



Revisión

Efecto de la suplementación con omega-3 durante la gestación y la lactancia sobre la composición de ácidos grasos de la leche materna en los primeros meses de vida: una revisión narrativa

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

Daniza Puca, Pamela Estay, Carina Valenzuela, Yasna Muñoz

Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile

Resumen

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 son esenciales, por lo que deben aportarse a través de la dieta al ser su síntesis biológica limitada; por ello es imprescindible administrarlos para lograr cubrir los requerimientos durante los estadios fisiológicos como el embarazo y la lactancia. Se realizó una revisión narrativa de los efectos de la suplementación de omega-3 durante los periodos de embarazo y lactancia en la composición de ácidos grasos de la leche materna en los primeros meses de vida. En ella se analizaron siete estudios clínicos aleatorizados, de los que se obtuvo un aumento significativo de las concentraciones de ácido docosahexaenoico (DHA) en la leche materna (LM) después de la suplementación, en comparación con los grupos de control. Un estudio evaluó la dosis necesaria para alcanzar un 8 % de DHA en los eritrocitos y un 1 % de DHA en la LM, alcanzándose estos niveles con una suplementación cercana a 1 g de ácido docosahexaenoico + ácido eicosapentaenoico (EPA). Finalmente, se encontró un ensayo que utilizó la suplementación con pequeños aportes de lípidos (0,59 g de ácido α -linolénico (ALA)), sin generar cambios significativos en la composición de DHA de la LM pero sí en el contenido de ALA. Por lo tanto, se infiere que la suplementación con omega-3 modifica de forma beneficiosa los niveles de DHA y EPA en la composición de la LM en las mujeres embarazadas y durante la etapa de lactancia, aunque son necesarios más estudios para identificar las dosis, los tiempos, los efectos beneficiosos sobre el desarrollo y las formas de entrega más eficientes de la suplementación con omega-3.

Palabras clave:

Leche humana.
Lactancia.
Omega-3. Ácido docosahexaenoico (DHA).
Suplementación.
Embarazadas.

Abstract

Omega-3 long-chain, polyunsaturated fatty acids are essential, so they must be provided through the diet, as their biological synthesis is limited, making it essential to meet their requirements during physiological stages such as pregnancy and lactation. A narrative review was conducted on the effects of omega-3 supplementation during pregnancy and lactation on the fatty acid composition of breast milk in the first months of life. Seven randomized clinical studies were analyzed, showing a significant increase in docosahexaenoic acid (DHA) concentration in breast milk (BM) post-supplementation, compared to control groups. One study evaluated the dose needed to achieve 8 % DHA in erythrocytes and 1 % DHA in BM, reaching these levels with a supplementation close to 1 g of docosahexaenoic acid + eicosapentaenoic acid (EPA). Finally, a trial was found that used supplementation with small lipid contributions (0,59 g α -linolenic acid (ALA)), without generating significant changes in the DHA composition of LM, but in the ALA content. Therefore, it is inferred that omega-3 supplementation beneficially modifies DHA and EPA levels in the composition of BM in pregnant women and during the lactation stage, although further studies are needed to identify doses, times, beneficial effects on development, and more efficient forms of delivery of omega-3 supplementation.

Keywords:

Human milk. Breast milk. Omega-3. Docosahexaenoic acid (DHA).
Supplementation.
Pregnancy.

Recibido: 22/12/2020 • Aceptado: 17/05/2021

Financiación: este trabajo fue apoyado por la Escuela de Nutrición y Dietética de la Universidad de Valparaíso.

Conflictos de interés: los autores declaran que no hay conflictos de intereses en relación con la preparación de este documento.

Puca D, Estay P, Valenzuela C, Muñoz Y. Efecto de la suplementación con omega-3 durante la gestación y la lactancia sobre la composición de ácidos grasos de la leche materna en los primeros meses de vida: una revisión narrativa. *Nutr Hosp* 2021;38(4):848-856

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03486>

Correspondencia:

Yasna Muñoz. Escuela de Nutrición y Dietética.
Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile
e-mail: yasna.munoz@uv.cl

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el aumento de la tasa de lactancia materna exclusiva (LME) durante los primeros seis meses de vida se ha considerado como una de las metas nutricionales del año 2025, debido al impacto que esta tiene sobre el desarrollo y la protección del lactante (1). A nivel global, solo el 42 % de los menores de seis meses reciben LME (2); sin embargo, en Chile, la prevalencia de la lactancia materna es de un 57 % (3). Una correcta alimentación durante el embarazo resulta muy importante para cubrir las necesidades nutricionales de la madre y el crecimiento del feto, y para sustentar el periodo de lactancia. Entre los beneficios de la lactancia se describen mejores rendimientos intelectuales, conductuales y sensoriales en la descendencia (4,5), además de reducirse el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles durante la adultez (6,7).

La composición de la leche materna (LM) resulta perfecta para las necesidades de los recién nacidos (RN) a término, proporcionando los nutrientes necesarios (8-10). Sus características, adaptables a los requerimientos a lo largo del tiempo, la convierten en un fluido vivo y cambiante, con una variación intra/inter-individual mediada por factores como: el estado nutricional de la madre, la duración del embarazo, la dieta, la prolongación de la lactancia, la edad y los factores emotivos, entre otros, alcanzando un coeficiente de variación de hasta un 31 % en algunos nutrientes (10). En la composición de la leche materna destaca el aporte de grasas, que alcanza un 50 % de las calorías (5,8,10). Los lípidos se consideran componentes variables, siendo su distribución sensible a la dieta y al estado nutricional de la madre (11).

Sobre la base de lo mencionado anteriormente, los lípidos se encuentran entre los componentes de mayor interés en el periodo de gestación y de lactancia, en especial por su contenido en ácidos grasos poliinsaturados (AGPI): ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido araquidónico (ARA). Se ha evidenciado que el DHA es fundamental para el desarrollo cerebral, sistema visual y cognitivo del RN y el lactante. Su participación, junto con el ácido araquidónico, en la conformación de los fosfolípidos entrega características de mayor fluidez a las membranas y se ha propuesto que a nivel cerebral afectaría positivamente a la neurogénesis y al desarrollo de las dendritas y las sinapsis neuronales (12-15). En relación con el ARA, se ha descrito como el mayor componente estructural del sistema nervioso central, esencial para el correcto desarrollo de todas las membranas internas celulares de los órganos, la división y señalización celulares, el metabolismo óseo, la regulación cardíaca y aspectos específicos de la inmunidad (16). En cuanto a las proporciones reportadas, el DHA se encuentra mayoritariamente presente en el cerebro y la retina, constituyendo cerca de un 90 % de los AGPI w-3, el 10-20 % de los lípidos totales a nivel cerebral (10,17,18), un 30 % de los ácidos grasos totales en la retina y el 60 % en las células fotorreceptoras de la retina (conos y bastoncitos), lo que permitiría un adecuado desarrollo visual (6,15,19). El ARA constituye alrededor del 10 al 12 % de los ácidos grasos totales presentes en el tejido del sistema nervioso

central (corteza cerebral y retina) y forma parte de la mayoría de las células de los órganos corporales (16).

Los AGPI de cadena larga (AGPICL), el ácido linoleico (LA) y el ácido α -linoléico (ALA), son esenciales debido a que deben obtenerse mediante la dieta, puesto que el cuerpo es incapaz de sintetizarlos (14). El EPA y el DHA son sintetizados por el organismo mediante procesos de elongación y desaturación del ácido graso esencial α -linoléico (ALA), y su proporción depende netamente de la tasa de conversión de ALA/EPA y ALA/DHA. En las mujeres jóvenes y fértiles, numerosos estudios han permitido estimar una tasa de conversión de ALA/DHA cercana al 9 % asociada al efecto de la hormona sexual femenina, el estrógeno, que estimularía la conversión de ácidos grasos esenciales en sus metabolitos de cadena larga (20-22). Estudios realizados en ratones han demostrado que un alto consumo de ácidos grasos saturados podría disminuir la expresión de todas las desaturasas y elongasas, disminuyendo la síntesis de AGPICL w-3 (22). Cabe mencionar que también existiría una limitación de la biosíntesis en caso de un alto consumo de AG w-6 (LA), ya que los ácidos w-3 y w-6 compiten por las mismas enzimas en sus respectivas vías de síntesis, resultando en impedimentos para el metabolismo de los AGPICL w-3 (22,23). Dada la baja tasa de bioconversión de ALA en DHA, y que esta podría verse afectada por otros componentes de la alimentación, ambos deben aportarse a través de la dieta, teniendo presente que su concentración en la LM no es constante y varía según la ingesta materna (10,13,17,24).

En cuanto al ácido araquidónico, este se sintetiza a partir de LA y utiliza las mismas vías de síntesis que el EPA y el DHA. Basado en los resultados de 65 estudios, con una población total de 2474 mujeres a lo largo del mundo, se ha concluido que la cantidad de ARA presente en la leche materna es mucho más estable comparada con los valores presentados de DHA, con una media (por peso) del $0,47 \% \pm 0,13 \%$ (rango entre el 0,24 % y el 1 %). Esto es biológicamente importante debido a que un aporte constante de ARA durante este periodo crítico (del nacimiento hasta los 2 años) permite un correcto crecimiento y desarrollo cerebral (16).

La ingesta recomendada para el periodo de embarazo y de lactancia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) es de 300 mg/d de DHA y 200 mg/d de EPA (25). En Chile, la ingesta de alimentos de origen marino ricos en omega-3, como los pescados grasos azules (atún, sardina, jurel, salmón), mariscos y algas, es baja, aportando 50 mg/día de DHA en población general, muy por debajo de la recomendación internacional de entre 200 y 500 mg/d (26). En virtud de la información expuesta, y basándonos en los datos de consumo de productos marinos ricos en omega-3 en nuestra población, se considera que la suplementación con AGPICL w-3 es fundamental para cubrir los requerimientos durante el periodo de embarazo y lactancia, dados los múltiples beneficios que aporta al desarrollo cerebral y visual, y que comienzan desde el útero y se extienden durante los primeros años de vida.

En síntesis, el objetivo de esta revisión narrativa es evaluar la evidencia del efecto de la suplementación de ácidos grasos ome-

ga-3 de cadena larga durante la gestación y la lactancia sobre la composición de ácidos grasos de la leche materna durante los primeros meses de vida, con el fin de entregar información que sirva a los profesionales de la salud en relación a la importancia de un adecuado aporte de estos AGPICL w-3 durante estos periodos. Queda pendiente como objetivo de salud pública buscar alternativas eficaces para lograr cubrir los requerimientos de w-3 mediante la dieta.

METODOLOGÍA

La búsqueda se realizó en las bases de datos Web of Science (WOS), ScienceDirect y EBSCO. Los términos utilizados para la búsqueda fueron ("*Human milk*" OR "*breast milk*") AND (*dha* OR "*omega-3*" OR "*docosahexaenoic acid*") AND (*supplementation* OR *intake*) AND *pregnancy*. Los filtros usados fueron los siguientes:

- Base de datos 1 WOS: año 2010-2020, "*Articles*".
- Base de datos 2 ScienceDirect: año 2010-2020, "*Research Articles*".
- Base de datos 3 EBSCO: 2010-2019, "*Humano*", "*Adaptive Clinical Trial*", "*Case Reports*", "*Case Study*", "*Clinical Study*", "*Clinical Trial*", "*Journal Article*", "*Randomized Controlled Trial*" y eliminación de duplicados automático.

Se revisaron todas las publicaciones desde el año 2010 hasta el 2020. Se analizaron los artículos que estaban escritos en inglés y en español o traducidos a dichas lenguas. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados.

Criterios de inclusión: mujeres de entre 18 y 45 años, sin enfermedades crónicas no transmisibles (diabetes de tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemias, obesidad), con índice de masa corporal (IMC) menor de 30 kg/m², con embarazo a término, suplementadas con omega-3 como parte de la intervención durante el embarazo y la lactancia.

Criterios de exclusión: mujeres menores de 18 o mayores de 45 años, con enfermedades crónicas no transmisibles, con IMC mayor de 30 kg/m², con embarazo pretérmino, sin suplementación durante el embarazo y/o la lactancia.

Se obtuvieron un total de 498 registros únicos a partir de la búsqueda sistemática de la literatura. Tras examinar los títulos y resúmenes, quedaron 33 registros relevantes. Después de la revisión del texto completo, se incluyeron 7 artículos.

Los estudios encontrados en la revisión se evaluaron a través del cuestionario Consort (27), donde se analizaron 6 dominios con 37 ítems, considerando una puntuación de calidad ≥ 20 puntos.

COMPOSICIÓN DE ÁCIDOS GRASOS DE LA LECHE HUMANA

En los análisis realizados se encontraron las siguientes características en cada uno de los estudios (Tabla I).

Se analizaron un total de 7 estudios. Bortolozzo, Much, Chase, Hurtado, Warsted y Stoutjesdijk (28-33) entregaron suplementación

de DHA/EPA o solo DHA durante los periodos de gestación y lactancia utilizando distintos tipos de suplementos y dosis. En los estudios mencionados, todos obtuvieron resultados positivos en términos de aumento de la concentración de DHA en la leche materna en comparación con los grupos de control, en todas las muestras evaluadas. El estudio de Oaks (34), realizado en Ghana, entregó suplementación basada en ALA y LA, que no produjo cambios en la concentración de DHA de la leche materna de las madres suplementadas, pero sí variaciones significativas del contenido de ALA.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizó el efecto de la suplementación con omega-3 en la leche materna durante los periodos de embarazo y lactancia. En la revisión realizada, cinco de los siete estudios obtuvieron como resultado un aumento significativo de las concentraciones de DHA (28,30) y EPA (29,31,32) en la leche materna tras la suplementación durante ambos periodos. En cuanto al ARA, los estudios que presentaron información relacionada con este AGPICL w-6 (28,29,31,33) no mostraron una variación significativa entre los valores presentados en las muestras suplementadas frente a las muestras de control, a excepción del estudio de Hurtado y cols., donde se presentó una variación significativa del contenido de ARA en la LM al segundo mes posparto. En relación a esto, algunos estudios previos al año 2010 han analizado los efectos de la suplementación con AGPICL w-3 durante los periodos de embarazo y lactancia. Boris y cols. realizaron un estudio controlado y aleatorizado con una muestra de 36 embarazadas danesas que recibieron suplementación con EPA y DHA (1,3 g de EPA y 0,9 g de DHA), y observaron que quienes recibían suplementos de aceite de pescado presentaban mayores concentraciones de DHA en la LM a los 4, 16 y 30 días posparto comparadas con el grupo de control y con quienes fueron suplementadas solo durante el periodo de gestación. No encontraron efectos sobre los niveles de ARA de la LM (35). Helland y cols. realizaron un estudio aleatorio y doble ciego donde participaron 341 embarazadas noruegas que fueron suplementadas con aceite de bacalao (1183 mg de DHA + 803 mg de EPA) o con aceite de maíz, en el grupo control. Se encontró un aumento significativo del DHA en la LM entre el primer y el tercer mes posparto, y se redujo el ARA y el ácido docosapentaenoico (DPA) w-3 en las mujeres suplementadas en comparación al grupo control. Los autores refieren no saber si la cantidad del suplemento de DHA + EPA influyó en la disminución del ARA en la leche materna o si el aceite de maíz incrementó la cantidad de ARA en la LM del grupo de control (36). Asimismo, Bergmann y cols. y van Goor y cols. obtuvieron mayores concentraciones de EPA y DHA en la LM a las 2 semanas (37) y 3 meses posparto, en comparación con los grupos de control (37,38). En el caso del estudio de van Goor se entregaron 3 tipos de suplementos: 220 mg de DHA + 220 mg de AA; 200 mg de DHA + aceite de soya, y un placebo de 2 cápsulas de aceite de soya. La suplementación con DHA + AA aumentó los niveles de ARA a las 2 y 12 semanas posparto.

Tabla I. Resumen de los estudios analizados

Referencia	Localidad	Años de estudio	Duración	Muestra	Intervención	Resultados
Bortolozzo et al. (2013) (28)	Paraná, Brasil	2007-2008	Último trimestre de embarazo y primeros 3 meses posparto	80 mujeres embarazadas. Suplementadas (n = 40) Control (n = 40)	Aceite de pescado: 315 mg/d de DHA + 80 mg/d de EPA. Maicena	↑ significativo de DHA en la leche materna de 30 y 60 días posparto (p < 0,05)
Much et al. (2013) (29)	Alemania	2006	15 s.g. a 4º mes posparto	208 mujeres embarazadas. Suplementadas (n = 104) Control (n = 104)	1200 mg/d de w-3 (1020 mg de DHA + 180 mg de EPA + 9 mg de vit. E) + intervención dietaria con 90 mg/d de ARA. Dieta sana acorde con Alemania	↑ significativo de EPA y DHA en la leche materna a las 6 y 16 semanas posparto (p < 0,001)
Chase et al. (2014) (30)	EUA	2006	Último trimestre de embarazo y primeros meses de lactancia	37 mujeres embarazadas. DHA (n = 21) Control (n = 16)	DHA: 800 mg/d de aceite de maíz/soya: 800 mg/d	↑ niveles de DHA en la leche materna de muestra posparto (p = 0,008)
Hurtado et al. (2015) (31)	Granada, España	06-2009/08-2010	28 s.g. a 4º mes posparto	110 mujeres embarazadas. Aceite de pescado (n = 56) Control (n = 54)	Aceite de pescado (FO): 400 ml/d de bebida láctea (320 mg des DHA + 72 mg de EPA) Control: 400 ml/d de bebida láctea	↑ significativo de EPA y DHA en todas las muestras de leche materna (parto, 1, 2 y 4 meses posparto) (p < 0,05)
Warstedt et al. (2016) (32)	Suecia	2003	25 s.g. a 3 meses posparto	145 mujeres embarazadas. Suplementadas (n = 70) Control (n = 75)	9 cápsulas/día de w-3: 1,6 g/d de EPA + 1,1 g/d de DHA) 9 cápsulas/día de aceite de soya: 2,5 g/d de LA y 0,28 g/d de ELA	↑ significativo de EPA y DHA en las muestras de leche materna (calostro, 1 y 3 meses) (p < 0,001)
Stoutjesdijk et al. (2017) (33)	Groninga, Países Bajos	01-12-2014/31-12-2015	20 s.g y 4 semanas posparto	36 mujeres embarazadas. A (n = 9); B (n = 9); C (n = 11); D (n = 7)	A: 225 + 90 mg/d de DHA + EPA y 10 µg de vit. D B: 450 + 180 mg/d de DHA + EPA y 35 µg de vit. D C: 675 + 270 mg/d de DHA + EPA y 60 µg de vit. D D: 900 + 360 mg/d de DHA + EPA y 85 µg de vit. D	La dosis necesaria para alcanzar un 1 % de DHA + EPA en la leche materna a las 4 semanas posparto es de 952 mg/d
Oaks, et al (2017) (34)	Ghana	2011	16-17 s.g. y 6 meses posparto	303 mujeres embarazadas. IFA (n = 102); MMN (n = 100); SQ-LNS (n = 101)	IFA: ácido fólico + hierro MMN: 18 vitaminas y minerales SQ-LNS: 22 vitaminas y minerales + 0,59 g de ALA y 4,59 g de LA	↑ significativo de ALA en la leche materna de SQ-LNS (p = 0,02). Sin diferencias significativas en DHA

s.g.: semanas de gestación; DHA: ácido docosahexaenoico; w-3: omega-3; LA: ácido linoleico; vit: vitamina; EPA: ácido eicosapentaenoico; IFA: hierro y ácido fólico; SQ-LNS: suplementos nutricionales basados en pequeñas cantidades de lípidos + 22 vitaminas y minerales (0,59 g de ALA + 4,59 g de LA); MMN: múltiples micronutrientes (18 vitaminas y minerales); ALA: ácido alfa-linolénico.

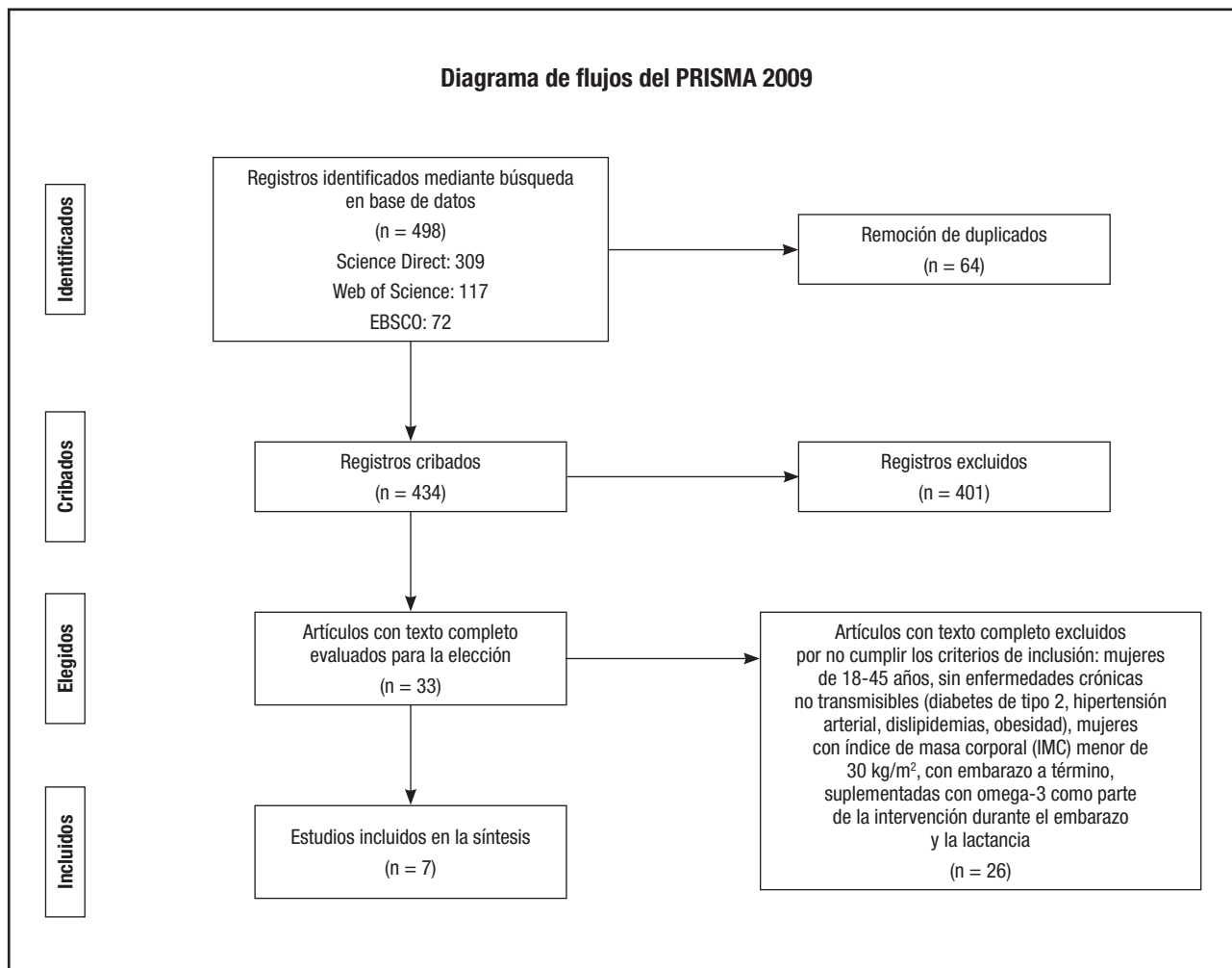


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.

También se observó que el suplemento de DHA + aceite de soya tendía a disminuir el AA de la LM. En relación con la modificación del contenido de AA de la leche materna, este podría estar relacionado con el tipo de suplemento utilizado y la relación EPA/DHA entregada, ya que se ha evidenciado que los AGPICL como el EPA y el DHA podrían competir con el ARA en su incorporación a la leche materna y causar su disminución (39,40). Esta disminución se observó en múltiples estudios donde se entregaron suplementos con una proporción de EPA:DHA de 3:2 o mayor, situación que no se presentó cuando se entregaron suplementos con menor relación (39), como los analizados en la presente revisión (1:1 a 1:10) (a excepción de Warstedt), es importante recalcar que no se han observado efectos adversos por suplementación de omega 3 en terminos de disminución de araquidónico. Debido a que la LM es la única fuente de este AGPICL w-6 en el menor de 6 meses, es necesario considerar la relación de EPA/DHA de los suplementos (16). Cinco de los 7 estudios analizados usaron suplementos con aporte de DHA + EPA; solo Chase y cols. entregaron suplementos

con aporte de DHA (800 mg), pero no presentaron datos sobre el ARA en la LM.

El estudio de Oaks y cols. mostraba los resultados de dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados, realizados en localidades de Ghana y Malawi. Dado que la muestra perteneciente a Malawi no cumplía con los criterios de inclusión de nuestra revisión, solo se analizó la muestra perteneciente a Ghana. En este ensayo, los resultados arrojaron cambios en la composición de la leche materna tras la suplementación de SQ-LNS (suplementos nutricionales basados en pequeñas cantidades de lípidos), aumentando significativamente la concentración de ALA, sin cambios en la de DHA. Resultados similares se comunicaron en el estudio de François y cols., donde se suplementó a mujeres en periodo de lactancia con aceite de linaza (10,7 g de ALA durante un mes) (41). Mazurier y cols. suplementaron con ALA a mujeres en periodo de lactancia durante 15 días, no obteniendo cambios significativos en las concentraciones de DHA de la leche materna en comparación con el grupo de

control (42). Un estudio realizado por Valenzuela y cols. en Chile evaluó la ingesta de 16 ml de aceite de chía (10,1 g de ALA) en 19 mujeres durante el periodo de embarazo y de lactancia, obteniendo un aumento significativo en la concentración de DHA durante los primeros tres meses de lactancia, comparado con el grupo de control (43). Las discrepancias entre los resultados de los estudios presentados podrían deberse a las distintas dosis entregadas de ALA (Oaks: 0,59 g; Valenzuela: 10,1 g). Además, la diferencia entre los estudios de François/Mazurier y Valenzuela radica en los periodos de suplementación: lactancia frente a embarazo + lactancia, lo que podría influir en los resultados encontrados. En este contexto, para que exista un cambio en la composición de la leche materna debe generarse un aumento de la concentración de DHA en la sangre de la madre. A diferencia de lo que ocurre al administrar suplementos basados en el DHA, los suplementos que aportan AGPI w-3 mediante ALA podrían no tener los mismos efectos en la composición de la leche materna, puesto que la tasa de conversión del ALA para la producción de DHA es cercana al 9 %, y esta podría verse afectada por otros factores relacionados con la composición de la dieta (20-22). Además, se ha observado que la mayoría del ALA ingerido se oxida para producir energía o para generar compuestos intermediarios de la biosíntesis de AG saturados y monoinsaturados, así como de colesterol (44), por lo que la evidencia sugiere que no es recomendable utilizar suplementos basados en el ALA. En cuanto al estudio realizado por Stoutjesdijk y cols., donde el objetivo era obtener la dosis necesaria para alcanzar una concentración del 8 % de DHA en los eritrocitos y del 1 % de DHA en la LM, se pudieron observar cambios en la composición de la LM, en relación al contenido de DHA, en todas las muestras estudiadas. No se presentaron efectos adversos relacionados con la cantidad de ARA en la LM, y el rango de EPA/ARA se mantuvo dentro de los parámetros fisiológicos aun en la muestra con suplementación cercana a 1 g de DHA + EPA. Cabe destacar que la muestra estudiada fue de un total de 36 mujeres, entre las que solo 7 recibieron las dosis más altas de suplementación, por lo que la muestra no es representativa de la población general. En Chile, la recomendación del DHA durante el periodo de embarazo bordea los 366 mg/d de DHA + EPA, considerando el aporte de 3 porciones diarias de leche Purita Mamá (60 mg de DHA + 19 mg de EPA en 200 ml) (45) y 2 porciones de pescado semanal (450 mg/150 g de DHA + EPA) (46). Esto abre incógnitas acerca de las recomendaciones mundiales de DHA durante las etapas del embarazo y la lactancia, y se infiere que podrían ser inferiores a los valores obtenidos en este estudio (1000 mg/d de DHA + EPA vs. 300 mg/d de DHA + EPA) y que buscan asemejarse a los presentados por las poblaciones con un alto consumo de productos marinos.

En base a los estudios revisados, podemos concluir que la suplementación con omega-3, en forma de DHA o DHA + EPA, en proporciones adecuadas, produce un beneficio sobre la composición de ácidos grasos de la LM sin disminuir los niveles de ARA. Estos resultados establecen una relación entre la exposición a la suplementación con omega-3 y el contenido

de DHA en la leche humana. Es necesario analizar una mayor cantidad de estudios donde se utilicen suplementos con alto contenido de ALA, poniendo el énfasis en las dosis de ALA entregadas, los periodos de suplementación y los cambios producidos en la LM, con el fin de evaluar una posible fuente futura de suplementación de AGPI w-3 de origen vegetal y a menor costo.

Durante los primeros 1000 días, que contemplan la gestación y los primeros dos años de vida, el desarrollo cerebral y visual está en su máxima expresión. El cerebro aumenta 4-5 veces su peso, alcanzando un 90 % de su peso total a los 3 años de vida (15,47). El DHA y el ARA son importantes componentes estructurales de las membranas celulares del sistema nervioso central (48). La transferencia de DHA al cerebro depende de la cantidad de ácidos grasos disponibles en la sangre fetal, que es altamente dependiente de la ingesta materna y el traspaso placentario, y posteriormente de la transferencia a través de la LM o una fórmula láctea. El DHA cumple sus funciones a nivel cerebral formando parte de los glicerofosfolípidos de las membranas celulares, siendo la fosfatidilserina (FS), la fosfatidiletanolamina (FE) y la fosfatidilcolina (FC) los compuestos más representativos. Esta alta concentración de DHA en los fosfolípidos (FL) de las membranas nerviosas les otorga condiciones especiales de fluidez que explican el control o la modulación que ejerce el DHA en el funcionamiento de las enzimas ancladas a la membrana, el número y la afinidad de los receptores, el transporte de los metabolitos (canales iónicos) o la transducción de señales, entre las que se encuentra la transmisión del impulso nervioso. Así mismo, el DHA se ha relacionado con la plasticidad cerebral, el crecimiento y la diferenciación de las neuritas, la supervivencia neuronal, la neurogénesis y la sinaptogénesis (48,49). Los efectos benéficos del DHA a nivel visual están relacionados con su incorporación a los bastones de la retina. Se ha descrito que beneficia la velocidad de activación de la rodopsina, jugando un papel fundamental en la transducción de las señales lumínicas y estando así directamente implicado en el desarrollo y la función visual, sobre todo en condiciones de baja iluminación (47). Por esto, el DHA se considera esencial para el correcto desarrollo de la retina, la visión y las funciones cognitivas, atribuyéndose efectos beneficiosos sobre múltiples indicadores, como un mejor desarrollo mental y psicomotor, capacidad de atención y rendimiento en tareas de resolución de problemas (50). Aún no se genera un consenso sobre los beneficios del DHA en la unidad madre-hijo y múltiples estudios presentan resultados contradictorios. Braarud y cols. (2018) analizaron la relación durante el embarazo entre el DHA materno y el del niño, y su asociación a las habilidades de resolución de problemas a los 6 y 12 meses posparto, obteniendo una relación positiva entre el DHA de los niños a los 3 meses y sus habilidades de resolución de problemas a los 12 meses. Además, el DHA materno durante el embarazo tuvo una fuerte asociación con las mejores habilidades de los niños a los 12 meses, lo que acentúa la importancia del DHA durante el desarrollo cerebral en el embarazo, especialmente el de la corteza prefrontal, asociada a las habilidades de reso-

lución de problemas (51). En una reciente revisión Cochrane, Middleton y cols. (2018) reportaron que la suplementación con AGPICL w-3 durante el embarazo reduce en un 11 % el riesgo de parto prematuro de < 37 semanas de gestación (s.g.) y en un 42 % el parto prematuro < 34 s.g., en comparación con las madres no suplementadas. Sin embargo, plantean que existe incertidumbre en relación con los efectos de los AGPICL w-3 sobre el crecimiento y el desarrollo de los niños suplementados durante el periodo prenatal (52). Algunas de estas discrepancias podrían explicarse debido a que no todos los estudios utilizan las mismas pruebas para evaluar el nivel cognitivo de los niños, poniendo en duda si estas pueden o no ser las más adecuadas. También existen diferencias en las dosis de DHA utilizadas, diferentes periodos de administración, estudios con números de sujetos reducidos, entre otras razones (53,54).

En relación a las limitaciones de esta revisión, la búsqueda realizada arrojó menos resultados de los esperados. Hurtado y cols. (2015) hace mención a que solo el 12 % de los estudios de intervención sobre el impacto de los AGPICL w-3 en la salud de la madre y el hijo están enfocados en una suplementación durante los periodos de gestación y lactancia (31), razón que podría explicar el número reducido de estudios de nuestra revisión. Khandelwal y cols. (2018) (55) realizaron uno de los estudios que arrojaron como resultado la metodología Prisma realizada, cumpliendo nuestros criterios de inclusión; sin embargo, al encontrarse en proceso de análisis y no presentar resultados finales, se pospuso su incorporación para inicios del año 2021. Se analizaron muestras reducidas (< 350 mujeres) en los estudios incluidos. En relación con la metodología de los estudios analizados, no existe una estandarización de la suplementación entregada, variando las dosis, el tipo de suplemento (DHA + EPA, DHA, ALA), la forma química del suplemento, la contaminación con metales pesados, el contenido de antioxidantes y el tiempo de suplementación. Se realizó una búsqueda de la suplementación con DHA + AA durante el periodo de gestación y lactancia, considerando los criterios de inclusión de la presente revisión, sin obtener resultados positivos. Distintos estudios exponen la existencia de diferencias en la composición y absorción de los distintos suplementos de w-3 utilizados, variando en la entrega de múltiples micronutrientes, incluidos una baja dosis de ALA o suplementos que solo aportan contenido de w-3, entregados en forma de aceites de pescado o cápsulas de este (aporte de w-3 en forma de etil-ésteres y triglicéridos) y de cápsulas con derivados de microalgas (aporte de w-3 en forma de fosfolípidos). Se ha descrito que los ácidos grasos w-3 son más biodisponibles cuando se aportan en forma de fosfolípidos en lugar de triglicéridos (56,57). También es importante considerar la relación EPA:DHA en los suplementos entregados, por el posible efecto sobre los niveles de AA de la LM.

La población mundial ha ido progresando hacia un estado nutricional de sobrepeso y obesidad, y esto incluye también a las mujeres en periodo de embarazo (58). Existe poca evidencia sobre la suplementación de omega-3 en mujeres obesas y la composición de la leche materna. Estudios como el de Armand

y cols. 2017 (59) y Panagos y cols. 2016 (60) evaluaron la composición del calostro y la LM en mujeres obesas, concluyendo que en ambos casos presentaban un perfil de ácidos grasos proinflamatorio, con mayor proporción w-6/w-3, en la LM y DHA, en comparación con la leche de madres normopeso. Lager y cols. (2017) (58) investigaron los efectos de la suplementación con w-3 durante el periodo de gestación en mujeres obesas, determinando que disminuye la inflamación de la placenta y se modula el traspaso de nutrientes, atenuando los efectos adversos de la obesidad materna en la función placentaria. Con relación a lo planteado anteriormente, no hay estudios disponibles sobre los efectos de la suplementación durante el embarazo y la lactancia, por lo que consideramos interesante abordar los efectos de la suplementación durante ambos periodos y comprobar si esta repercute de manera beneficiosa en el traspaso de DHA al feto y en la composición de ácidos grasos de la leche materna de las madres obesas.

CONCLUSIÓN

La evidencia creciente procedente de estudios sugiere que la suplementación con omega 3, en forma de EPA y DHA, durante los periodos de embarazo y lactancia, mejora la composición de ácidos grasos de la leche materna. Aún es necesario realizar más estudios para conocer la cantidad óptima de la suplementación y el tipo de suplemento, entre otros factores, que permitirían obtener la mayor cantidad de beneficios en la unidad madre-hijo. Además, se precisan estudios que analicen la suplementación con omega-3 durante los periodos de embarazo y de lactancia, y que la relacionen con los diferentes estados nutricionales de las madres gestantes, como el sobrepeso y la obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Metas mundiales de nutrición 2025: Documento normativo sobre lactancia materna. *Dep Nutr para la Salud y el Desarro Organ Mund Salud* 2017;(4):1-8.
2. UNICEF. Infant and young child feeding - UNICEF DATA; 2019
3. Ministerio de Salud. Vigilancia del Estado Nutricional de la población bajo control y de la lactancia materna en el sistema público de salud de Chile. Ministerio de Salud. Subsecretaría de Salud Pública. División Políticas Públicas Saludables y Promoción. Depto. de Nutrición; 2017. p. 128.
4. Schellhorn HC V V. Manual de Lactancia Materna Ministerio de Salud. Ministerio de Salud; 2010. p. 238.
5. Di Benedetto mg, Bottanelli C, Cattaneo A, Pariante CM, Borsini A. Nutritional and immunological factors in breast milk: A role in the intergenerational transmission from maternal psychopathology to child development. *Brain Behav Immun* 2020;85(05):57-68. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.05.032
6. Vega PS, Gutiérrez R, Radilla C, Radilla M, Ramírez A, Pérez JJ, et al. La importancia de los ácidos grasos en la leche materna Y en las fórmulas lácteas. *Grasas y Aceites* 2012;63(2):131-42. DOI: 10.3989/gya.083411
7. Barreiro R, Regal P, López-Racamonge O, Cepeda A, Fente C. Evolution of breast milk fatty acids in Spanish mothers after one year of uninterrupted lactation. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids* 2020;159. DOI: 10.1016/j.plefa.2020.102141
8. Cornejo V, Cruchet S. Lactancia Materna: Beneficios Generales y Nutricionales. En: *Nutrición en el Ciclo Vital*. Primera Ed. Santiago: Mediterráneo; 2014. p. 39-59.

9. Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition. Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr Clin North Am* 2013;60(1):49-74. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.10.002
10. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev* 2015;91(11):629-35. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2015.08.013
11. Segura SA, Ansótegui JA, Marta Díaz-Gómez N. The importance of maternal nutrition during breastfeeding: Do breastfeeding mothers need nutritional supplements? *An Pediatr* 2016;84(6):347.e1-347.e7. DOI: 10.1016/j.anpedi.2015.07.024
12. Brenna JT, Carlson SE. Docosahexaenoic acid and human brain development: Evidence that adietary supply is needed for optimal development. *J Hum Evol* 2014;77:99-106. DOI: 10.1016/j.jhevol.2014.02.017
13. Léké A, Grognet S, Deforceville M, Goudjil S, Chazal C, Kongolo G, et al. Macronutrient composition in human milk from mothers of preterm and term neonates is highly variable during the lactation period. *Clin Nutr Exp* 2019;26:59-72. DOI: 10.1016/j.yclnex.2019.03.004
14. Smith SL, Rouse CA. Docosahexaenoic acid and the preterm infant. *Matern Heal Neonatol Perinatol* 2017;3(1):1-8. DOI: 10.1186/s40748-017-0061-1
15. Valenzuela R, Morales J, Sanhueza J, Valenzuela A. Ácido docosahexaenoico (DHA), un ácido graso esencial a nivel cerebral. *Rev Chil Nutr* 2013;40(9). DOI: 10.4067/S0717-75182013000400009
16. Hadley KB, Ryan AS, Forsyth S, Gautier S, Salem N. The essentiality of arachidonic acid in infant development. *Nutrients* 2016;8(4). DOI: 10.3390/nu8040216
17. Innis SM. Maternal Nutrition, Genetics, and Human Milk Lipids. *Curr Nutr Rep* 2013;2(3):151-8. DOI: 10.1007/s13668-013-0048-0
18. Paula O, Rodrigo V, Alfonso V, Gladys M. Efectos neuroprotectores del ácido araquidónico y del ácido docosahexaenoico en las etapas extremas de la vida: Una visión integradora. *Rev Chil Nutr* 2018;45(1):80-8. DOI: 10.4067/s0717-75182018000100080
19. Mallick R, Basak S, Duttaroy AK. Docosahexaenoic acid, 22:6n-3: Its roles in the structure and function of the brain. *Int J Dev Neurosci [Internet]* 2019;79:21-31. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2019.10.004
20. Decsi T, Kennedy K. Sex-specific differences in essential fatty acid metabolism. *Am J Clin Nutr* 2011;94(6):1914-9. DOI: 10.3945/ajcn.110.000893
21. Burdge GC, Wootton SA. Conversion of α -linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *Br J Nutr* 2002;88(4):411-20. DOI: 10.1079/BJN2002689
22. Kim D, Choi JE, Park Y. Low-linoleic acid diet and oestrogen enhance the conversion of α -linolenic acid into DHA through modification of conversion enzymes and transcription factors. *Br J Nutr* 2019;121(2):137-45. DOI: 10.1017/S0007114518003252
23. Judge MP. Omega-3 Consumption During Pregnancy to Support Optimal Outcomes. *JOGNN - J Obstet Gynecol Neonatal Nurs [Internet]* 2018;47(3):429-37. DOI: 10.1016/j.jogn.2017.06.004
24. Chen YJ, Zhou XH, Han B, Li SM, Xu T, Yi HX, et al. Composition analysis of fatty acids and stereo-distribution of triglycerides in human milk from three regions of China 2020;133(3). DOI: 10.1016/j.foodres.2020.109196
25. FAO. Grasas y ácidos grasos en nutrición humana Consulta de expertos. Estudio FAO alimentación y nutrición 2008. p. 1-204.
26. Contreras MA, Herrera Y, Rodríguez OL, Pizarro QT, Atalah SE. Aceptabilidad y consumo de una bebida láctea con omega-3 en embarazadas y nodrizas del programa nacional de alimentación complementaria. *Rev chil nutr* 2011. DOI: 10.4067/S0717-75182011000300007
27. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340. DOI: 10.1136/bmj.c869.
28. Bortolozo EAFQ, Sauer E, da Silva Santos M, Baggio SR, dos Santos Junior G, Farago PV, et al. Supplementation with the omega-3 docosahexaenoic acid: Influence on the lipid composition and fatty acid profile of human milk. *Rev Nutr* 2013;26(1):27-36. DOI: 10.1590/S1415-52732013000100003
29. Much D, Brunner S, Vollhardt C, Schmid D, Sedlmeier EM, Brüderl M, et al. Breast milk fatty acid profile in relation to infant growth and body composition: Results from the INFAT study. *Pediatr Res* 2013;74(2):230-7. DOI: 10.1038/pr.2013.82
30. Chase HP, Boulware D, Rodriguez H, Donaldson D, Chritton S, Rafkin-Mervis L, et al. Effect of docosahexaenoic acid supplementation on inflammatory cytokine levels in infants at high genetic risk for type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015;16(4):271-9. DOI: 10.1111/pedi.12170
31. Hurtado JA, Iznola C, Peña M, Ruiz J, Peña-Quintana L, Kajarabille N, et al. Effects of maternal ω -3 supplementation on fatty acids and on visual and cognitive development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61(4):472-80. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000864
32. Warstedt K, Furuholm C, Fälth-Magnusson K, Fagerås M, Duchén K. High levels of omega-3 fatty acids in milk from omega-3 fatty acid-supplemented mothers are related to less immunoglobulin E-associated disease in infancy. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2016;105(11):1337-47. DOI: 10.1111/apa.13395
33. Stoutjesdijk E, Schaafsma A, Dijk-Brouwer DAJ, Muskiet FAJ. Fish oil supplemental dose needed to reach 1 g% DHA+EPA in mature milk. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids* 2018;128:53-61. DOI: 10.1016/j.plefa.2017.11.003
34. Oaks BM, Young RR, Adu-Afarwah S, Ashorn U, Jackson KH, Lartey A, et al. Effects of a lipid-based nutrient supplement during pregnancy and lactation on maternal plasma fatty acid status and lipid profile: Results of two randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids* 2017;117:28-35. DOI: 10.1016/j.plefa.2017.01.007
35. Boris J, Jensen B, Salvig JD, Secher NJ, Olsen SF. A randomized controlled trial of the effect of fish oil supplementation in late pregnancy and early lactation on the n-3 fatty acid content in human breast milk. *Lipids* 2004;39(12):1191-6. DOI: 10.1007/s11745-004-1347-7
36. Helland IB, Saugstad OD, Saarem K, Van Houwelingen AC, Nylander G, Drevon CA. Supplementation of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation reduces maternal plasma lipid levels and provides DHA to the infants. *J Matern Neonatal Med* 2006;19(7):397-406. DOI: 10.1080/14767050600738396
37. van Goor SA, Dijk-Brouwer DAJ, Hadders-Algra M, Doornbos B, Erwich JJHM, Schaafsma A, et al. Human milk arachidonic acid and docosahexaenoic acid contents increase following supplementation during pregnancy and lactation. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids* 2009;80(1):65-9. DOI: 10.1016/j.plefa.2008.11.002
38. Bergmann RL, Haschke-Becher E, Klassen-Wigger P, Bergmann KE, Richter R, Dudenhausen JW, et al. Supplementation with 200 mg/day docosahexaenoic acid from mid-pregnancy through lactation improves the docosahexaenoic acid status of mothers with a habitually low fish intake and of their infants. *Ann Nutr Metab* 2008;52(2):157-66. DOI: 10.1159/000129651
39. Gaete GM, Atalah SE, Araya AJ. Efecto de la suplementación de la dieta de la madre durante la lactancia con ácidos grasos omega 3 en la composición de los lípidos de la leche. *Rev Chil pediatría* 2002;73(3):239-47. DOI: 10.4067/S0370-41062002000300004
40. Weseler AR, Dirix CEH, Bruins MJ, Hornstra G. Dietary arachidonic acid dose-dependently increases the arachidonic acid concentration in human milk. *J Nutr* 2008;138(11):2190-7. DOI: 10.3945/jn.108.089318
41. Francois CA, Connor SL, Bolewicz LC, Connor WE. Supplementing lactating women with flaxseed oil does not increase docosahexaenoic acid in their milk. *Am J Clin Nutr* 2003;77(1):226-33. DOI: 10.1093/ajcn/77.1.226
42. Mazurier E, Rigourd V, Perez P, Buffin R, Couedelo L, Vaysse C, et al. Effects of Maternal Supplementation with Omega-3 Precursors on Human Milk Composition. *J Hum Lact* 2017;33(2):319-28. DOI: 10.1177/0890334417691946
43. Valenzuela R, Bascuñán KA, Chamorro R, Barrera C, Sandoval J, Puigredon C, et al. Modification of docosahexaenoic acid composition of milk from nursing women who received alpha linolenic acid from chia oil during gestation and nursing. *Nutrients* 2015;7(8):6405-24. DOI: 10.3390/nu7085289
44. Baker EJ, Miles EA, Burdge GC, Yaqoob P, Calder PC. Metabolism and functional effects of plant-derived omega-3 fatty acids in humans. *Prog Lipid Res [Internet]* 2016;64:30-56. DOI: 10.1016/j.plipres.2016.07.002
45. Acuña Alvarez P, Silva Rojas J. BASES TÉCNICAS PURITA MAMA. Vol. 2. Santiago; 2013.
46. INTA. Investigadores logran determinar cantidad de Omega 3 presente en pescados chilenos | INTA [Internet]. 2018 [citado 6 julio 2020]. Disponible en: <https://inta.cl/investigadores-logran-determinar-cantidad-de-omega-3-presente-en-pescados-chilenos/>
47. Calder PC. Docosahexaenoic acid. *Ann Nutr Metab* 2016;69(1):8-21. DOI: 10.1159/000448262
48. Willatts P. Effects of nutrition on the development of higher-order cognition. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2018;89:175-84. DOI: 10.1159/000486501
49. Crupi R, Marino A, Cuzzocrea S. n-3 Fatty Acids: Role in Neurogenesis and Neuroplasticity. *Curr Med Chem* 2013;20(24):2953-63. DOI: 10.2174/09298673113209990140
50. Garg P, Pejaver RK, Sukhija M, Ahuja A. Role of DHA, ARA, & phospholipids in brain development: An Indian perspective. *Clin Epidemiol Glob Heal* 2017;5(4):155-62. DOI: 10.1016/j.cegh.2017.09.003
51. Braarud HC, Markhus MW, Skotheim S, Stormark KM, Frøylund L, Graff IE, et al. Maternal DHA status during pregnancy has a positive impact on infant problem solving: A Norwegian prospective observation study. *Nutrients* 2018;10(5). DOI: 10.3390/nu10050529

52. Middleton P, Jc G, Jf G, Shepherd E, Sf O, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;15(11):CD003402.
53. Colombo J, Carlson SE. Is the measure the message: The BSID and nutritional interventions. *Pediatrics* 2012;129(6):1166-7. DOI: 10.1542/peds.2012-0934
54. Lauritzen L, Brambilla P, Mazzocchi A, Harsløf LBS, Ciappolino V, Agostoni C. DHA effects in brain development and function. *Nutrients* 2016;8(1):1-17. DOI: 10.3390/nu8010006
55. Khandelwal S, Swamy MK, Patil K, Kondal D, Chaudhry M, Gupta R, et al. The impact of DocosaHexaenoic Acid supplementation during pregnancy and lactation on Neurodevelopment of the offspring in India (DHANI): Trial protocol. *BMC Pediatr* 2018;18(1):1-11. DOI: 10.1186/s12887-018-1225-5
56. Valenzuela B. A, Valenzuela B. A, Valenzuela B. R. Acidos grasos omega-3 en la nutrición ¿como aportarlos? *Rev Chil Nutr* 2014;41(2):205-11. DOI: 10.4067/S0717-75182014000200012
57. Valenzuela B A, Valenzuela B R, Sanhueza C J, de la Barra D F, Morales I G. Fosfolípidos de origen marino: una nueva alternativa para la suplementación con ácidos grasos omega-3. *Rev Chil Nutr* 2014;41(4):433-8. DOI: 10.4067/S0717-75182014000400013
58. Lager S, Ramirez VI, Acosta O, Meireles C, Miller E, Gaccioli F, et al. Docosahexaenoic acid supplementation in pregnancy modulates placental cellular signaling and nutrient transport capacity in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(12):4557-67. DOI: 10.1210/jc.2017-01384
59. Armand M, Bernard JY, Forhan A, Heude B, Charles MA, Annesi-Maesano I, et al. Maternal nutritional determinants of colostrum fatty acids in the EDEN mother-child cohort. *Clin Nutr* 2018;37(6):2127-36. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.10.007
60. Panagos PG, Vishwanathan R, Penfield-Cyr A, Matthan NR, Shivappa N, Wirth MD, et al. Breastmilk from obese mothers has pro-inflammatory properties and decreased neuroprotective factors. *J Perinatol* 2016;36(4):284-90. DOI: 10.1038/jp.2015.199.