



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.  
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), mayo-junio 2025,  
Volumen 9, Número 3.

[https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v9i1](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i1)

## **BENEFICIOS MATERNO-FETALES DE LA SUPLEMENTACION CON OMEGA-3 DURANTE EL EMBARAZO**

**MATERNAL-FETAL BENEFITS OF OMEGA-3  
SUPPLEMENTATION DURING PREGNANCY**

**Carlos Benjamin Machuca Martinez**

Universidad Técnica de Machala, Ecuador

**Christian Jose Gomez Espinoza**

Universidad Técnica de Machala, Ecuador

**Alexander Oswaldo Ojeda Crespo**

Universidad Técnica de Machala, Ecuador

DOI: [https://doi.org/10.37811/cl\\_rem.v9i3.18203](https://doi.org/10.37811/cl_rem.v9i3.18203)

## Beneficios Materno-Fetales de la Suplementación con Omega-3 durante el Embarazo

**Carlos Benjamin Machuca Martínez<sup>1</sup>**[cmachuca3@outlook.com](mailto:cmachuca3@outlook.com)<https://orcid.org/0009-0003-6122-7145>Universidad Técnica de Machala  
Ecuador**Christian Jose Gomez Espinoza**[Christian12345g@gmail.com](mailto:Christian12345g@gmail.com)<https://orcid.org/0009-0002-2651-730X>Universidad Técnica de Machala  
Ecuador**Alexander Oswaldo Ojeda Crespo**[aojeda@utmachala.edu.ec](mailto:aojeda@utmachala.edu.ec)<http://orcid.org/0000-0003-2657-1736>Universidad Técnica de Machala  
Ecuador

### RESUMEN

El déficit materno de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 compromete la evolución obstétrica. Esta revisión narrativa sintetiza la evidencia reciente sobre la suplementación gestacional con omega-3. Se rastrearon artículos Q1-Q2 (2019–2024) en PubMed, Scopus, y Cochrane que evaluaron desenlaces maternos o neonatales tras la suplementación con ácidos grasos omega-3 (DHA/EPA); veintitrés estudios cumplieron con los criterios propuestos. Una ingesta diaria de 600–1000 mg de DHA+EPA prolongó la gestación 4-7 días, redujo el parto pretérmino de 12-35 % (hasta 70 % en el pretérmino temprano) e incrementó el peso neonatal de 49-71 gr. También se observaron menores tasas de preeclampsia, un mejor crecimiento ponderal, mayor desarrollo visual-cognitivo y menor riesgo de asma en el infante. El beneficio fue mayor en mujeres con índice omega-3 <4,2 %. La heterogeneidad en dosis y escalas es un factor limitante para la comparabilidad y enfatiza la necesidad de ensayos multicéntricos que individualicen la dosis mediante el índice eritrocitario omega-3. La suplementación dirigida y rica en DHA aparece como estrategia segura y costo-efectiva para mejorar los resultados perinatales. Integrar el tamizaje dietético o bioquímico y dosificación personalizada al cuidado prenatal podría potenciar los beneficios materno-fetales, de forma especial en entornos con baja ingesta de pescado.

**Palabras clave:** embarazo, nutrición, salud materno infantil

---

<sup>1</sup> Autor principal

Correspondencia: [cmachuca3@outlook.com](mailto:cmachuca3@outlook.com)

# Maternal-Fetal Benefits of Omega-3 Supplementation During Pregnancy

## ABSTRACT

Maternal deficiency of omega-3 polyunsaturated fatty acids jeopardizes obstetric outcomes. We systematically searched Q1–Q2 articles (2019–2024) in PubMed, Scopus, Cochrane, and Google Scholar assessing maternal or neonatal outcomes after docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) supplementation. Twenty-three studies met the inclusion criteria. A daily intake of 600–1000 mg DHA + EPA prolonged gestation by 4–7 days, lowered the incidence of preterm birth by 12–35 % (up to 70 % for early preterm birth), and increased neonatal birth-weight by 49–71 g. Supplementation also reduced preeclampsia rates, improved postnatal weight gain and visual and cognitive development, and decreased infant asthma risk. Benefits were greatest in women with an omega-3 index < 4.2 %. Dose and scale heterogeneity limited between-study comparability, underscoring the need for multicenter trials that individualize dosing using the erythrocyte omega-3 index. Targeted, DHA-rich supplementation appears to be a safe and cost-effective strategy to enhance perinatal outcomes. Incorporating dietary or biochemical screening and personalized dosing into prenatal care could further amplify maternal-fetal benefits, particularly in populations with low fish consumption.

**Keywords:** pregnancy, nutrition, maternal and child health

*Artículo recibido 18 abril 2025*

*Aceptado para publicación: 22 mayo 2025*



## INTRODUCCION

Durante el embarazo las mujeres experimentan una serie de cambios fisiológicos para lograr el desarrollo normal y mantener la salud del feto. Estos cambios preparan al conjunto para el parto, y es por esto que, las necesidades nutricionales de las mujeres aumentan durante este proceso, siendo la nutrición un determinante de riesgo potencialmente modificable. (Jouanne et al., 2021; Marshall et al., 2022) Una alimentación balanceada y una buena nutrición, acorde al estado de salud de la gestante, de forma previa y simultánea al embarazo contribuirán de forma directa hacia un desarrollo fetal óptimo, resultados obstétricos más favorables, una mejor supervivencia perinatal e incluso una mejor salud a largo plazo en el conjunto. (Marshall et al., 2022)

El organismo de la gestante debe obtener varios nutrientes esenciales que provienen de los diferentes grupos alimenticios, involucrando tanto macro como micronutrientes, de los cuales la grasa tiene el segundo puesto como la mayor fuente de energía dietética para el ser humano, y los ácidos grasos que se obtienen a través del metabolismo de los lípidos, además de constituir una gran fuente de energía, juegan un papel importante en el mantenimiento de la fisiología celular normal. (Jiang et al., 2023) Aún cuando las recomendaciones son específicas, las mujeres embarazadas o en un estadio fértil, rara vez consumen alimentos adecuados como fuente de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), especialmente Omega-3 (n-3). (von Schacky, 2020) Las deficiencias respecto a los PUFA son relativamente comunes, y aquellas causas se explican en situaciones del mundo actual: escasez tiempo, prolongadas jornadas o modalidades de trabajo que obligan a las pacientes a recurrir a opciones de alimentación poco saludables, las preferencias alimentarias individuales o familiares, en otro extremo, el desconocimiento en nutrición, y un asesoramiento inadecuado, destacan también la accesibilidad y los costos (Gray et al., 2023) , las dietas occidentales actuales con muchos productos procesados, ricos en omega-6, dietas vegetarianas o veganas (Best et al., 2020; Sherzai et al., 2023) , y los regímenes reducidos en toda grasa dietética. (Morse, 2012) Un estado nutricional materno deficiente, caracterizado por la restricción o desequilibrio en la ingesta de nutrientes esenciales, se asocia con patrones de crecimiento fetal anormales que incrementan el riesgo de patologías crónicas en el futuro. En este contexto, la deficiencia de PUFA n-3, puede generar efectos adversos significativos en la madre como en el feto, dado su papel fundamental en diversos procesos fisiológicos, el desarrollo neurológico, la salud cardiovascular y la



modulación de respuestas inflamatorias, entre otros. (Marshall et al., 2022) Por otro lado, podría significar una estrategia de intervención efectiva, en el marco de la reducción de la incidencia de complicaciones obstétricas.

Para mejor comprensión del estudio se deben conocer algunos detalles: Existen varios tipos de PUFA n-3, sin embargo, la mayoría de los estudios han hecho énfasis en el DHA (ácido docosahexaenoico), EPA (ácido eicosa-pentaenoico) y ALA (ácido alfa-linolénico). (Espino y Sosa et al., 2023; Shahidi & Ambigaipalan, 2018)

El DHA, es altamente bioactivo y participa en la señalización celular, la expresión de genes y la inflamación (Judge et al., 2021) , se encuentra presente en todas las membranas celulares, particularmente en el cerebro. (Morse, 2012) Desempeña un papel importante en el comportamiento, el neurodesarrollo, el sistema visual y la cognición. (Colombo et al., 2019; Puca et al., 2021) Constituye del 10-20 % de los lípidos totales a nivel cerebral, un 30 % en la retina y un 60 % en células fotorreceptoras de la retina. (Puca et al., 2021)

El EPA, se puede hallar como componente estructural de membranas celulares, involucrado en la dinámica neuronal y las funciones de neurotransmisores (Herrera & Ortega-Senovilla, 2023), y sus derivados, son mediadores con efectos antiinflamatorios, vasodilatadores y antiagregantes plaquetarios. (Monthé-Drèze et al., 2018; Shahidi & Ambigaipalan, 2018)

El ALA, es un ácido graso esencial, precursor de todos los PUFA n-3. (Shahidi & Ambigaipalan, 2018) Debe obtenerse obligatoriamente mediante la dieta o como suplemento, y presenta una baja tasa de conversión de hacia EPA y DHA, cifras que son más altas en mujeres jóvenes (21% para el EPA y cercana al 9% para DHA) (Puca et al., 2021; Shahidi & Ambigaipalan, 2018), cabe mencionar que, de acuerdo a los datos disponibles, sólo alrededor del 0.1% del ALA dietético se convierte en DHA en adultos sanos normales que comen una dieta occidentalizada. (Morse, 2012)

Las fuentes dietéticas más comunes en las que podemos obtener PUFA n-3 son: para EPA, DPA (ácido docosa-pentaenoico) y DHA los alimentos del mar. (Gray et al., 2023; Martinat et al., 2021) No se recomienda el consumo de peces depredadores de larga vida, puesto que contienen contaminantes como el metilmercurio y/o toxinas orgánicas. (von Schacky, 2020)



Para ALA, alimentos vegetales como verduras de hoja verde, aceites y semillas. (Di Costanzo et al., 2022; Gray et al., 2023; Martinat et al., 2021; Saini & Keum, 2018)

**Tabla 1.** Contenido de DHA, EPA y ALA en Alimentos de acuerdo a su origen.

Tipos de alimentos	Alimento	Porción	DHA (mg)	EPA (mg)	ALA (mg)
Proteína animal	Pescado graso (salmón)	100 g (cocido)	1,000 - 1,500	300 - 600	-
	Arenque	100 g (cocido)	1,000 - 1,200	500 - 700	-
	Sardinas (en aceite)	100 g	1,100 - 1,500	400 - 600	-
	Atún (fresco, sin grasa)	100 g	300 - 600	200 - 300	-
	Merluza	100g	100	100	50
	Bagre	100g	200	200	100
	Camarón	100g	100	200	50
	Trucha	100g	200	200	200
Semillas y frutos secos	Semillas de chía	1 cda. (15 g)	-	-	3,000
	Semillas de lino (linaza)	1 cda. (15 g)	-	-	2,500
	Nueces	30 g	-	-	2,500
Aceites	Aceite de linaza	1 cda. (15 ml)	-	-	6,500
	Aceite de pescado	1 cda. (15 ml)	2,000 - 2,500	1,000 - 1,200	-
	Aceite de algas	1 cda. (15 ml)	300 - 500	200 - 400	-
	Canola (aceite)	1 cda. (15 ml)	-	-	1,300
Legumbres	Edamame (soja verde)	100 g (cocido)	30 - 50	40 - 60	1,000
	Frijoles secos	100g	-	-	600
	Garbanzo	100g	-	-	100
Verduras	Lechuga	100g	10	-	260
	Espinacas (cocidas)	100 g	-	-	500

Fuente: Elaboración propia

En condiciones de ingesta deficiente de los ácidos grasos omega-3, está indicada la suplementación. En promedio, una cápsula de aceite de pescado de 1 gr proporciona 0,3 g (300 mg) de EPA/DHA, estos valores varían por el origen de donde se extraiga, en términos de la clase de pez (aceite de krill, aceite de hígado de bacalao, aceite de alga, etc) o aditivos. (Feketea et al., 2023)



Desde el punto de vista clínico, los efectos de los n-3 se encuentran más relacionados con sus niveles en sangre que en la cantidad ingerida de los mismos.

Este enfoque es un punto de partida fundamental en la evaluación de la paciente gestante, ya que resalta la importancia de monitorizar los niveles sanguíneos de omega-3 en lugar de basarse únicamente en la ingesta dietética o suplementaria (von Schacky, 2020), sin dejar de lado otros parámetros en la evaluación nutricional, y la ingesta dietética.(Marshall et al., 2022)

El índice omega-3 es la proporción de EPA + DHA frente al total de 26 ácidos grasos en la membrana de los eritrocitos; funciona como un biomarcador estable a largo plazo, con mínima variabilidad biológica y refleja fielmente el contenido tisular de estos ácidos grasos.(von Schacky, 2020) El Índice Omega-3 refleja el porcentaje de EPA y DHA en los glóbulos rojos y es un mejor indicador de los efectos clínicos. Así, el objetivo no es consumir una cantidad específica, sino alcanzar un nivel óptimo de omega-3 en sangre que garantice sus beneficios para la salud.(Gellert et al., 2016; von Schacky, 2020)

Es necesario destacar que en ningún individuo, se han encontrado índices de ácidos grasos Omega-3 < 2% en eritrocitos, resaltando que el EPA y DHA son importantes para el mantenimiento de la vida humana. Según las sugerencias de la revisión de un estudio alemán sobre los niveles de EPA, DHA y el índice Omega-3 en mujeres gestantes y lactantes, el nivel óptimo u objetivo del índice Omega-3 se sitúa de 8-11%.(von Schacky, 2020)

### **Objetivo general**

- Identificar los beneficios materno-fetales de la suplementación con Omega-3 durante el embarazo, en términos de la reducción de complicaciones obstétricas y la mejoría en el desarrollo fetal.

### **METODOLOGÍA**

El presente estudio se sustenta en el paradigma positivista, con un enfoque cualitativo, de tipo básico, cuenta con un diseño de investigación no experimental, y una modalidad documental bibliográfica de modo transversal. Se desarrolló como una revisión narrativa de la literatura con el objetivo de analizar y sintetizar la evidencia disponible sobre los beneficios materno fetales asociados a la suplementación con omega-3.



La estrategia de búsqueda consistió en indagar en bases de datos reconocidas como PubMed, Scopus, Cochrane, aplicando filtros de tiempo (últimos 5 años) y operadores booleanos (And, Or, Not). La selección de artículos se realizó en dos etapas (revisión de títulos/resúmenes y lectura completa), con dos revisores.

Durante la búsqueda de información se aplicaron criterios para inclusión como: Artículos publicados entre el 2019 y 2024, escritos en inglés o español, clasificados en cuartiles Q1 o Q2 según el Scimago Journal Rank, y con diseños metodológicos rigurosos (revisiones sistemáticas y metaanálisis, narrativas, estudios observacionales, de cohortes, declaraciones de consenso). Como criterios de exclusión fueron considerados: estudios fuera del rango temporal o estudios en animales. Finalmente, las referencias bibliográficas se gestionaron con Mendeley, y las palabras clave utilizadas mediante los descriptores controlados del Tesauro de la UNESCO.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Se analizaron 23 estudios publicados entre 2019 y 2024 que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos previamente. Las investigaciones se centraron en mujeres embarazadas, sanas o con factores de riesgo, y evaluaron el impacto clínico de la suplementación con ácidos grasos omega-3, particularmente DHA, en desenlaces materno-fetales. Las dosis utilizadas en los estudios analizados oscilaron entre 200 y 1000 mg diarios, administradas en diferentes momentos de la gestación y mediante distintas presentaciones farmacológicas o alimentarias, con resultados clínicos usualmente reportados sobre los 600 mg. Los estudios analizados, especificados en la tabla 2, coinciden en señalar que la suplementación con ácidos grasos omega-3 durante el embarazo tiene un efecto protector frente a múltiples complicaciones materno-fetales, y representa una estrategia nutricional con beneficios relevantes.



**Tabla 2.** Cuadro de resultados

Referencia	Diseño de estudio	Población	Resultados Principales
(von Schacky, 2020)	Revisión narrativa	Mujeres embarazadas y lactantes en Alemania, en muchos casos desde primer trimestre.	En este estudio, los niveles bajos de EPA y DHA se asociaron con mayor riesgo de PPT (<34 semanas), bajo peso al nacer, y mayor necesidad de cuidados intensivos neonatales. Un Índice Omega-3 del 8–11% se asocia con beneficios como reducción del PP (42–58%), menor mortalidad perinatal, mejor desarrollo neurológico infantil, y posible reducción de asma, alergias y depresión posparto. No se evidenció aumento en cesáreas o inducciones por suplementación moderada.
(Cetin et al., 2024)	Desarrollo de guía clínica	Mujeres embarazadas, con baja ingesta o DHA.	La suplementación con 600–1000 mg/día de DHA+EPA redujo significativamente el riesgo de PP y PPT, especialmente en mujeres con bajo estado basal de omega-3. Se observó reducción del parto espontáneo pretérmino, sin efectos adversos maternos ni neonatales graves.
(Jiang et al., 2023)	Revisión narrativa	Mujeres embarazadas, principalmente >12 semanas.	DHA se asoció con una reducción del riesgo de PP, especialmente en mujeres con niveles bajos al inicio, con posibles mejoras en la función mitocondrial, reducción del estrés oxidativo, y en el transporte mediante la vía PPAR- $\gamma$ . Hay evidencia mixta sobre su efecto en RCF y depresión posparto.
(Gualtieri et al., 2024)	Estudio observacional transversal	404 mujeres italianas, excluidas aquellas con embarazos múltiples, y factores de riesgo.	Las mujeres que consumieron pescado $\geq 3$ veces por semana presentaron mayor peso y talla neonatal, y ganancia de peso gestacional significativamente menor. La suplementación con DHA se asoció a mayor duración del embarazo y menor ganancia de peso materno. Se observó una tendencia protectora sobre el PP, y un efecto moderador del IMC pregestacional en los resultados neonatales.
(Sley et al., 2020)	Estudio observacional prospectivo	725 mujeres embarazadas reclutadas entre 2010 y 2012.	El uso de suplementos de omega-3 se asoció con una reducción estadísticamente significativa del 10–19% en los niveles de biomarcadores de estrés oxidativo. Este efecto se mantuvo tras ajustar por IMC, dieta, tabaquismo y otros factores.
(Wang et al., 2023)	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico	1100 mujeres embarazadas en EE.UU., suplementadas desde las 16-21 semanas.	Un grupo suplementado de 1000 mg/día de DHA tuvo menor incidencia de PP y PPT que el grupo de 200 mg/día. Hubo mayor edad gestacional al parto, mayor peso neonatal y menor tasa de hospitalización neonatal en UCI. Los efectos fueron más pronunciados en mujeres con menor nivel educativo, menor ingesta de DHA basal y sin antecedentes obstétricos adversos.



(Grohmann et al., 2023)	Estudio clínico prospectivo, transversal	64 mujeres embarazadas, 24 con RCF y 40 con fetos AGA, entre las semanas 26 y 37+6.	Las gestantes con RCF presentaron niveles significativamente más bajos de ácido eláidico y ácido gamma-linoleico, y niveles más altos de ácido palmitoleico en comparación con el grupo AGA. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de DHA y EPA, aunque se discute su rol en la transferencia placentaria. Se sugiere una posible alteración del metabolismo lipídico en casos de RCF que podría impactar el crecimiento fetal.
(Vafai et al., 2023)	Estudio de cohorte prospectivo multicéntrico	Mujeres embarazadas saludables con suplementación registrada desde el primer trimestre.	La suplementación con omega-3 en el primer trimestre se asoció con mayor crecimiento fetal, particularmente en perímetro abdominal (PA) y perímetro cefálico (PC), con diferencias significativas desde la semana 19. Se estimó un aumento de 114 g en el peso fetal a las 40 semanas en el grupo suplementado, y una relación PC:PA más baja.
(Best et al., 2020)	Declaración de consenso	Mujeres embarazadas con gestaciones únicas.	La suplementación con omega-3 redujo el riesgo de PPT en un 35%, y el de PP en un 12%. También se asoció con un aumento promedio de 71 g en el peso al nacer, y los beneficios son más pronunciados en mujeres con niveles bajos de omega-3 al inicio.
(Monthé-Drèze et al., 2021)	ECA, doble ciego, controlado con placebo.	72 mujeres embarazadas con IMC $\geq 25$ , suplementadas desde la 10-16 semanas.	El grupo suplementado tuvo mayor masa magra neonatal (+218 g), mayor peso al nacer (+343 g) y mayor edad gestacional al parto (+1 semana). También se observó un aumento del z-score de peso para edad gestacional, sin cambios en la proporción de grasa corporal. Los efectos fueron más notorios en mujeres con alta relación n-6/n-3 y en neonatos masculinos.
(Chowdhury et al., 2022)	Revisión narrativa	Mujeres embarazadas sin distinción, la mayoría de estudios suplementaron entre las 16 y 28 semanas.	Los omega-3 se asociaron con: Aumento promedio de 4–4.5 días en la duración gestacional, la reducción del riesgo de PPT, aumento del peso fetal y reducción del riesgo de RCF, posible efecto protector contra la PE, beneficios potenciales en el neurodesarrollo fetal. Evidencia contradictoria sobre la depresión posparto. Los efectos positivos fueron más consistentes con dosis altas de DHA (600–1000 mg/día).
(Collins et al., 2019)	Revisión narrativa	Mujeres embarazadas sanas y con riesgo de parto pretérmino, y neonatos prematuros (<33 y <29 semanas).	La suplementación con DHA redujo el riesgo de PPT en hasta un 42% y de PP en 12%. También se asocia con mayor duración gestacional, mayor peso al nacer y reducción de complicaciones neonatales como displasia broncopulmonar. Los beneficios son más evidentes en mujeres con baja ingesta de DHA o antecedentes de PP. En neonatos prematuros, la nutrición rica en LCPUFA favorece el crecimiento y el desarrollo neurológico.



(Christifano, Gustafson, et al., 2022)	Análisis combinado	1145 mujeres embarazadas con gestaciones únicas, seguidas desde las semanas 12–20 hasta el parto.	El 52.8% de las mujeres que recibieron 800 o 1000 mg/día lograron el equilibrio DHA materno-neonatal (EQ), frente al 21.9% en el grupo de 200 mg/día. Se estimó que una exposición total de aproximadamente 650 mg/día de DHA es necesaria para lograr el EQ. El EQ se asoció con una mayor transferencia placentaria de DHA y posible mayor contenido de DHA en leche materna.
(Yelland et al., 2023)	Análisis exploratorio	5305 mujeres embarazadas con gestaciones únicas, reclutadas antes de las 20 semanas.	La suplementación redujo en un 70% el riesgo de PPT en mujeres con niveles bajos de omega-3 (<4.2%). Para PP, la reducción fue del 35% en multíparas y del 38% en mujeres que evitaron alcohol antes del embarazo. En mujeres con niveles óptimos de omega-3, la suplementación no fue beneficiosa y, en algunos casos, aumentó el riesgo.
(Abdelrahman et al., 2022)	Revisión sistemática y metaanálisis	Mujeres embarazadas (bajo y alto riesgo), con intervención iniciada en distintos trimestres.	La suplementación con omega-3 durante el embarazo redujo el riesgo de PE, de PP y PPT. Además, aumentó el peso al nacer en $\approx 49$ g y prolongó la duración gestacional en $\approx 1.35$ días. No hubo efectos significativos sobre hipertensión inducida por el embarazo, longitud neonatal, perímetro cefálico, cesárea, ni mortalidad neonatal.
(Christifano et al., 2023)	Análisis secundario	1310 mujeres embarazadas con gestaciones únicas, enroladas antes de las 20 semanas.	En mujeres con ingesta <150 mg/día de DHA, la suplementación alta (800/1000 mg/día) redujo la tasa de PPT y PP, comparado con 200 mg/día. En mujeres con ingesta $\geq 150$ mg/día, no hubo beneficio adicional con dosis altas. La encuesta DHA-FFQ mostró sensibilidad del 92% para detectar bajo consumo y se plantea como herramienta clínica viable para tamizaje.
(Christifano, Chollet-Hinton, et al., 2022)	Análisis secundario	300 mujeres sanas en gestaciones únicas, entre las semanas 32 y 36, suplementadas entre las 18-22 semanas.	Las mujeres que recibieron 800 mg/día de DHA presentaron menor frecuencia cardíaca, menor actividad simpática y mayor tono vagal. Estos cambios fisiológicos se relacionan con mejor control autonómico, lo cual podría tener implicaciones en la prevención de condiciones como preeclampsia o parto pretérmino en estudios futuros.
(Nevins et al., 2021)	Revisión sistemática	Mujeres embarazadas y lactantes de países con alto índice de desarrollo humano.	De los 8 estudios experimentales con suplementación durante el embarazo, 5 mostraron mejoras significativas (6%–11%) en desarrollo cognitivo infantil, especialmente en atención sostenida, memoria y razonamiento perceptivo. Sin embargo, todos los estudios también reportaron resultados no significativos. La evidencia fue insuficiente o inconsistente para otros dominios del neurodesarrollo (lenguaje, motricidad, TDAH, TEA).



(Savona-Ventura et al., 2024)	Declaración de posición	Mujeres en gestación única con baja ingesta de n-3, suplementadas <20 semanas.	La suplementación con omega-3 se asocia con una reducción del 11% en el riesgo de parto pretérmino y del 42% en parto pretérmino temprano. No se reportaron efectos adversos importantes.
(Bärebring et al., 2022)	Revisión sistemática y metaanálisis	9 ensayos clínicos aleatorizados (RCT) en diversos países.	Reducción del riesgo de asma/sibilancias en la infancia. Sin efecto claro en eccema, alergias alimentarias ni sensibilización.
Peñailillo et al., 2022	Revisión de ensayos clínicos randomizado	Mujeres embarazadas con o sin complicaciones, hasta junio 2020.	Evidencia mixta: algunos estudios muestran beneficios en duración del embarazo, reducción de PE y mejoría metabólica en diabetes gestacional; otros no. Resultados variables en depresión postparto.
Lyll et al., 2024	Estudio observacional prospectivo	> 70,000 mujeres del estudio Norwegian Mother and Child Cohort.	Consumo de pescado asociado con menor probabilidad de diagnóstico de autismo; los suplementos no mostraron beneficio y se asociaron a mayor puntuación de rasgos autistas.
Basak et al., 2020	Revisión narrativa	Mujeres embarazadas y sus hijos en estudios entre 2000 y 2020	Mayor duración gestacional, peso al nacer, mejor desarrollo visual y cognitivo infantil; mayor expresión de transportadores placentarios; posible reducción de preeclampsia.

Nota: PP: Parto Pretérmino; PPT: Parto Pretérmino temprano. RCF: Restricción del crecimiento fetal. AGA: Adecuado para la edad gestacional. PE: Preeclampsia. LCPUFA: Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga; n-3: Omega-3.

Las recomendaciones de la Agencia Nacional de Seguridad Sanitaria (ANSES), de acuerdo con la Sociedad Internacional para el Estudio de Ácidos Grasos y Lípidos (ISSFAL), y la Organización mundial de la salud (OMS) para el embarazo y lactancia, radican en 300 mg/día de DHA y 200 mg/día de EPA, provenientes de productos marinos preferentemente.(Di Costanzo et al., 2022; Martinat et al., 2021; Puca et al., 2021) La Asociación Mundial de Medicina Perinatal (WAPM), sitúa que el consumo materno de DHA no debe ser inferior a 200 mg/día.(Politano & López-Berroa, 2020) La ingesta diaria de los n-3 durante el período de gestación suelen estar por debajo de los 300 mg/día, al menos en países occidentales la ingesta regular llega a ser de tan sólo 15 mg/día.(Kar et al., 2016)



Uno de los hallazgos más consistentes es la reducción del riesgo de parto pretérmino (PP) o pretérmino temprano (PPT), sustentado por Collins CT et al. (2019) y estudios como el de Abdelrahman MA et al. (2023), que pueden tener relación con niveles bajos de PUFA n-3, específicamente DHA y EPA como lo describe von Schacky (2020). Esta evidencia se refuerza en las guías de Cetin et al. (2024), quienes recomiendan una dosis de 600–1000 mg/día desde antes de la semana 20 para reducir dicho riesgo. Estos autores también respaldan la utilidad de monitorizar el Índice Omega-3 como un biomarcador con alta fiabilidad para individualizar la suplementación, con un enfoque que favorece la identificación oportuna de riesgos, y la optimización de recursos disponibles, especialmente en contextos con acceso limitado a cuidados intensivos, como es el caso de muchos países en Latinoamérica, donde además el PP representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal.

En esa misma línea, esta suplementación parece tener mayor impacto en mujeres con bajo estado nutricional de omega-3 al comienzo de la gestación como se detalla en la Declaración de consenso de ISSFAL Statement No.7 (2022) y el estudio de Savona-Ventura et al. (2024), lo que enfatiza la necesidad de implementar estrategias de tamizaje nutricional individualizado. Así lo evidencian tanto el análisis de Wang et al. (2023), que muestra una mayor eficacia con dosis de 1000 mg/día, como el estudio exploratorio de Yelland et al. (2023), que sugiere que mujeres con niveles plasmáticos bajos (<4.2%) presentan reducciones de hasta el 70% en parto pretérmino temprano tras recibir omega-3. Estas conclusiones apoyan la implementación de pruebas bioquímicas o encuestas dietéticas simples, como el DHA-FFQ de Christifano et al. (2023), que permitan destinar regímenes hacia quienes realmente lo necesitan. Es importante considerar que desde el punto de vista nutricional, la hipótesis de que las fuentes naturales de omega-3 podrían hacer sinergia con los efectos observados con la suplementación farmacológica, se sustenta en estudios como el de Gualtieri et al. (2024) que mostró que la ingesta frecuente de pescado más una suplementación mínima de DHA se asoció a recién nacidos con mayor peso y talla, mientras que la suplementación aislada se asoció con nada más un incremento en la duración de la gestación. Por otro lado, el estudio de Lyall et al. (2024), reportó que el consumo de pescado resultó en menor probabilidad de diagnóstico de autismo frente a la suplementación que no tuvo beneficio.



Empero, Von Schacky, 2020 describe que cuando se detectan déficits, un aumento de manera selectiva del consumo de hasta 2,7 g/día en suplementos, controlado mediante el índice Omega-3 es más confiable y seguro que un aumento no selectivo de la ingesta con el potencial de alcanzar un índice Omega-3  $\geq 16\%$ , que de hecho se ha asociado con efectos adversos. A nivel clínico, esto sugiere que la intervención nutricional en las gestantes debe contemplar tanto la calidad de la dieta materna como el uso racional de suplementos.

El estudio de Sley et al. (2020) en concordancia con el de Jiang et al. (2023) validan el papel modulador de los PUFA n-3 sobre la inflamación, el transporte placentario, la metilación genética y el estrés oxidativo, entes involucrados en patologías como la preeclampsia (PE) y restricción del crecimiento fetal (RCF), al evidenciar reducciones significativas en biomarcadores de oxidación tras la suplementación. Asimismo, las modificaciones favorables en la composición corporal del recién nacido, la duración del embarazo y el neurodesarrollo observadas en estudios aleatorizados, respaldan su rol no solo preventivo sino también potenciador del desarrollo fetal. Trabajos como el de Abdelrahman MA et al. (2023) también exponen el efecto positivo de la suplementación con PUFA n-3 y la reducción del riesgo de PE. En adición, Christifano DN et al. (2022) pudo mostrar una relación entre la suplementación con DHA y una la modulación favorable del sistema nervioso autónomo materno, lo que clínicamente podría verse reflejado como una mayor capacidad adaptativa al estrés hemodinámico del embarazo, y aunque no se encuentra bien establecido podría desempeñar un rol de protección frente a complicaciones como la PE o el PP, que se encuentran relacionadas con disfunción del tono vascular y del eje neuroinmunológico.

En conformidad con Christifano DN et al. (2022), la suplementación y alcance de un estado de equilibrio materno-neonatal de DHA (EQ), supone una transferencia adecuada y segura de nutrientes en el conjunto, y una mejor nutrición fetal en términos de desarrollo cerebral/visual, con una una mayor reserva funcional para la madre en el periodo posparto.

Otro eje relevante corresponde a los efectos sobre el desarrollo fetal y crecimiento intrauterino. Vafai et al. (2023) mostró mejorías en las trayectorias de crecimiento fetal (peso, perímetro cefálico y abdominal), especialmente cuando la suplementación comienza en el primer trimestre.



Sugiriendo una influencia directa del DHA en la maduración neurológica y la simetría del crecimiento. Incluso en condiciones donde el riesgo aumenta de forma evidente e inminente como en el caso de aquellas gestantes con sobrepeso u obesidad, se muestran resultados positivos en la suplementación como lo describe Monthé-Drèze C. (2021), donde se muestran mejoras en los parámetros generales de crecimiento fetal y duración del embarazo. Otros trabajos como el de Grohmann et al. (2023) no evidencian diferencias significativas en los niveles de omega-3 en embarazos con RCF, pero sí en la reducción de los niveles de ciertos lípidos distintos al omega-3, lo que sugiere que el efecto de los lípidos sobre el crecimiento fetal podría depender de un perfil lipídico más amplio y no solo del DHA. Estudios como los de Chowdhury et al. (2020), Basak et al. (2020), y Nevins et al. (2021) documentaron mejoras en funciones neurológicas y visuales en recién nacidos de madres que recibieron DHA en el embarazo. Clínicamente, estas mejoras se tradujeron en mayor masa magra, mejor agudeza visual, y mayores puntajes cognitivos en etapas tempranas del desarrollo. Avalando la necesidad de garantizar una ingesta adecuada de n-3 en el tercer trimestre, donde se intensifican los procesos de sinaptogénesis y mielinización. Algunos estudios como el de Peñailillo et al. (2022) mostraron resultados mixtos, lo que indica que la eficacia clínica puede depender de factores como la duración de la intervención, la biodisponibilidad del suplemento y la adherencia materna.

El estudio de Bärebring et al. (2022) demostró un efecto protector sostenido sobre la función inmunológica, y respiratoria del neonato sustentado por el hallazgo de Collins CT et al. (2019). Respaldando la teoría de que el DHA podría modular el desarrollo del sistema inmune en una etapa clave de maduración fetal, que clínicamente, podría traducirse en una menor carga de enfermedades respiratorias crónicas en la infancia, menor uso de fármacos, así como en una mejor calidad de vida durante los primeros años, especialmente en poblaciones que se hallen predispuestas.

Sobre la depresión posparto, Peñailillo et al. (2022) y Chowdhury et al. (2020) muestran una relación entre niveles bajos de DHA y mayor riesgo de síntomas depresivos, esto postula a la suplementación como una herramienta preventiva de bajo riesgo, a pesar de que los datos clínicos aún no permiten formular recomendaciones firmes. Esta relación refuerza la importancia de realizar un seguimiento nutricional integral especialmente en mujeres con antecedentes de trastornos afectivos.



Los estudios revisados presentaron amplia variabilidad metodológica, tanto en diseño como en dosis, momento de inicio de la suplementación, tipo de compuesto (DHA solo o en combinación con EPA), forma farmacológica, y duración de la intervención. Esta heterogeneidad limita la capacidad para establecer protocolos clínicos estandarizados. Además, la falta de medición sistemática del índice omega-3 y el uso de escalas diferentes en la evaluación del neurodesarrollo comprometen el nivel de comparabilidad de los resultados. Estas limitaciones subrayan la necesidad de ensayos clínicos controlados, ensayos multicéntricos y adaptados a contextos regionales como el latinoamericano, donde el acceso a suplementos de calidad y la formación en nutrición prenatal son aún insuficientes.

En conjunto, los resultados analizados refuerzan la relevancia clínica de la suplementación con PUFA n-3 durante el embarazo como una herramienta costo-efectiva para mejorar desenlaces perinatales, especialmente en poblaciones con riesgo nutricional o acceso limitado a servicios de alta complejidad.

## **CONCLUSIONES**

La evidencia que ha sido reunida en esta revisión de 23 estudios de alto impacto confirma que una administración de 600 a 1000 mg/día de DHA+EPA durante el embarazo, especialmente en gestantes con Índice omega-3 < 4,2 %, es capaz de reducir de forma clínicamente significativa el parto pretérmino, la preeclampsia y otras complicaciones obstétricas, a la vez que muestra un mejor panorama para el producto, al repercutir positivamente sobre el peso neonatal, el desarrollo neurológico, visual y cardiovascular fetal. En este sentido, el Índice Omega-3 destaca como un biomarcador altamente fiable para individualizar las dosis y optimizar la eficacia dentro de la práctica clínica. La suplementación debe ser integrada de forma conjunta a un modelo de cuidado prenatal que también promueva hábitos alimentarios saludables como mayor consumo de productos ricos en omega-3 para magnificar los beneficios materno-fetales. Esta estrategia planteada como una dualidad resultaría costo-efectiva y especialmente oportuna en contextos latinoamericanos donde los recursos son limitados, como el ecuatoriano, donde la ingesta de pescado es heterogénea.

En conclusión, incorporar la evaluación bioquímica del índice omega-3 y ofrecer una suplementación personalizada, acompañada de educación nutricional, representa una intervención preventiva y terapéutica de alto impacto que debería ser adoptada en los sistemas de atención primaria como un estándar en la atención prenatal.



Se requiere de nuevos estudios, que al considerar factores bioquímicos y los hábitos dietéticos de las gestantes, fortalezcan la evidencia para la elaboración de guías clínicas acorde a la realidad sanitaria de cada población.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Abdelrahman, M. A., Osama, H., Saeed, H., Madney, Y. M., Harb, H. S., & Abdelrahim, M. E. A. (2022). Impact of n-3 polyunsaturated fatty acid intake in pregnancy on maternal health and birth outcomes: systematic review and meta-analysis from randomized controlled trails. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 307(1), 249–262. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06533-0>
- Bärebring, L., Nwaru, B. I., Lamberg-Allardt, C., Thorisdottir, B., Ramel, A., Söderlund, F., Arnesen, E. K., Dierkes, J., & Åkesson, A. (2022). Supplementation with long chain n-3 fatty acids during pregnancy, lactation, or infancy in relation to risk of asthma and atopic disease during childhood: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Food & Nutrition Research*, 66. <https://doi.org/10.29219/fnr.v66.8842>
- Best, K. P., Gomersall, J., & Makrides, M. (2020). Prenatal Nutritional Strategies to Reduce the Risk of Preterm Birth. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 76(Suppl. 3), 31–39. <https://doi.org/10.1159/000509901>
- Cetin, I., Carlson, S. E., Burden, C., da Fonseca, E. B., di Renzo, G. C., Hadjipanayis, A., Harris, W. S., Kumar, K. R., Olsen, S. F., Mader, S., McAuliffe, F. M., Muhlhausler, B., Oken, E., Poon, L. C., Poston, L., Ramakrishnan, U., Roehr, C. C., Savona-Ventura, C., Smuts, C. M., ... Koletzko, B. (2024). Omega-3 fatty acid supply in pregnancy for risk reduction of preterm and early preterm birth. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 6(2), 101251. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.101251>
- Chowdhury, M. H., Ghosh, S., Kabir, Md. R., Mamun, M. A. Al, & Islam, M. S. (2022). Effect of supplementary omega-3 fatty acids on pregnant women with complications and pregnancy outcomes: review from literature. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 35(13), 2564–2580. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1786522>



- Christifano, D. N., Chollet-Hinton, L., Mathis, N. B., Gajewski, B. J., Carlson, S. E., Colombo, J., & Gustafson, K. M. (2022). DHA Supplementation During Pregnancy Enhances Maternal Vagally Mediated Cardiac Autonomic Control in Humans. *The Journal of Nutrition*, 152(12), 2708–2715. <https://doi.org/10.1093/jn/nxac178>
- Christifano, D. N., Crawford, S. A., Lee, G., Brown, A. R., Camargo, J. T., Kerling, E. H., Gajewski, B. J., Valentine, C. J., Gustafson, K. M., DeFranco, E. A., & Carlson, S. E. (2023). Docosahexaenoic acid (DHA) intake estimated from a 7-question survey identifies pregnancies most likely to benefit from high-dose DHA supplementation. *Clinical Nutrition ESPEN*, 53, 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.12.004>
- Christifano, D. N., Gustafson, K. M., Carlson, S. E., Sultanna, N., Brown, A., Sands, S. A., Colombo, J., & Gajewski, B. J. (2022). Maternal Docosahexaenoic Acid Exposure Needed to Achieve Maternal–Newborn EQ. *Nutrients*, 14(16), 3300. <https://doi.org/10.3390/nu14163300>
- Collins, C. T., Gibson, R. A., McPhee, A. J., & Makrides, M. (2019). The role of long chain polyunsaturated fatty acids in perinatal nutrition. *Seminars in Perinatology*, 43(7), 151156. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.06.004>
- Di Costanzo, M., De Paulis, N., Capra, M. E., & Biasucci, G. (2022). Nutrition during Pregnancy and Lactation: Epigenetic Effects on Infants’ Immune System in Food Allergy. *Nutrients*, 14(9), 1766. <https://doi.org/10.3390/nu14091766>
- Feketea, G., Kostara, M., Bumbacea, R. S., Vassilopoulou, E., & Tsabouri, S. (2023). Vitamin D and Omega-3 (Fatty Acid) Supplementation in Pregnancy for the Primary Prevention of Food Allergy in Children-Literature Review. *Children*, 10(3), 468. <https://doi.org/10.3390/children10030468>
- Gellert, S., Schuchardt, J. P., & Hahn, A. (2016). Higher omega-3 index and DHA status in pregnant women compared to lactating women – Results from a German nation-wide cross-sectional study. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 109, 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2016.04.002>
- Grohmann, R. M., Marçal, V. M. G., Corazza, I. C., Peixoto, A. B., Júnior, E. A., & Nardoza, L. M. M. (2023). Maternal Blood Fatty Acid Levels in Fetal Growth Restriction. *Revista Brasileira de*



Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics, 45(03), 127–133.

<https://doi.org/10.1055/s-0043-1768455>

Gualtieri, P., Frank, G., Cianci, R., Dominici, F., Mappa, I., Rizzo, G., De Santis, G. Lou, Bigioni, G., & Di Renzo, L. (2024). Fish Consumption and DHA Supplementation during Pregnancy: Study of Gestational and Neonatal Outcomes. *Nutrients*, 16(18), 3051.

<https://doi.org/10.3390/nu16183051>

Jiang, Y., Chen, Y., Wei, L., Zhang, H., Zhang, J., Zhou, X., Zhu, S., Du, Y., Su, R., Fang, C., Ding, W., & Feng, L. (2023). DHA supplementation and pregnancy complications. *Journal of Translational Medicine*, 21(1), 394. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04239-8>

Kar, S., Wong, M., Rogozinska, E., & Thangaratinam, S. (2016). Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 198, 40–46.

<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.11.033>

Marshall, N. E., Abrams, B., Barbour, L. A., Catalano, P., Christian, P., Friedman, J. E., Hay, W. W., Hernandez, T. L., Krebs, N. F., Oken, E., Purnell, J. Q., Roberts, J. M., Soltani, H., Wallace, J., & Thornburg, K. L. (2022). The importance of nutrition in pregnancy and lactation: lifelong consequences. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(5), 607–632.

<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.12.035>

Martinat, M., Rossitto, M., Di Miceli, M., & Layé, S. (2021). Perinatal Dietary Polyunsaturated Fatty Acids in Brain Development, Role in Neurodevelopmental Disorders. *Nutrients*, 13(4), 1185.

<https://doi.org/10.3390/nu13041185>

Monthé-Drèze, C., Sen, S., Hauguel-de Mouzon, S., & Catalano, P. M. (2021). Effect of Omega-3 Supplementation in Pregnant Women with Obesity on Newborn Body Composition, Growth and Length of Gestation: A Randomized Controlled Pilot Study. *Nutrients*, 13(2), 578.

<https://doi.org/10.3390/nu13020578>

Nevins, J. E. H., Donovan, S. M., Snetselaar, L., Dewey, K. G., Novotny, R., Stang, J., Taveras, E. M., Kleinman, R. E., Bailey, R. L., Raghavan, R., Scinto-Madonich, S. R., Venkatramanan, S., Butera, G., Terry, N., Altman, J., Adler, M., Obbagy, J. E., Stoody, E. E., & de Jesus, J. (2021).



- Omega-3 Fatty Acid Dietary Supplements Consumed During Pregnancy and Lactation and Child Neurodevelopment: A Systematic Review. *The Journal of Nutrition*, 151(11), 3483–3494. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab238>
- Politano, C. A., & López-Berroa, J. (2020). Omega-3 Fatty Acids and Fecundation, Pregnancy and Breastfeeding. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics*, 42(03), 160–164. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708090>
- Puca, D., Estay, P., Valenzuela, C., & Muñoz, Y. (2021). Effect of omega-3 supplementation during pregnancy and lactation on the fatty acid composition of breast milk in the first months of life: a narrative review. *Nutrición Hospitalaria*. <https://doi.org/10.20960/nh.03486>
- Savona-Ventura, C., Mahmood, T., Mukhopadhyay, S., & Louwen, F. (2024). Omega-3 fatty acid supply in pregnancy for risk reduction of preterm and early preterm birth: A position statement by the European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 295, 124–125. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.02.009>
- Shahidi, F., & Ambigaipalan, P. (2018). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annual Review of Food Science and Technology*, 9(1), 345–381. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-111317-095850>
- Sley, E. G., Rosen, E. M., van 't Erve, T. J., Sathyanarayana, S., Barrett, E. S., Nguyen, R. H. N., Bush, N. R., Milne, G. L., Swan, S. H., & Ferguson, K. K. (2020). Omega-3 fatty acid supplement use and oxidative stress levels in pregnancy. *PLOS ONE*, 15(10), e0240244. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240244>
- Vafai, Y., Yeung, E., Roy, A., He, D., Li, M., Hinkle, S. N., Grobman, W. A., Newman, R., Gleason, J. L., Tekola-Ayele, F., Zhang, C., & Grantz, K. L. (2023). The association between first-trimester omega-3 fatty acid supplementation and fetal growth trajectories. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 228(2), 224.e1-224.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.08.007>
- von Schacky, C. (2020). Omega-3 Fatty Acids in Pregnancy—The Case for a Target Omega-3 Index. *Nutrients*, 12(4), 898. <https://doi.org/10.3390/nu12040898>



- Wang, Y., Gajewski, B. J., Valentine, C. J., Crawford, S. A., Brown, A. R., Mudaranthakam, D. P., Camargo, J. T., & Carlson, S. E. (2023). DHA, nutrient intake, and maternal characteristics as predictors of pregnancy outcomes in a randomised clinical trial of DHA supplementation. *Clinical Nutrition*, 42(11), 2229–2240. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.09.005>
- Yelland, L. N., Sullivan, T. R., Gibson, R. A., Simmonds, L. A., Thakkar, S. K., Huang, F., Devaraj, S., Best, K. P., Zolezzi, I. S., & Makrides, M. (2023). Identifying women who may benefit from higher dose omega-3 supplementation during pregnancy to reduce their risk of prematurity: exploratory analyses from the ORIP trial. *BMJ Open*, 13(4), e070220. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-070220>

