuras familiares en América Latina, 1990-2010: Los retos de la pobreza, la vulnerabilidad y el cuidado. (Internet) (citado 3 de Noviembre 2017) Disponible en https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/36717/S2014182_es.pdf;jsessionid=53262A163B7F1096D9A6E723B0039C37?sequence=1
15. Arteaga C., Sepúlveda D., Aranda V. Diversificación de las estructuras familiares en Chile. Revista de Sociología (Internet) (citado 3 de Noviembre 2018) Disponible en <https://core.ac.uk/download/pdf/132236090.pdf>
16. MacInnes J, Díaz J. La tercera revolución de la modernidad; La revolución reproductiva. Revista Española de Investigaciones Sociológicas (Internet). 2008; 122: 89-118, 109-114. (citado 26 Agosto 2017) Disponible en http://www.reis.cis.es/REIS/PDF/REIS122_031207049049393.pdf
17. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos, OECD SF2.3:

- Mean age of mothers at first childbirth (Internet). 2014; Social Policy Division - Directorate of Employment, Labour and Social Affairs. (citado 20 Agosto 2017) Disponible en: https://www.oecd.org/els/soc/SF_2_3_Age_mothers_childbirth.pdf
18. Connelly M. Fatal Misconception. The Struggle to Control World Population. Harvard University Press. EE. UU. 2008.
 19. Mascarenhas M, Flaxman S, Boema T, Vamderpoel S, Stevens G. National, Regional, and Global Trends in Infertility Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. Journal Pmed (Internet). 2012; 9 (12): 1-12. (citado 9 Setiembre 2017) Disponible en: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001356>
 20. El Banco Mundial. Tasa de fertilidad, total (nacimientos por cada mujer). (Internet) Banco Mundial 2015 (citado 20 Agosto 2017) Disponible en <http://datos.bancomundial.org/indicador/SP.DYN.TFRT.IN/countries>
 21. Organización Mundial de la Salud. Global prevalence of infertility, infecundity and childlessness. (Internet) 2012 (citado 7 Setiembre 2017) Disponible en <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/burden/en/>
 22. Blázquez M. Aproximación a la Antropología de la reproducción. Revista de Antropología Iberoamericana (Internet). 2005; 42. (citado 12 Noviembre 2017) Disponible en <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=62304208>
 23. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willet WC. Dietary fatty acid intakes and the risk of ovulatory infertility Am J Clin Nutr 2007, 85 (1): 231-37.
 24. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willet WC. Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. Obstetrics & Gynecology 2007;110 (5): 1050-58.
 25. Brown J. Capítulo 3 Trastornos e intervenciones en Nutrición en diferentes etapas de la vida. 3ra ed. México: McGraw-Hill; 2014.; pp.: 76-77.
 26. Nehra D, Le H, Fallon E, Carlson S, Woods D, White Y, Pan A, Guo L, Rodig S, Tilly J, Rueda B, Puder M. Prolonging the female reproductive lifespan and improving egg quality with dietary Omega-3 fatty acids. Aging Cell. 2012; 11(6): 1046- 54.

27. Organización Mundial de la Salud. Multiple definitions of infertility. (Internet) 2016; (citado 7 Setiembre 2017) Disponible en: <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/multiple-definitions/en/>
28. Evers JLH. Female subfertility. *The Lancet*. 2002; 360 (9327): 151–159.
29. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2013, 11:66.
30. Ysis Roa-Meggo Y. Infertilidad y nuevas tecnologías reproductivas en el Perú: un abordaje psicosocial. *Rev Per de Obstetricia y Enfermería*. 2007;3 (1): 73-79.
31. Ysis Roa-Meggo Y. La infertilidad como problema de salud pública en el Perú. *Rev Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2012;58 (3): 79-85.
32. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) Perú: Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2013. (Internet) (citado 7 Setiembre 2017) Disponible en https://www.inei.gov.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1151/index.html
33. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI), Estimación y Análisis de la Fecundidad 2017. (Internet) (citado 3 Noviembre 2018) Disponible en: <https://www.inei.gov.pe/media/MenuRecursivo/boletines/fecundidad.pdf>
34. Centro Nacional de Planeamiento Estratégico (CEPLAN). Perú 2030: tendencias globales y regionales. (Internet) (citado 9 Setiembre 2017) Disponible en <https://www.ceplan.gov.pe/wp-content/uploads/2017/06/TENDENCIAS-GLOBALES-QUE-AFECTAN-A-LA-IMAGEN-DE-FUTURO-DEL-PER%C3%9A-AL-2030-sello-de-agua-29-05-2017.pdf>
35. Universidad de Murcia. Anatomía y Fisiología del aparato reproductor masculino y femenino. (Internet) (citado 25 Agosto 2017) Disponible en: http://www.um.es/anatvet/Documentos/muestra_matronas.pdf
36. Rodríguez R. Capítulo 1, La anatomía como ciencia en Anatomía. México D.F; Editorial Umbral; 2007; pp. 19.
37. Farnós E. Consentimiento a la reproducción asistida. Crisis de pareja y

- disposición de embriones. Atelier; 2011. Capítulo 1, Acceso a las técnicas de reproducción asistida; pp. 25-27.
38. American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Definition of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil and Steril* 2008; 90 (3):60.
 39. Zegers-Hochschild F, Adamson D, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke I, Simpson JL, van der Poel S. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril* 2017; 108 (3): 393- 406.
 40. The Thessaloniki ESHRE/ASRM. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome (Internet) 2007 (citado 13 Setiembre 2017) Disponible en: <http://humrep.oxfordjournals.org/content/23/3/462.full>
 41. Wining M, Hernández H, Bayarri M. Capítulo 2, Esterilidad e Infertilidad en Tratado de Reproducción Humana para Enfermería. Médica Panamericana; 2009; pp.82
 42. Organización Mundial de la Salud. Infertility definitions and terminology: Clinical definitions (Internet) 2017; (citado 7 Setiembre 2017) Disponible en: <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>
 43. Organización Mundial de la Salud. Glosario de terminología en Técnicas de Reproducción Asistida (TRA), (Internet) 2010; (citado 7 Setiembre 2017) Disponible en: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art_terminology_es.pdf?ua=1
 44. Brugo-Olmedo S., Chillik C., Kopelman S., Definición y causas de la infertilidad. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2003; 54 (4): 227 – 248.
 45. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 1991;56:192–3.
 46. Quaas A, Dokras A. Diagnosis and Treatment of Unexplained Infertility. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1 (2): 69-76.
 47. Oliva R. Tema 20, Tratamiento de las enfermedades hereditarias en Genética Médica. Volumen 71 de Colección Universitat Barcelona; 2004.; pp. 260-261.
 48. Organización Mundial de la Salud. Infertility (Internet) 2017; (citado 7

- Setiembre 2017) Disponible en: <http://www.who.int/topics/infertility/en/>
49. McPhee S, Vishwanath L, Ganong W. Capítulo 22, trastornos del aparato reproductor femenino en Fisiopatología médica: Una introducción a la medicina clínica 4ª ed. México D.F.: Manual Moderno; 2003; pp. 653-685.
 50. Bajo J. Esterilidad: Definiciones, epidemiología y etiología en Fundamentos de reproducción. Médica Panamericana; 2009; pp. 41.
 51. Bajo J. FIV-ICSI: Indicaciones, metodología, factores pronóstico en Fundamentos de reproducción. Médica Panamericana; 2009; pp. 232.
 52. Luna Florencia. Infertilidad en Latinoamérica. En busca de un nuevo modelo. Revista de Bioética y Der 2013; 28: 33-47.
 53. Wilcox A. Fertility and pregnancy: An Epidemiologic Perspective. Primera Edición Oxford University Press. 2010
 54. Fuentes G.A, Fecundidad y fertilidad: aspectos generales. Rev Méd Clínica Las Condes 2010, 21 (3):337 -46.
 55. Organización Mundial de la Salud. Multiple definitions of infertility. (Internet) 2016; (citado 7 Setiembre 2017) Disponible en: <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/multiple-definitions/en/>
 56. Lampinen R, Vehviläinen-Julkunen K, Kankkunen P. A Review of Pregnancy in Women Over 35 Years of Age. The Open Nursing Journal, 2009, 3: 33-38.
 57. George K, Kamath MS. Fertility and Age. J Hum Reprod Sci 2010; 3 (3): 121-3.
 58. Liu K, Case A. Advanced Reproductive Age and Fertility. JOGC 2011, 33 (11): 1165-1175.
 59. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Female Age-Related Fertility Decline (Internet) 2014; (citado 13 Setiembre 2017) Disponible en: <https://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Gynecologic-Practice/Female-Age-Related-Fertility-Decline>
 60. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in midlife: Implication for forecasting

- menopause. Hum Reprod. 1992;10:1342–6.
61. ORC Macro y Organización Mundial de la Salud. Infecundity, infertility, and childlessness in developing countries. Demographic and Health Surveys (DHS) Comparative reports No. 9 (internet) 2004; (citado 7 Setiembre 2017) Disponible en: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/DHS_9/en/
62. Díaz J, Serrano J. Trastornos de la fertilidad. (Internet) 2013; Editorial Edita (citado 13 Setiembre 2017) Disponible en: http://www.impresionado.es/productos/libros/ficheros/demos/TRASTORNO_SDELAFERTILIDADADA5.pdf
63. Berek Jonathan. Capítulo 26, Endometriosis en Ginecología de Novak. Mc Graw Hill 13a Edición; Los Ángeles, California 2004; pp. 779-780.
64. American Society for Reproductive Medicine. Prediction of Fertility Potential (Ovarian Reserve) in Women. (Internet) 2005; (citado 6 Setiembre 2017) Disponible en: <http://ivfplano.com/wp-content/uploads/2013/09/Ovarian-Reserve.pdf>
65. Lampic C, Svanberg AS, Karlstrom P, Tyden T. Fertility awareness, intentions concerning childbearing, and attitudes towards parenthood among female and male academics. Hum Reprod 2006; 21 (2):558-64.
66. Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. Principios de medicina interna Harrison. 15a ed. Boston: Mc Graw Hill; 2002. pp. 35.
67. Cornellana, M. La menopausia al inicio del siglo XXI. Editorial Glosa, S.L.; 2009. Capítulo 23, Deseo Genésico a partir de los 40 años; pp. 292.
68. Urbina M, Biber J. Fertilidad y Reproducción Asistida. Caracas: Editorial Médica Panamericana; Venezuela 2008.
69. Sociedad Española de Fertilidad. Saber más sobre Fertilidad y Reproducción Asistida. (Internet) 2012; (citado 19 Setiembre 2017) Disponible en: http://www.sefertilidad.net/docs/pacientes/spr_sef_fertilidad.pdf
70. Yen S, Jaffe R, Barbieri R. Capítulo 8, Endometrio y miometrio en Endocrinología de la reproducción: fisiología, fisiopatología y manejo clínico. Médica Panamericana; 2001; pp. 254.
71. Talwar P. Chapter 44, In Vitro Maturation – Current Scenario en Manual of Assisted Reproductive Technologies and Clinical Embryology. Medical Ltd;

- 2011; pp. 424.
72. Barrios A, Méndez Rosado L. Enfoque de los principales factores causales en los trastornos reproductivos. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba. *Revista Cubana de Ginecología y Obstetricia*. 2014;40(2).
 73. Bennington L. Complementary/Alternative Medicine Treat Infertility? (Internet) 2010; (citado 29 Agosto 2017) Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/44583638_ComplementaryAlternative_Medicine_Treat_Infertility?enrichId=rgreq-d4aeb39b092e1619fe2f0d1403296694-XXX&enrichSource=Y292ZXJQYWdlOzQ0NTgzNjM4O0FTOjI0M0M5OTU4MzI4MTE1MkAxNDM0MzI3MTM1MDg0&el=1_x_3&esc=publicationCoverPdf
 74. Toledo E, Lopez-del Burgo C, Ruiz-Zambrana A, Donazar M, Navarro-Blasco I, Martínez-González M, de Irala J. Dietary patterns and difficulty conceiving: a nested case–control study. *Fert and Steril* 2011;96 (5): 1149-1153.
 75. Lake JK, Power C, Cole TJ. Women's reproductive health: The role of body mass index in early and adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord*.1997; 21 (6): 432-38.
 76. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update*. 2003; 9 (4): 359-72.
 77. Pasquali R. Metabolic effects of obesity on reproduction. (Internet) *Rep BioMed Online* 2006; 12 (5); 542-551. (citado 2 Septiembre 2017) Disponible en: [http://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(10\)61179-0/pdf](http://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(10)61179-0/pdf)
 78. The ESHRE Capri Workshop Group. Nutrition and reproduction in women. *Human Reproduction Update*, 2006;12(3); pp. 193–207.
 79. Stephenson J. Obesity and Fertility. *JAMA* 2008; 299 (3): 279.
 80. Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemand M, Habbema J, Hompes P, Burggraaff J, Oosterhuis GJ, Bossuyt P, van der Veen F, Mol BW. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Human Reproduction* 2008; 23 (2): 324–28.
 81. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willet WC. Protein intake and ovulatory infertility. *The American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2008;198 (2) :210.

82. Chavarro J, Rich-Edwards J, Rosner B, Willet W. Use of multivitamins, intake of B vitamins, and risk of ovulatory infertility. *American Society Reproductive Medicine*. 2008; 89 (3): 668-76.
83. Schliep KC, Schisterman EF, Munford SL, Pollack AZ, Perkins NJ, Ye A, Zhang CJ, Stanford JB, Porucznik CA, Hammond AO, Wactawski-Wende J. Energy-containing beverages: reproductive hormones and ovarian function in the BioCycle Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2013; 97: 621-630.
84. (94) Lerchbaum E, Rabe T. Vitamin D and female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014 Jun;26 (3): 145-50.
85. (96) Nazni P, Association of western diet & lifestyle with decreased fertility. *Indian J Med Res* 2014, 140 (1): S78- S81.
86. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willet WC. A prospective study of dairy foods intake and anovulatory infertility. *Hum Reprod* 2007, 22 (5): 1340-7
87. Fontana R, Torre SD. The Deep Correlation between Energy Metabolism and Reproduction: A View on the Effects of Nutrition for Women Fertility. *Nutrients* 2016, 8 (2): 87.
88. Mumford S, Chavarro J, Zhang C, Perkins N, Sjaarda L, Pollack A, Schliep K, Michels K, Zarek S, Plowden T, Radin R, Messer L, Frankel R, Wactawski-Wende J. Dietary fat intake and reproductive hormone concentrations and ovulation in regularly menstruating women. *Am J Clin Nutr* 2016, 103 (3):868: 77.
89. Greenspan F. *Endocrinología básica y clínica, Manual Moderno: Universidad de Michigan*; 2008.
90. *BioCancer Research Journal*. Colesterol: El Origen De Las Hormonas Esteroideas. (Internet) 2010; (citado 4 Setiembre 2017) Disponible en: <http://www.biocancer.com/journal/1018/3-colesterol-el-origen-de-las-hormonas-esteroideas>
91. Amado J. A., Flórez J. Hormonas sexuales: estrógenos, gestágenos, andrógenos y anticonceptivos hormonales en *Farmacología Humana* pp. 995-1022 (Internet) 2010; (citado 29 Agosto 2017) Disponible en: <http://media.axon.es/pdf/68574.pdf>

92. Peña, Arroyo, Gómez. Capítulo 4° Los Lípidos en Bioquímica. 2a ed. México: Limusa. 2004; pp. 117- 123.
93. Comitato Raffaella, Saba Anna, Turrini Aida, Arganini Claudia, Virgili Fabio. Sex Hormones and Macronutrient Metabolism. Crit Rev Food Sci Nutr 2015; 55 (2): 227-41.
94. Wathes DC, Abayasekara DR, Aitken RJ. Polyunsaturated fatty acids in male and female reproduction. Biol Reprod 2007; 77 (2):190-201.
95. Mahan K, Escott-Stump S. Nutrición y Dietoterapia de Krause, Edt. Mc Graw, Hill 10ma. Edición, EUA, 2001: 897,1055.
96. James M, Gibson R, Cleland L. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. Am J Clin Nutr 2000; 71(1): 343– 48.
97. Connor W. Importance of Omega-3 fatty acids in health and disease. Am J Clin Nutr 2000; 71(1): 171– 75.
98. Kaur N., Chugh V., Gupta A.K. Essential fatty acids as functional components of foods: a review. J Food Sci Technol 2014, 51 (10): 2289 – 2303.
99. Food and Agriculture Organization. Grasas y aceites en la nutrición humana en Estudio FAO Alimentación y Nutrición. (Internet) 1993 (Citado 6 Setiembre 2017) Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/v4700s/v4700s00.htm>
100. McCowen K, Bistrrian B. Immunonutrition: problematic or problem solving? Am J Clin Nutr 2003, 77(4): 764- 70.
101. Calder P, Omega-3 Fatty Acids and Inflammatory Processes. Nutrients 2010, 2(3): 355- 74.
102. De Caterina R, Basta G. Omega-3 Fatty acids and the inflammatory response - biological background. European Heart Journal Supplements 2001, 3(Supplement D), D42–D49.
103. Bagga D, Wang L, Farias-Eisner R, Glaspy J, Reddy S. Differential effects of prostaglandin derived from Omega-6 and Omega-3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. Proc Natl Acad Sci USA 2003, 100(4): 1751– 56.
104. Kris-Etherton, P.M.; Grieger, J.A.; Etherton, T.D. Dietary Reference Intakes for DHA and EPA. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 2009, 81(2-3): 99–104.
105. Simopoulos, A.P.; Leaf, A.; Salem, N., Jr. Workshop Statement on the

- Essentiality of and Recommended Dietary Intakes for Omega-6 and Omega-3 Fatty Acids. *PLEFA* 2000, 63 (3):119–121.
106. National Institutes of Health. Omega-3 Fatty Acids Fact Sheet for Health Professionals (Internet) 2016 (Citado 3 Setiembre 2017) Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional/>
107. Simopoulos A.P., An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity. *Nutrients* 2016, 8 (3): 128.
108. World Health Organization. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases (Internet) 2003 (Citado 3 Setiembre 2017) Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42665/1/WHO_TRS_916.pdf
109. National Institute of Health Omega- 3 fatty acids NHANES 2015-2016 (Internet) (citado el 3 de Noviembre 2018) Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional/>
110. Nordgren T, Lyden E, Anderson-Berry A, Hanson C. Omega-3 Fatty Acid Intake of Pregnant Women and Women of Childbearing Age in the United States: Potential for Deficiency? *Nutrients* 2017, 9 (197): 1-12.
111. Ervin, R.B.; Wright, J.D.; Wang, C.Y.; Kennedy-Stephenson, J. Dietary Intake of Fats and Fatty Acids for the United States Population: 1999–2000. *Adv. Data* 2004, 8 (348):1– 6.
112. Stark K, Van Elswyk M, Higgins MR, Weatherford C, Salem Jr. N. Global survey of the Omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults. *Progress in Lipid Research* 2016, 63:132-152.
113. Uman S. L. Systematic Reviews and Meta-Analyses. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011, 20(1): 57 – 59.
114. Costa Santos CM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MR. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem* 2007, 15 (3):508 -11.
115. New York University. Health (Nursing, Medicine, Allied Health): Search Strategies. Framing the question (PICO). Guide to locating health evidence. (Internet) 2017 (Citado 3 Setiembre 2017) Disponible en: <http://guides.nyu.edu/c.php?g=276561&p=1847897>
116. Kitchenham B. Procedures for Performing Systematic Reviews. Keele

- University (Internet) 2004 (Citado 8 Setiembre 2017) Disponible en: <http://www.inf.ufsc.br/~aldo.vw/kitchenham.pdf>
117. Rojas JL. Principios Básicos Búsqueda Eficiente de Información Científica. Universidad Cayetano Heredia (Internet) 2011 (Citado 8 Setiembre 2017) Disponible en: http://bvspers.paho.org/videosdigitales/matedu/cam2011/Rojas-Busqueda_Eficiente_Informacion_Cientifica.pdf?ua=1
118. Rys P, Wladysiuk M, Skrzekowska-Barab I, Malecki MT. Review articles, systematic reviews and meta-analyses: which can be trusted? Pol Arch Med Wewn 2009, 119 (3):148 – 56.
119. Center for Cognitive Ageing and Cognitive Epidemiology. The University of Edinburgh. Systematic reviews and meta-analyses: a step-by-step guide (Internet) 2013 (Citado 3 Setiembre 2017) Disponible en: <http://www.ccace.ed.ac.uk/research/software-resources/systematic-reviews-and-meta-analyses>
120. National Institute of Health. Medical Subject Headings MeSH. (Internet) 2018 (citado 7 Enero 2018) Disponible en <https://meshb.nlm.nih.gov/search>
121. Manterola C., Zavando D., Grupo MINCIR. Cómo interpretar los "Niveles de Evidencia" en los diferentes escenarios clínicos. Rev. Chil de Cirugía 2009; 61 (6):582 -95.
122. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (Internet) March 2009 (Citado 8 Diciembre 2017) Disponible en: <http://www.cebm.net/blog/2009/06/11/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
123. Cobos-Carbo A., Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. Med Clin (Barc). 2011;137(5):213–215.
124. Vandembroucke Jan, Von Elm Erik, Altman Douglas, Gotsche Peter C., Mulrow Cynthia D., Pocock Stuart, Poole Charles, Schlesselman James J., Egger Matthias. Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. Gac Sanit 2009; 23 (2).
125. Von Elm Erik, Altman Douglas, Egger Matthias, Pocock Stuart, Gotsche Peter C. Vandembroucke Jan. Declaración de la Iniciativa STROBE

- (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit.* 2008; 22 (2): 144- 50.
126. Johansen M., Thomsen F., Guidelines for Reporting Medical Research: A Critical Appraisal. *Int Sch Res Notices* 2016; 2016: 1346026.
 127. Jungheim ES, Frolova AI, Jiang H, Riley JK. Relationship Between Serum Polyunsaturated Fatty Acids and Pregnancy in Women Undergoing In Vitro Fertilization. *J Clin Endocrin Metab.* 2013; 98 (8): E1364 -8.
 128. Baker MB, Chung K, Bendikson KA, Harris M, Opper N, Paulson RJ. A pilot study to evaluate polyunsaturated fatty acid profiles in ivf patients: effect on embryo morphology and pregnancy. *Fert Stert* 2010; 94 (4): S91.
 129. Jungheim ES, Macones GA, Odem RR, Patterson BW, Moley KH. Elevated serum alpha-linolenic acid levels are associated with decreased chance of pregnancy after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2011; 96 (4): 880 –883.
 130. Eskew AM, Wormer KC, Matthews ML, Norton HJ, Papadakis MA, Hurst BS. The association between fatty acid index and in vitro fertilization outcomes. *J Assist Reprod Genetics* 2017; 34 (12): 1627- 1632.
 131. Mirabi P, Chaichi MJ, Esmaeilzadeh S, Ali Jorsaraei SG, Bijani A, Ehsani M, Karooee SFH. The role of fatty acids on ICSI outcomes: a prospective cohort study. *Lipids in Health and Disease* 2017; 16: 18.
 132. 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. *Human Reproduction* 2018; 33 (1): 156–165.
 133. Shaaker M, Rahimpour A, Nouri M, Khanaki K, Darabi M, Farzadi L, Shahnazi V, Mehdizadeh A. Fatty Acid Composition of Human Follicular Fluid Phospholipids and Fertilization Rate in Assisted Reproductive Techniques. *Iranian Biomedical Journal* 2012; 16 (3): 162 -168.
 134. Valckx S DM, Arias-Alvarez M, De Pauw I, Fievez V, Vlaeminck B, Franssen E, Bols P, Leroy J LMR. Fatty acid composition of the follicular fluid of normal weight, overweight and obese women undergoing assisted reproductive treatment: a descriptive cross-sectional study. *Reprod Biol endocrinol* 2014;

- (5): 12 – 13.
135. Moran LJ, Tsagareli V, Noakes M, Norman R. Altered Preconception Fatty Acid Intake Is Associated with Improved Pregnancy Rates in Overweight and Obese Women Undertaking in Vitro Fertilisation. *Nutrients* 2016; 8, 10.
 136. Kim CH, Yoon JW, Ahn J, Kang H, Lee W, Kang BM. The effect of supplementation with Omega-3-poly-unsaturated fatty acids in intracytoplasmic sperm injection cycles for infertile patients with a history of unexplained total fertilization failure. *Fert Stert* 2010; 94 (4): S242.
 137. Nouri K, Walch K, Weghofer A, Imhof M, Egarter C, Ott J. The Impact of a Standardized Oral Multinutrient Supplementation on Embryo Quality in in vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection: A Prospective Randomized Trial. *Gynecol Obstet Invest* 2017; 82 (1): 8 – 14.
 138. Polotsky AJ, Al-Safi ZA, Liu H, Chosich JD, Harris MA, Bradford AP, Robledo C, Carlson NE, Eckel RE. Omega-3 fatty acid supplementation lowers serum fsh in young normal weight women. *Fertil Steril.* 2015; 104 (3): 250 –251.
 139. Hammiche F, Vujkovic M, Wijburg W, H.M. de Vries J, Macklon NS, Laven J, Steegers-Theunissen R. Increased preconception Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake improves embryo morphology. *Fertility and Sterility* 2011; 95 (5): 1820 -3.
 140. Mumford SL, Chavarro JE, Zhang C, Perkins NJ, Sjaarda LA, Pollack AZ, Schliep KC, Michels KA, Zarek SM, Plowden TC, Radin RG, Messer LC, Frankel RA, Wactawski-Wende J. Dietary fat intake and reproductive hormone concentrations and ovulation in regularly menstruating women. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 868 –77.
 141. Wise LA, Wesselink AK, Tucker KL, Saklani S, Mikkelsen EM, Cueto H, Riis AH, Trolle E, McKinnon CJ, Hahn KA, Rothman KJ, Sørensen HT, Hatch EE. Dietary fat intake and fecundability in two preconception cohort studies. *Am J Epidemiol* 2018; 1; 187 (1): 60 – 74.
 142. Simopoulos AP. Human requirement for N-3 polyunsaturated fatty acids. *Poult Sci.* 2000; 79: 961–70.
 143. Wakefield, SL, Lane M, Schulz S, Hebart M, Thompson J, Mitchell M. Maternal supply of omega-3 polyunsaturated fatty acids alter mechanisms

- involved in oocyte and early embryo development in the mouse. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008; 294: 425 – 434.
144. Simopoulos AP. Genetic variants in the metabolism of omega-6 and omega-3 fatty acids: their role in the determination of nutritional requirements and chronic disease risk. *Exp. Biol Med* 2010; 235 (7): 785 - 95.
145. Corella, D., Ordovás JM. Interactions between dietary n-3 fatty acids and genetic variants and risk of disease. *Br J Nutr* 2012; 107(2): 271-283.
146. Giali L, Mohammadmoradi S, Javidan A, Sadeghi MR. Nutritional modifications in male infertility: a systematic review covering 2 decades. *Nutrition Reviews* 2016; 74 (2): 118 – 130.
147. Panth N, Gavarkovs A, Tamez M, Mattei J. The Influence of Diet on Fertility and the Implications for Public Health Nutrition in the United States. *Front Public Health* 2018; 6: 211.
148. Baylin A, Kim MK, Donovan-Palmer A, Siles X, Dougherty L, Tocco P, Campos H. Fasting whole blood as a biomarker of essential fatty acid intake in epidemiologic studies: comparison with adipose tissue and plasma. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 373 – 381.
149. Baylin A, Campos H. The use of fatty acid biomarkers to reflect dietary intake. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17: 22–27.
150. Jenkinson A, Franklin MF, Wahle K, Duthie GG. Dietary intakes of polyunsaturated fatty acids and indices of oxidative stress in human volunteers. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 523 –8.
151. Blanchet C., Lucas M., Julien P., Morin R., Gingras S., Dewailly E. Fatty Acid Composition of Wild and Farmed Atlantic Salmon (*Salmo salar*) and Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Lipids* 2005 40 (5): 529 – 531.
152. Foran J., Good D., Carpenter D.O., Hamilton M., Knuth B., Schwager S. Quantitative Analysis of the Benefits and Risks of Consuming Farmed and Wild Salmon. *J. Nutr.* 2005, 135 (11): 2639–2643.
153. Tidball M., Exler J., Somanchi M., Williams J., Kraft C., Curtis P., Tidball K.G. Addressing information gaps in wild-caught foods in the US: Brook trout nutritional analysis for inclusion into the USDA national nutrient database for standard reference. *Journal of Food Composition and Analysis* 2017, 60: 57–63.

154. Salas-Huetos A, Bulló M, Salas-Salvadó J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Hum Reprod Update* 2017; 23 (4): 371 – 389.
155. Kleiner AC, Cladis DP, Santerre CR. A comparison of actual versus stated label amounts of EPA and DHA in commercial omega-3 dietary supplements in the United States. *J Sci Food Agric* 2015; 95 (6): 1260-1267.
156. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Glosario de abreviaturas utilizadas 2013 (Internet) (Citado 8 Junio 2018) Disponible en: <http://132.247.8.18:8080/intranet/downloads/uploads/2014/02/GLOSARIOI NCMNSZ.pdf>
157. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Índice de Abreviaturas (Internet) (Citado 8 Junio 2018) Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/01_abreviaturas.pdf
158. Coronado M., Vega y León S., Gutiérrez R., García B., Díaz González G. Los Ácidos Grasos Omega-3 y Omega-6: Nutrición, Bioquímica y Salud. (Internet) (Citado 3 Noviembre 2018) Disponible en: http://uiip.facmed.unam.mx/publicaciones/ampb/numeros/2006/03/e_AcidosGrasos.pdf
159. Alonso-Coello P, Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R, Neumann I, Aki E, Vernooji R, Jhonston B, Briel M, Busse J, Sun X, Ebrahim S, Granados C, Irfan A, Martines L, Mustafa R, Selva A, Guyatt G. Systematic reviews experience major limitations in reporting absolute effects. *Journal of Clinical Epidemiology* 2016, 72: 16 – 26.
160. Organización Mundial de la Salud y Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. (Internet) 2010; Informe de la Consulta Mixta de Expertos FAO/OMS sobre los Riesgos y los Beneficios del Consumo de Pescado (citado 13 Diciembre 2018) Disponible en: <http://www.fao.org/3/ba0136s/ba0136s.pdf>
161. Raimann Ximena, Rodríguez Lorena, Chávez Paulina, Torrejón Claudia. Mercurio en pescados y su importancia en la salud. *Rev Med Chile* 2014, 142: 1174 - 1180.

GLOSARIO

- **Fertilidad:** capacidad de establecer un embarazo clínico⁴².
- **Embarazo clínico:** embarazo confirmado por niveles elevados de gonadotropina coriónica humana (hCG) además de la visualización por ultrasonido del saco gestacional⁴².
- **Fertilidad normal:** la consecución de un embarazo en los dos años siguiente a una exposición coital regular⁴².
- **Infertilidad:** La dificultad para concebir o llevar un embarazo a término, a pesar de mantener relaciones sexuales sin utilizar métodos anticonceptivos de forma regular⁴².
- **Subfertilidad:** dificultad para concebir y llevar a término un embarazo sin ayuda médica en un periodo superior a un año⁴².
- **TRA:** técnicas o tecnologías de reproducción asistida⁴³.
- **ISCI:** inyección intracitoplasmática de espermatozoides⁴³.
- **IVF:** fertilización o fecundación in vitro⁴³.
- **E2:** concentración de estradiol¹⁵⁶.
- **GnRH:** Hormona liberadora de gonadotropina¹⁵⁶.
- **LH:** hormona luteinizante¹⁵⁶.
- **FSH:** hormona folículo estimulante¹⁵⁶.
- **PUFA's:** ácidos grasos poliinsaturados¹⁵⁷.
- **AG:** ácidos grasos.
- **n-3:** ácido graso Omega-3¹⁵⁸.
- **n-6:** ácido graso Omega-6¹⁵⁸.
- **ALA:** ácido alfa-linolénico¹⁵⁸.
- **DPA:** ácido docosapentaenoico¹⁵⁸.
- **EPA:** ácido eicosapentaenoico¹⁵⁷.
- **DHA:** ácido docosahexaenoico¹⁵⁷.
- **LA:** ácido linoleico¹⁵⁸.
- **ARA:** ácido araquidónico¹⁵⁸.
- **GLA:** ácido gamma linoleico¹⁵⁸.
- **DGLA:** ácido dihomogamma linoleico.
- **MeSH:** del inglés *Medical Subject Headings*¹²⁰.

ANEXOS

ANEXO 1

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA ELECTRÓNICA BASADA EN PALABRAS CLAVE PARA LA BASE DE DATOS PUBMED/MEDLINE

Descriptores clave

**Fertility; *Infertility; *Female; *Women; *Woman; *Omega-3; *Fatty Acids; *Serum; *Diet; *Supplements.*

Búsqueda por descriptores clave en PubMed/MEDLINE

1. (("fertility"[MeSH Terms] OR "fertility"[All Fields]) AND ("diet"[MeSH Terms] OR "diet"[All Fields])) AND ("fatty acids, Omega-3"[MeSH Terms] OR ("fatty"[All Fields] AND "acids"[All Fields] AND "Omega-3"[All Fields]) OR "Omega-3 fatty acids"[All Fields] OR "Omega-3"[All Fields]) AND (("2008/01/01"[PDAT] : "2018/01/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms]) Registro total: 11

2. ((Omega-3[Title/Abstract] AND fertility[Title/Abstract]) AND female[Title/Abstract]) AND women[Title/Abstract] AND (("2008/01/01"[PDAT] : "2018/01/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])
Registro total: 8

3. (("fertility"[MeSH Terms] OR "fertility"[All Fields]) AND ("diet"[MeSH Terms] OR "diet"[All Fields])) AND ("fatty acids, Omega-3"[MeSH Terms] OR ("fatty"[All Fields] AND "acids"[All Fields] AND "Omega-3"[All Fields]) OR "Omega-3 fatty acids"[All Fields] OR "Omega-3"[All Fields]) AND ("female"[MeSH Terms] OR "female"[All Fields]) AND (("2008/01/01"[PDAT] : "2018/01/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])
Registro total: 7

4. ((Omega-3[Title/Abstract] AND fertility[Title/Abstract]) AND female[Title/Abstract]) AND women[Title/Abstract] AND (("2008/01/01"[PDAT] : "2018/01/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])

Registro total: 5

5. (((((Omega-3) AND fatty acids) AND serum) AND fertility) AND female) AND woman AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2018/01/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])

Registro total: 1

ANEXO 2

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA ELECTRÓNICA BASADA EN términos mESH PARA LA BASE DE DATOS PUBMED/MEDLINE

Índice de términos *Medical Subject Headings (MeSH)*

**Fertility*; **Fatty Acids, Omega-3*

MeSH palabras clave

Female; *Humans*

Búsqueda por términos MeSH en PubMed/MEDLINE

((("fertility"[MeSH Terms] OR "fertility"[All Fields]) AND ("fatty acids, Omega-3"[MeSH Terms] OR ("fatty"[All Fields] AND "acids"[All Fields] AND "Omega-3"[All Fields]) OR "Omega-3 fatty acids"[All Fields] OR "fatty acids, Omega-3"[All Fields]) AND ("female"[MeSH Terms] OR "female"[All Fields])) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2018/01/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])

Registro total: 12

ANEXO 3

CLASIFICACIÓN DE LOS NIVELES DE EVIDENCIA DE OXFORD

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Terapia, Prevención, Etiología y Daño
A	1a	Revisiones sistemáticas con homogeneidad de ensayos clínicos aleatorizados y controlados
	1b	Ensayo clínico individual con intervalo de confianza estrecho
	1c	Eficiencia demostrada por la práctica clínica
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes con homogeneidad
	2b	Estudio de cohorte individual con seguimiento inferior a 80%
	2c	Estudios ecológicos o de resultados en salud
	3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles con homogeneidad
	3b	Estudios de casos y controles individuales
C	4	Serie de casos, estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita

ANEXO 4
FORMATO DE EXTRACCIÓN DE DATOS

Nº del Estudio:		
Datos Generales	Título:	
	Año de Publicación:	
	País:	
	Revista:	
	Autor:	
	Datos de contacto:	
Elegibilidad	Diseño del Estudio:	
	Muestra/ Participantes:	
	Variables de medición:	
	Intervención:	
	Resultados:	
	¿Es elegible?	
Código de Revisión para el Reporte:		
Análisis de Calidad	Intervalo de Confianza:	
	Grado de Recomendación:	
	Nivel de Evidencia:	
	Validez interna & Riesgo de Sesgo:	
	CONSORT	
	STROBE	
Otros	Fuente de Financiamiento:	
	¿Se requiere solicitar datos adicionales?	

ANEXO 5
LISTA DE COMPROBACIÓN CONSORT¹

Sección/Tópico	Número de ítem	Chequeo del ítem	Informado en página
Título y Resumen	1a Identificar la metodología experimental en el título. 1b Resumen estructurado con métodos, resultados y conclusiones.		
Introducción Antecedentes y objetivos	2a Antecedentes científicos, explicación y razonamiento. 2b Especificar los objetivos o las hipótesis.		
Métodos Diseño del estudio	3a Descripción del diseño incluyendo la tasa de asignación para cada grupo 3b Cambios importantes en los métodos después de que el estudio ha comenzado, señalar las razones.		
Participantes	4a Criterios de elección de los participantes. 4b Dispositivos y contextos donde los datos fueron recogidos.		
Intervenciones	5 Precisar con detalle las intervenciones para cada grupo para permitir la replicación, incluir cuándo y cómo fueron realmente administradas.		

¹ CONSORT 2010, adaptación al español por la Universidad de Valencia 2010.

Resultados	<p>6a Definir claramente las evaluaciones de los resultados primarios pre-especificados y la de los secundarios, incluyendo cómo y cuándo se evaluaron.</p> <p>6b Cualquier cambio en los resultados después de que el estudio ha comenzado, señalar las razones.</p>		
Tamaño de la muestra	<p>7a Cómo fue determinado el tamaño de la muestra.</p> <p>7b Cuando sea aplicable, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de finalización.</p>		
Aleatorización Generación de la secuencia	<p>8a Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria.</p> <p>8b Tipo de aleatorización: incluir detalles de cualquier restricción.</p>		
Mecanismo de asignación oculta	9 Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria		
Implementación	10 Quién genera la secuencia de la asignación aleatoria, quién inscribe a los participantes y quién asigna a los participantes a las intervenciones.		
Enmascaramiento	<p>11a Si se aplica, quién quedo ciego después de la intervención y cómo se evaluó el éxito del proceso de la técnica de enmascaramiento.</p> <p>11b Si es relevante, descripción de las similitudes de las intervenciones.</p>		
Métodos estadísticos	12a Métodos estadísticos utilizados para comparar a los grupos en los resultados primarios y en los secundarios.		

	12b Métodos para análisis adicionales como análisis de subgrupos o análisis ajustados.		
Resultados Flujo de los participantes	13a Para cada grupo, el número de participantes que son asignados aleatoriamente, recibiendo el tratamiento previsto y analizado para los resultados primarios. 13b Para cada grupo, señalar las pérdidas y las exclusiones después de la aleatorización junto con sus razones.		
Reclutamiento	14a Fechas indicadoras de los períodos de reclutamiento y seguimiento. 14b Por qué se terminó el estudio o se detuvo.		
Datos de línea base	15 Una tabla que muestre las características demográficas y clínicas de cada grupo.		
Números analizados	16 Para cada grupo, el número de participantes incluido en cada análisis y si el análisis fue realizado con los grupos asignados originalmente.		
Resultados y estimación	17a Para cada resultado primario y secundario, los resultados para cada grupo y el tamaño del efecto estimado y su precisión 17b Para resultados dicotómicos, se recomienda presentar tanto los tamaños del efecto relativos como los absolutos.		
Análisis auxiliar	18 Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluyendo análisis de subgrupos y análisis ajustados, distinguiendo entre los pre-especificados y los exploratorios.		

Adversidades	19 Todos los efectos adversos importantes o los efectos no deseados en cada grupo.		
Discusión Limitaciones	20 Limitaciones del estudio, considerar las fuentes de posibles sesgos, imprecisiones y, si es relevante, la multiplicidad de análisis.		
Generalización	21 Generalización de los hallazgos del estudio (validez externa, aplicabilidad).		
Interpretación	22 Interpretación consistente con los resultados, equilibrando los efectos de las hipótesis y los posibles efectos de sesgo, y teniendo en cuenta otras pruebas relevantes.		
Otra información Registro	23 Registrar el número y el nombre del estudio.		
Protocolo	24 Cuando el protocolo del estudio pueda consultarse, hacerlo accesible.		
Financiación	25 Fuentes de financiación y de apoyo (como el suministro de medicamentos) y papel de los financiadores.		

ANEXO 6

LISTA DE VERIFICACIÓN STROBE²

	Nº Artículo	Recomendación
Título y resumen	1	(a) Indicar el diseño del estudio con un término de uso común en el título o el resumen. (b) Proveer en el resumen un resumen informativo y balanceado de qué fue hecho y qué fue encontrado.
Introducción		
Antecedentes/Fundamentos	2	Explicar el antecedente científico y los fundamentos de la investigación reportada.
Objetivos	3	Manifiestar objetivos específicos, incluyendo cualquier hipótesis pre especificada.
Métodos		
Diseño del Estudio	4	Presentar elementos clave del estudio del diseño al principio del documento.
Entorno	5	Describir el entorno, lugares, fechas relevantes, incluyendo periodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recopilación de datos.
Participantes	6	(a) <i>Estudio de cohorte</i> — Dar los criterios de elegibilidad, y las fuentes y métodos de selección de participantes. Describe los métodos de seguimiento. <i>Estudio caso-control</i> —Dar los criterios de elegibilidad, recursos y métodos de comprobación de caso y control de selección. Dar la justificación para la elección de casos y controles.

² Adaptado de: STROBE Statement Checklist https://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_combined.pdf

		<p><i>Estudio transversal</i>—Dar los criterios de elegibilidad, y los recursos y métodos de selección de participantes.</p> <hr/> <p>(b) <i>Estudio de cohorte</i> —Para estudios combinados, proporcionar criterio de coincidencia y número de expuestos y no expuestos.</p> <p><i>Estudio caso-control</i> —Para estudios combinados, proporcionar criterio de coincidencia y el número de controles por caso.</p>
Variables	7	Defina claramente todos los resultados, exposiciones, predictores, factores de confusión potenciales, y modificadores del efecto. Proporcione criterio de diagnóstico, en caso de aplicar.
Fuente de datos/medición	8*	Por cada variable de interés, proporciona fuentes de datos y detalles de los métodos de evaluación. Describa la comparabilidad de los métodos de evaluación si hay más de un grupo.
Sesgo	9	Describa cualquier esfuerzo para sortear las posibles fuentes de sesgo.
Tamaño del estudio	10	Explique cómo se llegó al tamaño del estudio.
Variables Cuantitativas	11	Explicar cómo fueron manejadas las variables cuantitativas en los análisis. Si es aplicable, describa qué agrupaciones se eligieron y por qué.
Métodos Estadísticos	12	(a) Describa todos los métodos estadísticas, incluidos los utilizados para controlar los factores de confusión.
		(b) Describa cualquier método usado para examinar subgrupos e interacciones.
		(c) Explique cómo se abordaron los datos faltantes.
		(d) <i>Estudio de cohorte</i> —Si es aplicable, explicar cómo se abordó la falta de seguimiento.

		<p><i>Estudio caso-control</i> —Si es aplicable, explique cómo se abordó la coincidencia de casos y controles.</p> <p><i>Estudio transversal</i> —Si es aplicable, describa los métodos analíticos considerados en la estrategia de muestras.</p> <hr/> <p>(e) Describa cualquier análisis de sensibilidad.</p>
Resultados		
Participantes	13*	<p>(a) Informe el número de individuos en cada etapa del estudio</p> <hr/> <p>(b) De razones de la no-participación en cada etapa.</p> <hr/> <p>(c) Considere el uso de un diagrama de flujo.</p>
Datos Descriptivos	14*	<p>(a) De características de los participantes del estudio e información sobre exposiciones y posibles factores de confusión.</p> <hr/> <p>(b) Indique el número de participantes con datos faltantes para cada variable de interés.</p> <hr/> <p>(c) <i>Estudio de cohorte</i> —Resuma el tiempo de seguimiento (por ejemplo, cantidad promedio y total).</p>
Datos de Resultados	15*	<p><i>Estudio de cohorte</i> —Informe los números de eventos de resultado o medidas resumidas a lo largo del tiempo.</p> <hr/> <p><i>Estudio caso-control</i> —Informe números en cada categoría de exposición, o las medidas de exposición resumidas.</p> <hr/> <p><i>Estudio transversal</i> —Informe el número de eventos de resultado o medidas resumidas.</p>
Resultados Principales	16	<p>(a) Proporcione estimaciones sin ajustar y, si es aplicable, estimaciones ajustadas de factores de confusión y su precisión. Aclare qué factores de confusión fueron ajustados y por qué fueron incluidos.</p>

		(b) Informe límites de categoría cuando las variables continuas fueron categorizadas.
		(c) Si es relevante, considere traducir las estimaciones de riesgos relativos en riesgos absolutos para un periodo de tiempo significativo.
Otros análisis	17	Informar otros análisis realizados—por ejemplo, análisis de subgrupos e interacciones, y análisis de sensibilidad.
Discusión		
Resultados Clave	18	Resuma los resultados clave con referencia a los objetivos del estudio.
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, tomando en consideración las fuentes de sesgo potencial o de imprecisión. Discuta tanto la dirección como la magnitud de cualquier sesgo potencial.
Interpretación	20	Proporcione una interpretación general cautelosa de los resultados, teniendo en cuenta los objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares, y otras evidencias relevantes.
Generalización	21	Discuta la generalización (validación externa) de los resultados del estudio.
Otra información		
Financiamiento	22	Proporcione la fuente del financiamiento y el papel de los financiadores del presente estudio y, si es aplicable, del estudio original en el que se basa el presente artículo.

ANEXO 7

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SEGÚN CÓDIGO DE REVISIÓN

01 Moran et al.

Título	<i>Altered Preconception Fatty Acid Intake Is Associated with Improved Pregnancy Rates in Overweight and Obese Women Undertaking in Vitro Fertilisation</i>
Diseño	Caso-control aleatorizado
Muestra	38 mujeres con sobrepeso y/o obesidad de 18 a 40 años sometidas a IVF.
Intervención	Dieta hipocalórica con una comida reemplazada con suplemento líquido Optifast (Novartis) y 200 ml de leche light, además de un programa de acondicionamiento físico y multivitamínico durante 52 días versus un grupo control con consejo estándar y multivitamínico. La ingesta dietética se evaluó con un cuestionario de frecuencia de alimentos validado que evalúa los 12 meses previos.
<i>Variables</i>	Tasa de embarazo clínico Número de nacidos vivos Consumo dietético
IC	95%
Observaciones:	Las mujeres se asignaron al azar a una dieta e intervención de actividad física (tratamiento activo) o atención estándar (control) usando una secuencia de aleatorización generada por computadora con estratificación por edad. Patrocinado Optifast VLCD de Novartis.

02 Wise et al.

Título	<i>Dietary fat intake and fecundability in two preconception cohort studies</i>
Diseño	Estudio de cohorte prospectivo
Muestra	2 416 mujeres de las cuales: <ul style="list-style-type: none"> • 1126 residentes de Dinamarca entre 18 y 45 años de edad, sin tratamiento de fertilidad. • 1290 residentes de EE.UU o Canadá entre 21 y 45 años de edad, sin tratamiento de fertilidad.
<i>Variables</i>	Evaluación dietética por cuestionario de consumo de grasa total, ácidos grasos monoinsaturados, poliinsaturados, saturados, trans y ácidos grasos 3 y 6 en relación con la fecundabilidad.
<i>Resultados</i>	Primarios: <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de embarazo clínico • Consumo de grasa alimentaria y composición de los ácidos grasos de la dieta Secundarios: <ul style="list-style-type: none"> • Concentración de progesterona en la fase lútea • Anovulación
IC	95%
Observaciones:	La media en el consumo de grasa y ácidos grasos es distinta para cada tipo de población incluida en el estudio. EL consumo de Omega-3 fue más bajo en EE.UU y Canadá. No hubo relación dosis-respuesta entre aquellas que tomaban suplementos.

03 Eskew et al.

Título	<i>The association between fatty acid index and in vitro fertilization outcomes</i>
Diseño	Estudio de cohorte prospectivo
Muestra	60 mujeres en su primer ciclo de IVF con cavidad uterina normal, hormona antimülleriana superior a 1.0 ng/mL. La

	edad media fue de 33.1 y la media de IMC 26.8 kg/m ²
Intervención	Se tomaron 22 ácidos grasos en suero.
Variables	<p>Primarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Embarazo clínico <p>Secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de fertilización • Tasa de conversión de blastocitos • Número de ovocitos, blastocitos y embriones utilizables
IC	NR
Observaciones:	No se observó correlación entre el index de Omega-3 en suero y el resultado de la IVF. Discuten el posible efecto del consumo de ácidos grasos trans en la fertilidad.

*NR = no se reporta.

04 Jungheim et al.

Título	<i>Relationship Between Serum Polyunsaturated Fatty Acids and Pregnancy in Women Undergoing In Vitro Fertilization</i>
Diseño	Estudio de cohorte prospectivo
Muestra	200 mujeres en tratamiento con IVF entre 23 y 42 años de edad.
Intervención	Asociación entre niveles séricos de PUFAs y tasa de implantación en tratamiento IVF.
Variables	<p>Tasa de implantación</p> <p>Tasa de embarazo clínico</p>
IC	95%
Observaciones:	<p>Los niveles séricos se midieron por cromatografía líquida-espectroscopía de masas.</p> <p>Los grupos no difirieron por IMC, antecedentes de embarazos previos, endometriosis, SOP, reserva ovárica</p>

	disminuida, infertilidad por factores tubáricos o infertilidad inexplicable.
--	--

05 Mumford et al.

Título	<i>Dietary fat intake and reproductive hormone concentrations and ovulation in regularly menstruating women</i>
Diseño	Estudio exploratorio
Muestra	259 mujeres entre 18 y 44 años del estudio <i>BioCycle</i>
Intervención	Valoración de la asociación entre ácidos grasos, estado ovulatorio y concentraciones hormonales. Medición de hormonas reproductivas endógenas 8 veces por ciclo. Consumo dietético valorado por 4 recordatorios de 24 horas por ciclo.
Variables	Consumo dietético de PUFAs Concentración hormonal de testosterona y progesterona Anovulación esporádica
IC	95%
Observaciones:	<p>Se excluyeron aquellas mujeres que planeaban restringir su alimentación y aquellas que consumían un alto nivel de fitoestrógenos en su dieta.</p> <p>El 94% de mujeres cumplió con todo el proceso y criterios de participación.</p> <p>El modelo de análisis se ajustó para ingesta calórica, edad, IMC y raza. No presenta embarazo como resultado esperado aún siendo en mujeres sanas eran jóvenes (edad media: 27.3 años), de peso saludable (IMC promedio: 24.1), físicamente activas (actividad física de moderada a alta: 90.3%) y no fumadoras (96.1%).</p> <p>El estudio enfrentó varias limitaciones, incluida la ausencia de mediciones diarias de progesterona o ultrasonidos transvaginales para confirmar la ovulación.</p>

06 Hammiche et al.

Título	<i>Increased preconception Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake improves embryo morphology</i>
Diseño	Estudio prospectivo
Muestra	235 mujeres en tratamiento de IVF o ICSI con una edad media de 35 años, una media de IMC de 23.7 Kg/m ² y un nivel de actividad física de 1.44.
Intervención	Valorar la asociación entre la ingesta dietética antes de la concepción de los ácidos grasos poliinsaturados (LC-PUFA) Omega-6 y Omega-3 y los niveles de E2 y la IVF e ICSI. Las características generales y la ingesta nutricional se obtuvieron a partir de cuestionarios validados. La ingesta total de Omega-3 se calculó como la suma de ALA, EPA y DHA. La ingesta total de Omega-6 se definió como la ingesta de LA.
Variables	Consumo dietético de PUFAs Respuesta de E2 Número de folículos después de la estimulación ovárica Morfología embrionaria
IC	NR
Observaciones:	La validez interna y externa del estudio no pudo evaluarse debido a la ausencia de información sobre las mujeres que no participaron. Otra limitación es la falta de información sobre la ingesta de Omega-6 ARA y la ausencia de medición de biomarcadores de LC-PUFA.

*NR = no se reporta

07 Jungheim et al.

Título	<i>Elevated serum alpha-linolenic acid levels are associated with decreased chance of pregnancy after in vitro fertilization.</i>
Diseño	Estudio de cohorte prospectivo
Muestra	91 mujeres en tratamiento con IVF

Intervención	Análisis de suero para los AGL séricos totales y específicos, incluidos los ácidos mirístico, palmítico, esteárico, oleico, linoleico y α -linolénico.
Variables	Embarazo clínico Probabilidad de embarazo Nivel de ácidos grasos en sangre
IC	95%
Observaciones:	Se recopilaron datos de las historias clínicas: fecha de nacimiento, índice de masa corporal (IMC) (kg / m ²), gravedad, paridad, uso de tabaco y diagnóstico de infertilidad. Se aplicó de un modelo de modelo de regresión multivariable tras ajustar la edad, IMC e historial de endometriosis o nacidos vivos previos.

08 Polotsky et al.

Título	<i>Omega-3 fatty acid supplementation lowers serum FSH in young normal weight women</i>
Diseño	Cohorte prospectivo
Muestra	12 mujeres con una media de edad de 24.4 años y de IMC 21.8 Kg/m ²
Intervención	Administración de un bolo de GnRH después de un mes de suplementación con Omega-3 a una dosis de 4 g/día.
Variables	Niveles séricos de FSH Niveles séricos de LH Composición de ácidos grasos en plasma
IC	NR
Observaciones:	La composición del plasma se analizó mediante cromatografía líquida de gas. No se cuenta con los datos completos del estudio. Publicación de sólo el resumen de la conferencia.

*NR = no se reporta

09 Mirabi et al.

Título	<i>The role of fatty acids on ICSI outcomes: a prospective cohort study.</i>
Diseño	Estudio de cohorte prospectivo
Muestra	100 mujeres entre 18 y 38 años con tratamiento de ICSI con IMC promedio de $27.08 \pm 4.21 \text{ Kg/m}^2$
Intervención	Se analizaron los ácidos grasos en suero mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas.
Variables	Primarias: <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de embarazo clínico Secundarias: <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de fertilización • Número medio de ovocitos maduros • Calidad de los ovocitos • Calidad de los embriones
IC	95%
Observaciones:	La tasa de embarazo en este estudio, fue inferior a la informada en estudios previos.

10 Shaaker et al.

Título	<i>Fatty acid composition of human follicular fluid phospholipids and fertilization rate in assisted reproductive techniques.</i>
Diseño	Estudio de cohorte
Muestra	100 mujeres de 31.71 ± 5.46 años de edad sin evidencia de ninguna enfermedad.
Intervención	Investigar los efectos de la composición de ácidos grasos de los fosfolípidos de los fluidos foliculares en mujeres sometidas a TRA. 79 se sometieron a fertilización in vitro (IVF) y los 21 restantes se sometieron a inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI).
Variables	Primarias:

	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa de embarazo clínico Secundarias: <ul style="list-style-type: none"> • Número de ovocitos maduros • Porcentaje de fertilidad
IC	NR
Observaciones:	Se consideró como criterio de inclusión la salud de la pareja y la ausencia de tabaquismo de la pareja. Y las anomalías del útero, antecedentes positivos de enfermedad endocrina, trastornos inflamatorios, alteración del sistema inmunitario y trastornos de hormonas sexuales se consideraron como criterios de exclusión. La ocurrencia de embarazo en este estudio, fue inferior a la informada en estudios previos.

*NR = no se reporta

11 Valckx et al.

Título	<i>Fatty acid composition of the follicular fluid of normal weight, overweight and obese women undergoing assisted reproductive treatment.</i>
Diseño	Estudio descriptivo de corte transversal
Muestra	30 mujeres en tratamiento de TRA de selección aleatoria de un grupo de 100
Intervención	Clasificación de las mujeres según IMC peso normal ($18.5 \leq \text{IMC} < 25.0 \text{ kg / m}^2$), $n = 10$), sobrepeso ($25.0 \leq \text{IMC} < 30.0 \text{ kg / m}^2$), $n = 10$) y obeso ($\text{IMC} \geq 30.0 \text{ kg / m}^2$), $n = 10$). Se condujo una valoración de ácidos grasos del fluido folicular por método de análisis cromatográfico de gases.
Variables	Composición de ácidos grasos del fluido en el folículo preovulatorio
IC	NR
Observaciones:	Solo los pacientes con un aspirado de folículo $\geq 18 \text{ mm}$ se consideraron para su inclusión. No hay reporte de embarazo logrado.

*NR = no se reporta

12 Baker et al.

Título	<i>A pilot study to evaluate polyunsaturated fatty acid profiles in ivf patients: effect on embryo morphology and pregnancy.</i>
Diseño	Análisis de cohorte retrospectivo
Muestra	52 mujeres entre 26 y 44 años de edad en tratamiento de IVF.
Intervención	Medición de los perfiles de ácidos grasos poliinsaturados por cromatografía de gases a partir de una muestra de suero congelado, recogida el día 3 del ciclo.
Variables	<p>Primarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Embarazo clínico • Embarazo bioquímico <p>Secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Número de embriones de alta calidad • Grosor endometrial
IC	NR
Observaciones:	No se cuenta con los datos completos del estudio. Publicación de sólo el resumen de la conferencia.

*NR = no se reporta

13 Kim et al.

Título	<i>The effect of supplementation with Omega-3-polyunsaturated fatty acids in intracytoplasmic sperm injection cycles for infertile patients with a history of unexplained total fertilization failure.</i>
Diseño	Estudio prospectivo aleatorizado y controlado
Muestra	98 mujeres con antecedente de fracaso inexplicable de la fertilización en tratamiento con ICSI
Intervención	Administración de 1000 mg /día de ácido graso Omega-3
Variables	<p>Primarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de embarazo clínico

	<p>Secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cantidad de ovocitos recuperados • Número de ovocitos fertilizados • Calidad del embrión • Tasa de implantación de embriones
IC	NR
Observaciones:	Se desconoce la edad de las participantes, criterios de inclusión y exclusión. No reporta el número casos ni controles. No se especifica las características del control. Publicación de sólo el resumen de la conferencia.

*NR = no se reporta

14 Chiu et al.

Título	<i>Serum Omega-3 fatty acids and treatment outcomes among women undergoing assisted reproduction</i>
Diseño	Descriptivo de corte transversal
Muestra	<p>100 mujeres de un estudio previo (EARTH) que se sometieron a 136 ciclos de terapia de reproducción asistida dentro del año de la extracción de sangre.</p> <p>La dieta se evaluó antes del tratamiento usando un cuestionario de frecuencia de consumo validado con reporte de cantidades para 131 alimentos.</p>
Intervención	Los ácidos grasos séricos se midieron mediante cromatografía de gases en muestras tomadas entre los días 3 y 9 de un ciclo estimulado. Se analizó la asociación de PUFA totales y específicos con los resultados ajustados por edad, IMC, tabaquismo, actividad física, uso de multivitaminas e historia de nacidos vivos.
Variables	<p>Probabilidad de implantación</p> <p>Embarazo clínico</p> <p>Número de nacidos vivos por ciclo iniciado</p>
IC	95%
Observaciones:	Los participantes que usaban multivitaminas y suplementos tuvieron que especificar la marca, dosis y frecuencia de uso.

15 Nouri et al.

Título	<i>The Impact of a Standardized Oral Multinutrient Supplementation on Embryo Quality in in vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection</i>
Diseño	Ensayo prospectivo aleatorizado
Muestra	100 mujeres entre 19 y 42 años de edad en tratamiento de IVF/ICSI.
Intervención	Se realizó una agrupación aleatoria 50 mujeres en el grupo de estudio recibieron suplementación con PROfertil [®] que incluye ácido fólico, selenio, vitamina E, catequinas, Omega-3, diosgenina, damiana y glicirricina. La muestra del grupo control fue de 50 mujeres y recibieron sólo 400 µg de ácido fólico.
<i>Variables</i>	Tasa de embarazo clínico Calidad del embrión
IC	95%
Observaciones:	La calidad del embrión se valoró en el día 3 posterior a la recolección de ovocitos. Dos autores recibieron remuneración de la empresa dueña de PROfertil [®] , los demás autores declararon no tener ningún interés ni vinculación comercial. El estudio no especifica el origen del financiamiento para la investigación.