

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER
en
Biología y Tecnología Aplicada a la
Reproducción Humana Asistida

**Inflamación crónica e infertilidad femenina.
Desequilibrio en el consumo de grasas
insaturadas.**

Autor: María Alonso Navarro

Tutor: Mamen Nogales Barrios

Alcobendas, Julio 2025

ÍNDICE

RESUMEN	3
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 EFECTOS DEL MICROAMBIENTE INMUNITARIO EN EL PROCESO REPRODUCTIVO FEMENINO. INFLAMACIÓN FISIOLÓGICA	5
1.1.1 Foliculogénesis y Preovulación	7
1.1.2 Ovulación	8
1.1.3 Postovulación. Formación del cuerpo lúteo	9
1.1.4 Fecundación, receptividad endometrial e implantación del embrión.	9
1.2 INFLAMACIÓN CRÓNICA SISTÉMICA.	10
1.2.1 Causas de la inflamación crónica	11
1.3. CONSUMO DESEQUILIBRADO DE AG ω -6 Y ω -3 COMO CAUSA DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA SISTÉMICA Y SU RELACIÓN CON LA FERTILIDAD	11
1.3.1 Metabolismo de los AG ω -6 y ω -3	11
1.3.2 Estado proinflamatorio generado por un consumo desequilibrado en favor de ω -6	13
1.3.3 Estrés oxidativo en el ovario como consecuencia del ambiente proinflamatorio	13
2. OBJETIVOS	14
3. MATERIALES Y MÉTODOS	14
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
4.1 Consecuencias del consumo desequilibrado de AG ω -6 y ω -3	15
4.1.1 Consecuencias en el hipotálamo y la hipófisis	15
4.1.2 Consecuencias en la gónada femenina. Foliculogénesis y ovulación	17
4.1.3 Consecuencias en la esteroidogénesis ovárica	18
4.1.4 Consecuencias en la luteinización y el Cuerpo Lúteo	19
4.1.5 Consecuencias en fecundación y receptividad endometrial	20
4.2 ENFOQUE NUTRICIONAL PARA LA MODULACIÓN DE LA INFLAMACIÓN EN EL CONTEXTO DE LA FERTILIDAD.	21
4.2.1 Principales fuentes de ALA	22
4.2.2 Principales fuentes de EPA y DHA	22
4.2.3 La dieta mediterránea	23
4.2.3 Estudios que demuestran el beneficio del consumo de AG omega-3 en la fertilidad	24
5. CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFÍA	26
ANEXOS	28
Anexo A. Tablas	28
Anexo B. Abreviaturas	30

RESUMEN

La inflamación crónica, definida como una respuesta inmunitaria persistente que implica la activación sostenida de células inflamatorias y la liberación continua de mediadores proinflamatorios, se reconoce como un factor relevante aunque no tan estudiado en la infertilidad y subfertilidad femenina. Entre los determinantes de este estado, la dieta desempeña un papel central, siendo el equilibrio entre ácidos grasos (AG) omega-6 y omega-3, un modulador clave del microambiente inmunitario. Mientras que los omega-6 se asocian principalmente con procesos proinflamatorios, los omega-3 ejercen funciones antiinflamatorias y protectoras. Ambas familias de AG comparten las mismas enzimas de desaturación y elongación durante su metabolismo, lo que implica que un consumo excesivo de omega-6 puede desplazar la síntesis de derivados activos de los omega-3, alterando el balance inflamatorio.

En condiciones fisiológicas, el sistema reproductor femenino mantiene un microambiente inmunitario estrechamente regulado, esencial para el correcto desarrollo de todo el proceso reproductivo. Sin embargo, la presencia de inflamación crónica puede alterar puntos críticos del eje endocrino, afectando a nivel del hipotálamo, la hipófisis y/o la gónada femenina; así como a procesos específicos como la esteroidogénesis, la luteinización, la fecundación y/o la receptividad endometrial. Estas alteraciones ponen de manifiesto la relevancia de los PUFAs como moduladores inmunológicos y reproductivos.

No obstante, el estudio de la relación entre inflamación crónica, metabolismo de AG y fertilidad en humanos presenta importantes limitaciones metodológicas, dado que intervienen múltiples factores dietéticos, genéticos y ambientales. Pese a estas dificultades, la evidencia actual señala a la dieta - y en particular al adecuado aporte de omega-3 - como una estrategia potencial de terapia natural y complementaria en el abordaje de la infertilidad femenina.

Palabras clave (key words): female infertility, chronic inflammation, polyunsaturated fatty acids, omega-3, omega-6, immune microenvironment, diet.

ABSTRACT

Chronic inflammation, defined as a persistent immune response involving sustained activation of inflammatory cells and continuous release of proinflammatory mediators, is recognized as a relevant but understudied factor in female infertility and subfertility. Among the determinants of this condition, diet plays a central role, with the balance between omega-6 and omega-3 fatty acids being a key modulator of the immune microenvironment. While omega-6 fatty acids are mainly associated with pro-inflammatory processes, omega-3 fatty acids exert anti-inflammatory and protective functions. Both families of fatty acids share the same desaturation and elongation enzymes during their metabolism, which means that excessive consumption of omega-6 can displace the synthesis of active omega-3 derivatives, altering the inflammatory balance.

Under physiological conditions, the female reproductive system maintains a tightly regulated immune microenvironment, which is essential for the proper development of the entire reproductive process. However, the presence of chronic inflammation can alter critical points in the endocrine axis, affecting the hypothalamus, pituitary gland, and/or gonads, as well as specific processes such as steroidogenesis, luteinization, fertilization, and/or endometrial receptivity. These alterations highlight the importance of polyunsaturated fatty acids as immune and reproductive modulators.

However, the study of the relationship between chronic inflammation, fatty acid metabolism, and fertility in humans has significant methodological limitations, given that multiple dietary, genetic, and environmental factors are involved. Despite these difficulties, current evidence points to diet—and in particular, adequate omega-3 intake—as a potential natural and complementary therapy strategy in addressing female infertility.

1. INTRODUCCIÓN

Se ha demostrado que la inflamación crónica contribuye a la etiología y los síntomas de enfermedades graves como la colitis ulcerosa, las enfermedades cardiovasculares, la artritis reumatoide y varios tipos de cáncer. Uno de los efectos menos reconocidos asociados con la inflamación crónica es su impacto negativo sobre la reproducción, específicamente sobre la fertilidad femenina. En condiciones normales, diversos eventos clave del ciclo reproductivo femenino, requieren de una inflamación fisiológica controlada, que permite la activación transitoria de células inmunes, la secreción de citoquinas y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS); todas necesarias para la correcta progresión de estos procesos. Cuando esta respuesta inflamatoria se vuelve crónica, se altera el equilibrio del microambiente ovárico y uterino, afectando negativamente la calidad ovocitaria, la foliculogénesis, la producción hormonal y la receptividad endometrial e interfiriendo así con mecanismos esenciales para la fertilidad (Ameho & Klutstein, 2025).

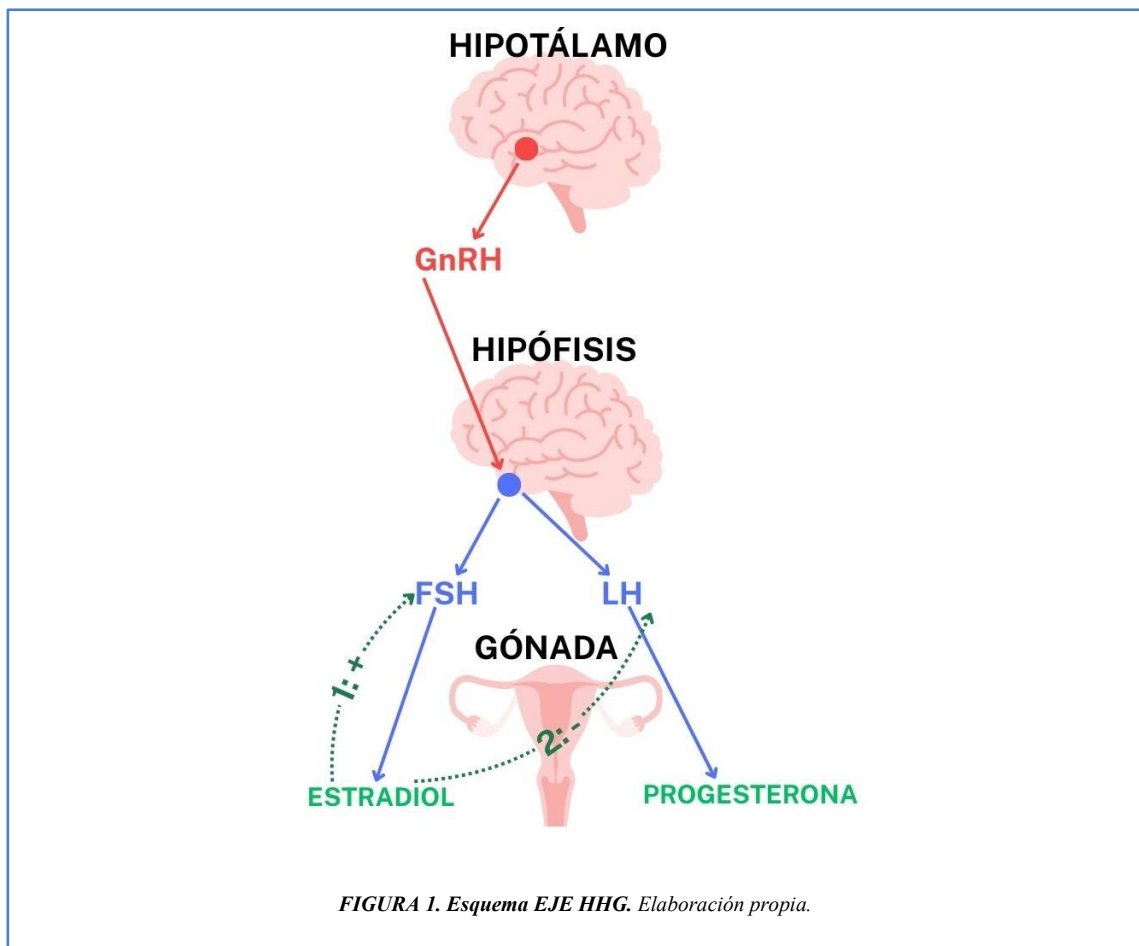
Dicha inflamación crónica, entre otras causas, puede ser generada por una incorrecta alimentación basada en el consumo desequilibrado de AG omega 6 (ω -6) y omega 3 (ω -3), por sus propiedades pro y antiinflamatorias respectivamente.

1.1 EFECTOS DEL MICROAMBIENTE INMUNITARIO EN EL PROCESO REPRODUCTIVO FEMENINO. INFLAMACIÓN FISIOLÓGICA

El proceso reproductivo femenino está regulado por el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG). Se trata de un sistema neuroendocrino que comienza con la producción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) por parte del hipotálamo. La frecuencia y amplitud de los pulsos de GnRH determinan la secreción diferencial de las gonadotropinas por parte de la hipófisis anterior. Estas gonadotropinas son la hormona foliculoestimulante (FSH), que estimula el crecimiento y la maduración de los folículos ováricos para que se produzca estradiol; y la hormona luteinizante (LH), cuyo aumento brusco es responsable de la liberación del ovocito; y posteriormente, de mantener la función del cuerpo lúteo mediante la producción de progesterona (*figura 1*).

Por tanto, los ovarios, poseen una función de glándula endocrina, secretando estrógenos y progesterona. Estas hormonas ejercen retroalimentación sobre el hipotálamo y la hipófisis (*figura 1*). Mientras que, en la fase folicular, los niveles crecientes de estradiol producen una retroalimentación negativa sobre la FSH, limitando la maduración a un solo

fóliculo dominante; justo antes de la ovulación, una concentración sostenida y elevada de estradiol invierte su acción e induce una retroalimentación positiva, esta vez provocando el pico de LH necesario para la ovulación. Este delicado equilibrio hormonal es fundamental para la fertilidad femenina. Alteraciones en cualquiera de los componentes del eje HHG pueden comprometer la ovulación, la calidad del endometrio o la producción hormonal.



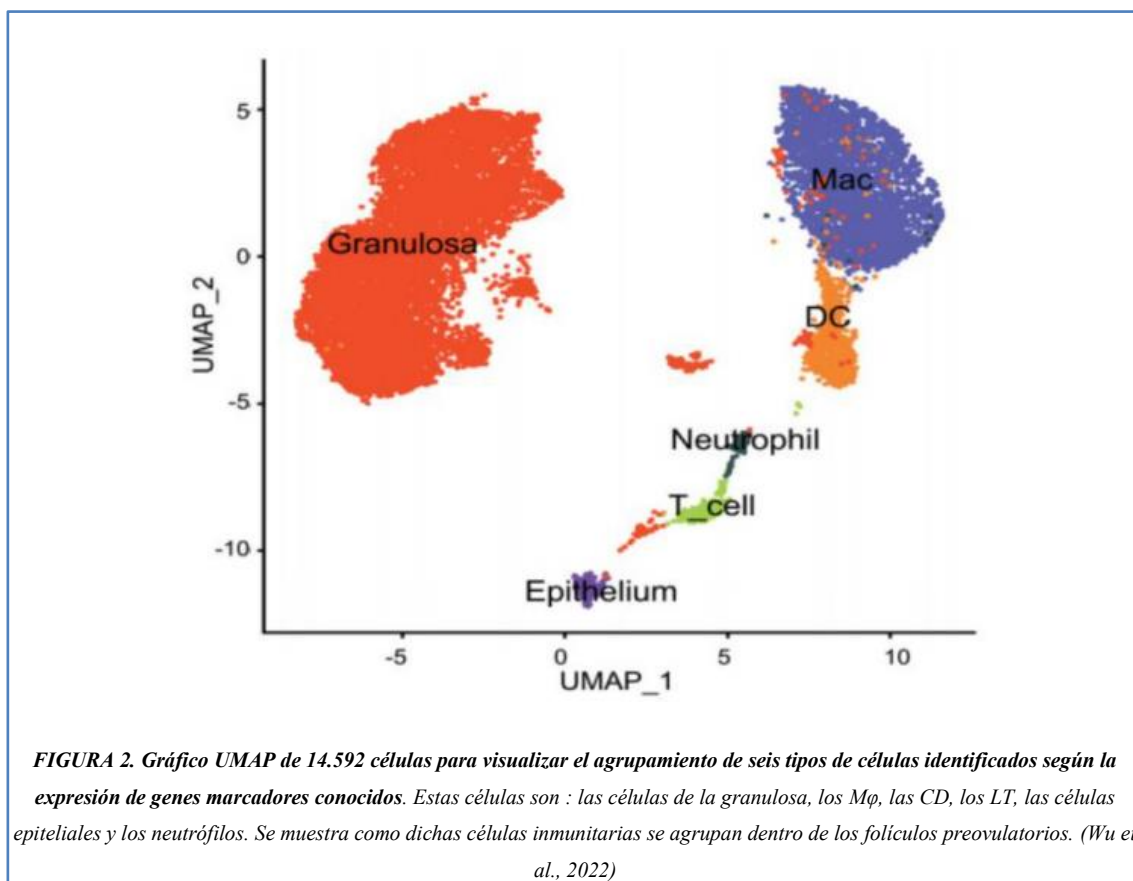
El proceso reproductivo femenino, además de por hormonas, está controlado por otros reguladores intraováricos, como lo son, esteroides, factores de crecimiento y citocinas. Así pues, el microambiente inmunitario (IME) se refiere al conjunto de células inmunes, señales químicas, moléculas inmunorreguladoras, y componentes del entorno que interactúan en un sitio específico del cuerpo para regular la respuesta inmune de manera local. En el caso del proceso reproductivo femenino, el IME desempeña un papel esencial al permitir que ocurran los eventos fisiológicos clave en cada una de sus etapas, sin llegar a desencadenar respuestas inmune dañinas que pudieran comprometer dichos procesos.

Esta regulación se basa en un equilibrio entre señales proinflamatorias y antiinflamatorias (Dai et al., 2023).

1.1.1 Foliculogénesis y Preovulación.

El ovario se presenta como punto focal de la foliculogénesis, proceso que implica la activación y selección de los folículos primordiales a través de sus distintas etapas.

Los macrófagos (Mφs) son los inmunocitos dominantes en los ovarios. Su acción es necesaria para el desarrollo folicular, y la llevan a cabo mediante la secreción de moléculas como la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). El destino de un folículo primordial depende fundamentalmente de su desarrollo hasta folículo dominante ovulado o folículo atrésico. En este último caso, los folículos atrésicos han de ser fagocitados y es concretamente TNF- α quien regula este proceso (*tabla A1*) (Dai et al., 2023).

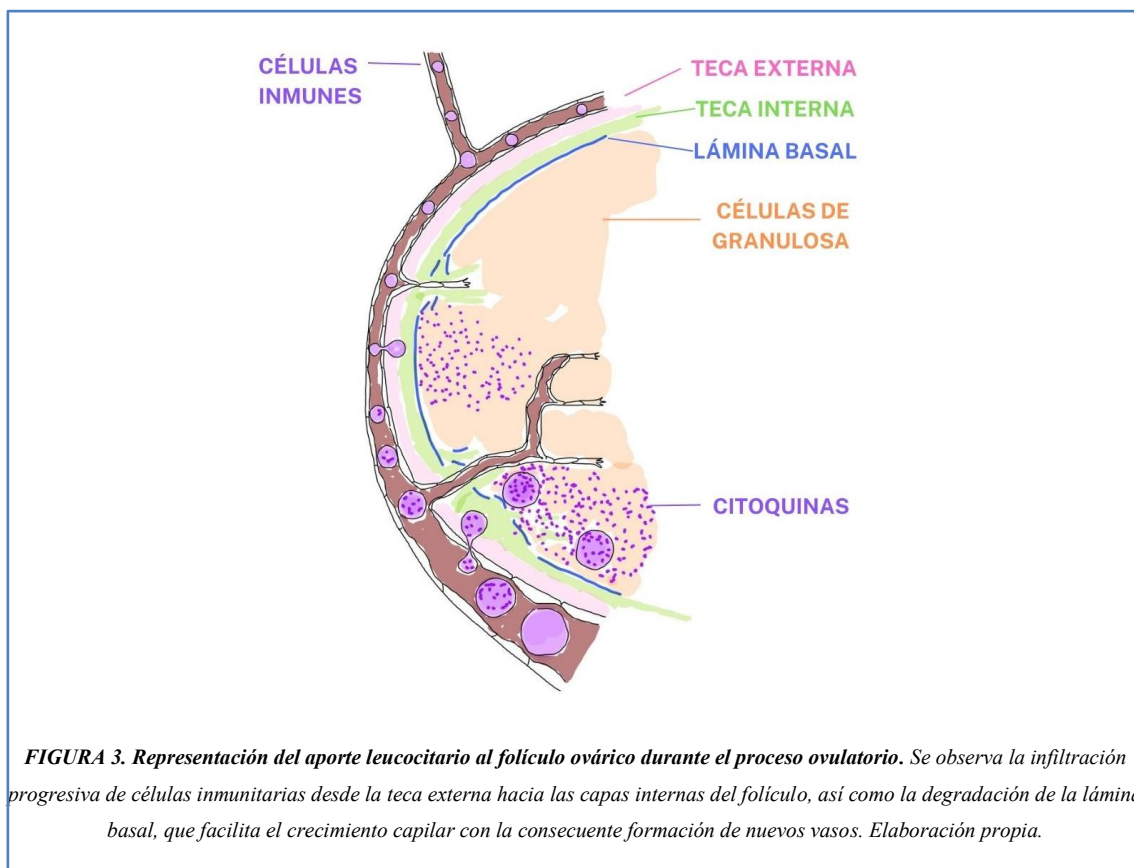


A continuación, la preovulación comprende la etapa en la que ocurren una serie de eventos moleculares necesarios para que ocurra la ovulación. Esta etapa se caracteriza por una respuesta inflamatoria local en el folículo dominante que cursa con un aumento

de la permeabilidad vascular permitiendo la infiltración de células inmunes. Los Mφ, por su parte, promueven la liberación de citocinas que estimulan la degradación de la matriz extracelular (MEC). Estos Mφs también se comunican estrechamente con las células dendríticas (CD), los neutrófilos y las células T (LT) (*figura 2*), lo que indica su papel en el reclutamiento de estas. Asimismo, se producen cambios estructurales importantes en los folículos, que requieren de la acción de sistemas proteolíticos. Destacan, las metaloproteinasas de matriz (MMPs), que van a ser producidas por los leucocitos, así como por las propias células de la granulosa y la teca (*tabla A2*) (Dai et al., 2023).

1.1.2 Ovulación.

La ovulación es la fase caracterizada por la ruptura del folículo ovárico dominante en respuesta al pico periovulatorio de LH, lo que provoca la liberación de un ovocito detenido en metafase II (MII) hacia la trompa de falopio. Para ello, la degradación de la MEC del folículo es un evento clave (*figura 3*). Se cree que los neutrófilos participan activamente en este proceso, secretando proteasas como las MMPs. La atracción de neutrófilos hacia el folículo se ve favorecida por la liberación de interleucina 8 (IL-8) por parte de los mastocitos. Además, los Mφs también poseen la capacidad de liberar MMPs (*tabla A3*) (Dai et al., 2023).



1.1.3 Postovulación. Formación del cuerpo lúteo.

Una vez finalizada la ovulación, el folículo roto da lugar al cuerpo lúteo, altamente vascularizado y secretor de progesterona. En esta etapa, la función principal del Sistema Inmune (SI) es favorecer la reparación tisular y la angiogénesis. Para ello, las principales células que actúan son los Mφs mediante la secreción de interleucina 10 (IL-10) y TGF-β, que poseen carácter antiinflamatorio. Por su parte, los LT, colaboran en la liberación de IL-10 y TGF-β (*tabla A4*) (Dai et al., 2023).

1.1.4 Fecundación, receptividad endometrial e implantación del embrión.

La fecundación ocurre en las trompas de Falopio, donde el SI ejercerá su acción en esta etapa, cuya principal función es crear un ambiente de tolerancia inmunológica hacia los espermatozoides. En ello, intervienen los Mφ, las células natural killer (NK), las CD y los LT (*tabla A4*) (Dai et al., 2023).

A su vez, previa implantación del embrión, el endometrio debe proporcionar un entorno adecuado para la tolerancia inmunitaria, ya que el embrión se considera un inmunógeno exógeno para la interfaz materna debido a la mitad del material genético paterno. Esto es lo que se conoce como receptividad endometrial y en ella, una gran cantidad de células inmunitarias migran al tejido endometrial, principalmente Mφ, LT, células NK uterinas (uNK) y CD. Los cambios dinámicos de estas células inmunitarias desempeñan un papel importante en el mantenimiento del desarrollo del embrión en diferentes etapas del embarazo, y sus mecanismos moleculares subyacentes se revelan gradualmente (*tabla A5*). Por ejemplo, las células uNK, aumentan su densidad en respuesta al aumento de la LH, secretando citocinas específicas, entre ellas, algunas de carácter inmunosupresor como IL-10, manteniendo así el equilibrio inmunitario (Dai et al., 2023).

Una vez que el cigoto experimenta desarrollo y se transforma en un blastocisto, comienza a interactuar directamente con la interfaz materna, formando la interfaz materno-fetal. En esencia, la interfaz materno-fetal surge de la sinergia entre las células del trofoblasto, las células deciduales y las células inmunes. Dichas células inmunes, incluyendo las células uNK, los Mφ, los LT y las CD, deben promover la tolerancia para proteger al embrión en desarrollo del rechazo y, al mismo tiempo, facilitar su crecimiento y desarrollo óptimos (*tabla A5*) (Dai et al., 2023).

Durante el embarazo, los Mφs en la decidua y la placenta presentan una polarización en tipo M1 de carácter proinflamatorio que predominan en la implantación y el parto; y M2 de carácter antiinflamatorio, que predominan en el desarrollo embrionario y el mantenimiento del embarazo. Por su parte, los linfocitos T helper (Th / CD4+), también han de mantener un equilibrio entre los tipos en los que se pueden polarizar: Th1 y Th17 de carácter proinflamatorio y Th2 de carácter antiinflamatorio (Dai et al., 2023)

En cuanto al antígeno leucocitario humano (HLA), son antígenos embrionarios que expresa el trofoblasto para favorecer la tolerancia inmune local. Existen distintas isoformas de HLA, y concretamente, HLA-G, es una molécula inmunomoduladora, que principalmente, se encarga de proteger al embrión del ataque inmunológico materno mediante la inhibición de algunas de sus células inmunes. Además, HLA-G activa la vía ERK1/2, que está implicada en la invasión trofoblástica y la secreción de gonadotropina coriónica humana (hCG). HLA-G también actúa uniéndose a receptores en células uNK (como KIR2DL4, CD94/NKG2A) (Dai et al., 2023).

1.2 INFLAMACIÓN CRÓNICA SISTÉMICA.

La inflamación fisiológica es un proceso esencial, ya que constituye uno de los principales mecanismos de defensa del organismo frente a agresiones internas y externas. Además, desempeña un papel fundamental en el curso de procesos fisiológicos. Por lo general, la inflamación aguda inicial se resuelve una vez que se ha erradicado la infección o ha cumplido su papel en el proceso indicado. Sin embargo, en los casos en los que no se puede erradicar la fuente de infección o en los que, por otras razones, hay ciclos repetidos de inflamación aguda, puede surgir una inflamación crónica. Así, la persistencia de una respuesta inmune en el tiempo, en ausencia de una amenaza concreta, o como respuesta mal regulada, puede convertirse en un factor patológico. A este fenómeno se le denomina inflamación crónica sistémica, y deja de cumplir una función beneficiosa, para contribuir a la disfunción tisular y el daño celular progresivo (Ameho & Klutstein, 2025)

En el contexto de la fertilidad, la inflamación también puede adquirir un doble papel. Así, como se ha desarrollado en el punto 2.1, ciertos procesos inflamatorios son necesarios para el correcto desarrollo del ciclo ovárico y la reproducción; hasta que el equilibrio inflamatorio se rompe. Esto puede interferir negativamente en la función reproductiva.

1.2.1 Causas de la inflamación crónica

La inflamación crónica puede tener múltiples orígenes. A continuación, se enumeran las principales causas: (Ameho & Klutstein, 2025)

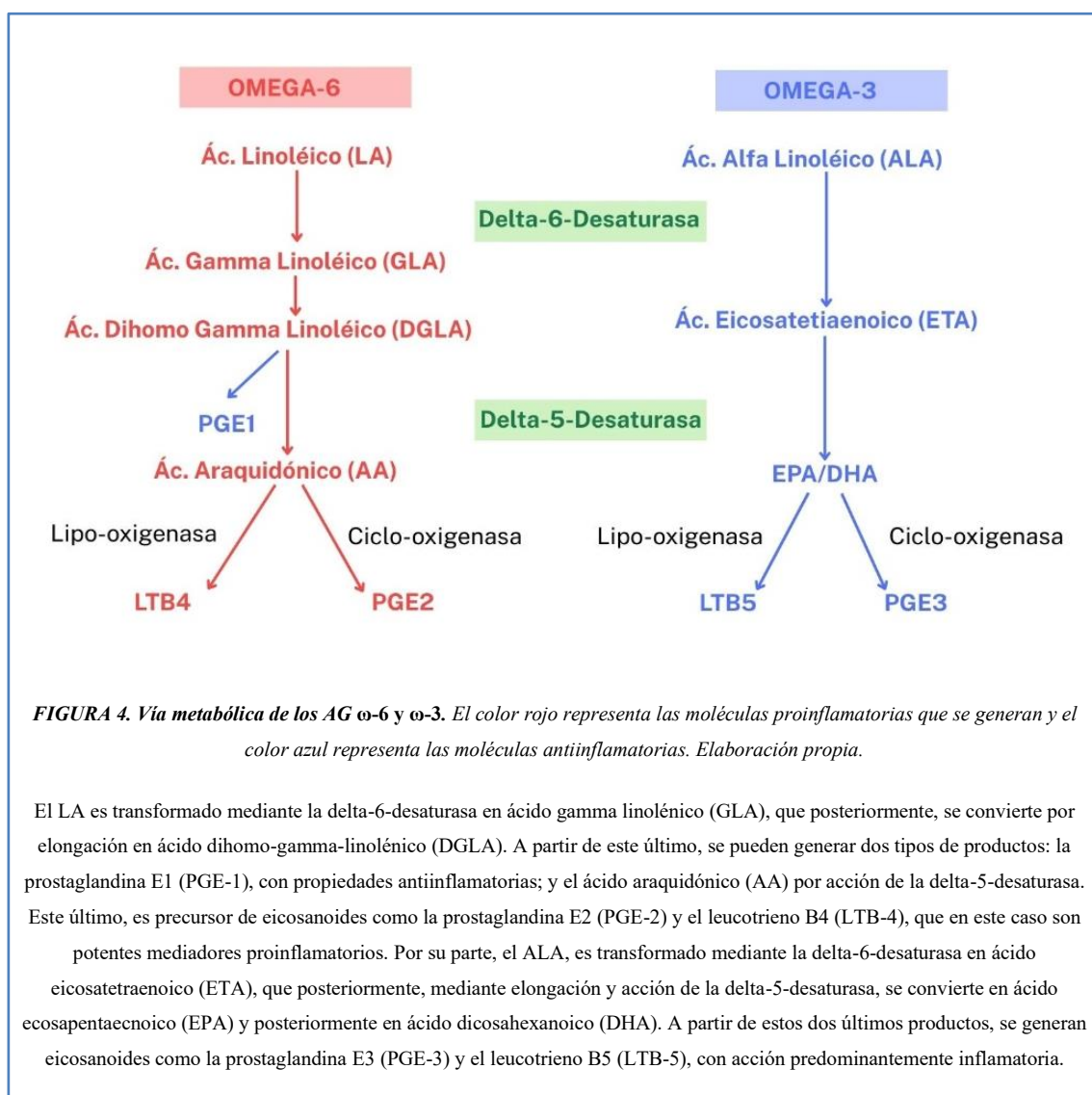
- **Infecciones persistentes.** Ejemplos: *Helicobacter pylori*, VIH...
- **Respuestas autoinmunes.** Ejemplos: artritis reumatoide, lupus eritematoso...
- **Exposiciones ambientales a agentes irritantes o tóxicos.** Ejemplos: pesticidas, plastificantes, humo de tabaco ...
- **Estrés crónico.** Se genera una activación prolongada del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, que, en desequilibrio, puede alterar esta respuesta.
- **Obesidad.** Se trata de una enfermedad multifactorial que presenta inflamación crónica de bajo grado conocida como ‘lipoinflamación’.
- **Factores microbianos.** El desequilibrio de la microbiota intestinal puede favorecer la inflamación sistémica.
- **Envejecimiento.** Con el paso del tiempo, el organismo entra en un estado caracterizado por una inflamación crónica de bajo grado. Este fenómeno está asociado al deterioro celular, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial.
- **Factores del estilo de vida.** Los factores modificables como el tabaquismo, el ejercicio, la calidad de la dieta o el sueño desempeñan un papel fundamental.

1.3. CONSUMO DESEQUILIBRADO DE AG ω -6 Y ω -3 COMO CAUSA DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA SISTÉMICA Y SU RELACIÓN CON LA FERTILIDAD

1.3.1 Metabolismo de los AG ω -6 y ω -3

Los AG poliinsaturados (PUFAs) ω -6 y ω -3 desempeñan funciones estructurales y regulatorias esenciales en el organismo humano. Las membranas celulares están compuestas de fosfolípidos, organizados en bicapas, que actúan como precursores de mensajeros lipídicos. No es coincidencia que una ingesta inadecuada de PUFAs se considere una de las deficiencias más importantes de las dietas inadecuadas.

El ácido linoleico (LA) y el ácido alfa linolénico (ALA) son los precursores principales de las familias ω -6 y ω -3, respectivamente. Estos, son de carácter esencial para los animales, lo que implica que el organismo carece de las enzimas necesarias para su síntesis, y por ello deben obtenerlo estrictamente a través de la dieta. A partir de estos precursores, y mediante procesos de elongación y desaturación, se generan AG (AG) de cadena larga, relevantes desde el punto de vista inflamatorio. Así pues, los derivados de la serie ω -6 son precursores de eicosanoides con marcada actividad proinflamatoria; mientras que los derivados de la serie ω -3, originan moléculas con propiedades antiinflamatorias. (*figura 4*). Es importante destacar que tanto los AG ω -3 como los ω -6 utilizan las mismas vías bioquímicas, es decir, enzimas para la elongación y la desaturación (Xu et al., 2025)



1.3.2 Estado proinflamatorio generado por un consumo desequilibrado en favor de ω -6

Las moléculas proinflamatorias derivadas del AA no actúan de manera aislada, sino que están interrelacionadas con las citocinas proinflamatorias con el fin de amplificar dicha inflamación. En el caso de PGE-2, puede estimular la producción de TNF- α , IL-1 β y IL-6 a nivel local. A su vez, estas moléculas, aumentan la producción de PEG-2 mediante una retroalimentación positiva. Esto lo consiguen aumentando la expresión de la ciclooxigenasa (COX-2). Por su parte, LTB-4, estimula la quimiotaxis de leucocitos, que liberarán más citoquinas proinflamatorias, como es el caso de IL-8. También se produce la activación de la enzima lipooxigenasa (LOX), a partir de la cual, se generan más leucotrienos (LTC4, LTD4 o LTE4). Estos últimos están relacionados con la activación de mastocitos y la liberación de histamina, que, a su vez, puede inducir la producción de más citocinas proinflamatorias, como, por ejemplo, TNF- α (Poli et al., 2023).

Esta situación de consumo desequilibrado de AG ω -6 frente a ω -3, no solo favorece la inflamación crónica mediante prostaglandinas y leucotrienos proinflamatorios, sino que también incrementa la producción de ROS. Además, la activación de células inmunes como M ϕ s y neutrófilos en consecuencia del ambiente proinflamatorio, también produce generación de ROS como parte de su función de defensa (Orisaka et al., 2023).

1.3.3 Estrés oxidativo en el ovario como consecuencia del ambiente proinflamatorio

Las ROS son las especies químicas que se forman cuando el oxígeno se reduce de forma incompleta e incluyen principalmente el anión superóxido ($O_2^{\bullet-}$), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el oxígeno singlete (1O_2) y el radical hidroxilo ($\bullet OH$). En condiciones fisiológicas, las ROS son producidas por la cadena de transporte de electrones mitocondrial, principalmente, y luego, son eliminadas por varias enzimas antioxidantes, manteniendo así la homeostasis redox en el ovario. Dichas ROS, actúan como mensajeros clave en la señalización ovárica, regulando procesos como la maduración del ovocito, la reanudación de la meiosis, la ovulación, y la función del cuerpo lúteo. Aunque necesarias, su exceso o déficit puede alterar la fertilidad. Por causa de un consumo desequilibrado de PUFAs, la producción de ROS por parte de la activación mantenida de algunas células inmunes puede superar la capacidad de los sistemas antioxidantes celulares, generándose estrés oxidativo (Liang et al., 2023).

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es analizar cómo puede afectar un consumo desequilibrado de AG ω -6 y ω -3 sobre la fertilidad femenina, a través de la generación de inflamación crónica sistémica.

Para alcanzar dicho objetivo principal, se plantean los siguientes objetivos secundarios:

- Estudiar el microambiente inmunitario (IME) fisiológico necesario para un correcto desarrollo del proceso reproductivo, para posteriormente, comprender cómo este puede verse alterado en presencia de un estado inflamatorio.
- Describir el metabolismo de los PUFAs ω -6 y ω -3, su influencia sobre la producción de mediadores inflamatorios, y las consecuencias que derivan de un desbalance dietético en favor de los ω -6.
- Evaluar los efectos específicos de esta alteración en distintas fases del eje reproductivo femenino.
- Valorar la alimentación antiinflamatoria como herramienta de intervención para restaurar el equilibrio inmunitario y favorecer una mayor salud reproductiva.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

En primer lugar, se seleccionaron las palabras clave iniciales en las que se va a basar la búsqueda. En este caso, se realizaron dos búsquedas.

Con la búsqueda 1 se pretendió encontrar artículos que demuestren la relación entre la inflamación crónica y la nutrición. Las palabras clave son: chronic inflammation, causes, nutrition, fatty acids, unsaturated fatty acids, omega 3, omega 6.

La base de datos seleccionada para realizar la búsqueda es Medline. Se realizó una búsqueda avanzada introduciendo las palabras clave mencionadas anexionadas con los operadores booleanos de la siguiente manera: chronic inflammation AND causes or reasons or factors AND nutrition or diet AND fatty acids AND omega 3 or omega 6 or unsaturated or polyunsaturated or pufa. Además, se restringió la búsqueda a los últimos 5 años (2020-2025). Se obtuvo un total de 120 artículos. Para acotar la búsqueda, se especificó el campo de búsqueda 'Resumen'. Con esto, el número de resultados se redujo a 46. Se acotó un poco más la búsqueda tras revisar los resultados añadiendo los siguientes operadores booleanos: NOT neurodegenerative disease NOT cancer NOT cardiovascular disease or cvd or heart or cardiac or coronary heart disease NOT postoperative or post

operative or post-surgery or post-surgical NOT allergies or allergy or allergic NOT arterosclerosis NOT arthritis or osteoarthritis or rheumatoid arthritis. De nuevo selecciono que estos se busquen en el 'Resumen'. Se redujo la búsqueda a 33 resultados. Se realizó la búsqueda con los mismos criterios en la base de datos CINHALL, donde se obtuvieron 17 resultados. Se fusionaron ambas bases de datos para tener solo en cuenta aquellos artículos que fueran diferentes en ambas y se obtuvieron un total de 33 resultados; que fue el número final del que parte la revisión.

Con la búsqueda 2 se pretendió encontrar artículos que demuestren la relación entre la inflamación crónica causada por la nutrición y la fertilidad. Se realizó el mismo proceso que antes, y finalmente, fusionando las dos bases de datos MEDLINE (23 resultados) Y CINHALL (8 resultados) con las palabras clave chronic inflammation AND infertility or infertile or fertility issues AND nutrition or diet or food or nourishment or food intake or eating, se obtuvo un total de 31 resultados. Nuevamente, se acotó la búsqueda al resumen y en los últimos cinco años.

De manera adicional, se fueron añadiendo algunas citas bibliográficas ajenas a las búsquedas anteriores, y pertenecientes a búsquedas más concretas sobre algo en particular.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Consecuencias del consumo desequilibrado de AG ω -6 y ω -3

4.1.1 Consecuencias en el hipotálamo y la hipófisis

El hipotálamo es el centro integrador de señales metabólicas, hormonales e inflamatorias que regulan entre otros, el eje HHG. En condiciones fisiológicas, la barrera hematoencefálica (BHE) limita el paso de células inmunitarias periféricas al Sistema Nervioso Central (SNC). Sin embargo, determinadas citocinas pueden atravesarla mediante mecanismos de transporte; o a través de los órganos circunventriculares, que carecen de BHE. Además, cuando la BHE incrementa su permeabilidad - ya sea por acción directa de citocinas, estrés oxidativo o daño vascular - tanto células inmunitarias como citocinas pueden acceder al parénquima cerebral (Barabás et al., 2020).

La microglía, está presente en el tejido cerebral cercano a la BHE. Se trata de Mφs residentes que, en su estado de reposo, mantienen el entorno bajo vigilancia; pero son muy sensibles a perturbaciones pequeñas conocidas como estresores.

En respuesta a los estresores, la microglía se activa convirtiéndose en células fagocíticas ameboides. Los fenotipos de microglía activada existen en un espectro a gran escala con dos puntos finales: la microglía de fenotipo M1 es proinflamatoria, mientras que la microglía de tipo M2 es antiinflamatoria. Las moléculas proinflamatorias generadas en exceso en una situación de inflamación crónica activan la microglía y estimulan su polarización hacia el fenotipo M1, el cual, contribuiría aún más en la liberación de citoquinas proinflamatorias como IL-6, TNF- α e IL-1 β (Barabás et al., 2020).

Además, estudios recientes han demostrado que algunas neuronas de GnRH de ratón poseen receptores para citocinas proinflamatorias (IL-18R α) y antiinflamatorias (IL-10R). Esto abre la posibilidad de que las citocinas actúen directamente sobre las neuronas GnRH y, por tanto, influyan en la función reproductiva (Barabás et al., 2020).

Las neuronas liberadoras de GnRH están principalmente controladas por la kisspeptina, un neuropéptido liberado por las neuronas kisspeptinérgicas. Un estudio con cultivos primarios de células hipotalámicas fetales humanas que contenían un 80 % de neuronas GnRH, investigó el efecto de la citocina proinflamatoria TNF- α sobre la liberación de GnRH. Se ha descubierto que el TNF- α reduce la secreción de GnRH mediante la regulación negativa de la señalización de la kisspeptina (Barabás et al., 2020).

Por otro lado, las membranas neuronales también están compuestas por fosfolípidos. La modificación del equilibrio fisiológico de AG puede afectar a la fluidez de la membrana, y ello, consecutivamente, a la distribución y funcionalidad de los receptores ubicados en ella. Debido a esto, los receptores de estrógenos y andrógenos necesarios para que el eje HGG funcione correctamente también se verán afectados (Gu et al., 2024).

Paralelamente, en el siguiente estudio se ha descrito que el entorno inflamatorio generado, activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, o más comúnmente conocido como ‘Eje del estrés’; incrementando la liberación de cortisol (Zhou et al., 2022). El cortisol es un glucocorticoide que, en niveles elevados y mantenidos en el tiempo, tiene un efecto inhibitorio directo sobre las neuronas GnRH.

En cuanto a la hipófisis, posee células gonadotropas encargadas de liberar LH y FSH. Las modificaciones en la fluidez de las membranas en el caso de las células hipofisarias, puede implicar la reducción de la expresión de dichos receptores de GnRH, de manera que la hipófisis responda con menor eficacia a las señales del hipotálamo, disminuyendo, por

tanto, la secreción de LH y FSH. La afección sobre la fluidez de las membranas también puede afectar al proceso de exocitosis hormonal, dificultando la liberación de LH y FSH (Gu et al., 2024).

Hay que destacar también que, se ha demostrado que $\text{TNF-}\alpha$ puede actuar sobre las células lactotropas de la hipófisis promoviendo la síntesis y liberación de prolactina en ratas. Para ello emplearon una línea de células pituitarias de rata modificadas genéticamente para expresar la enzima luciferasa bajo el control del promotor humano de prolactina, evaluando también el gen de la prolactina endógeno. Como resultado, $\text{TNF-}\alpha$ aumentó la actividad del promotor de prolactina, elevando su expresión (Friedrichsen et al., 2005). La hiperprolactinemia generada puede inhibir la secreción de GnRH, disminuyendo LH y FSH en consecuencia.

4.1.2 Consecuencias en la gónada femenina. Foliculogénesis y ovulación

Las alteraciones mencionadas que se producen en el hipotálamo y la hipófisis culminan en una estimulación deficiente del punto final del eje, el ovario. Y nuevamente, en las células gonadales también se reducen la cantidad de receptores, de manera que se reduce la sensibilidad del ovario a las hormonas hipofisarias. Así, los folículos no reciben las señales adecuadas para madurar y desarrollarse correctamente, y en muchos casos, se produce su muerte prematura, generándose una reducción de la reserva ovárica. Su capacidad para reducir la cantidad de estradiol para producir el pico de LH también se va a ver reducida en consecuencia (Gu et al., 2024).

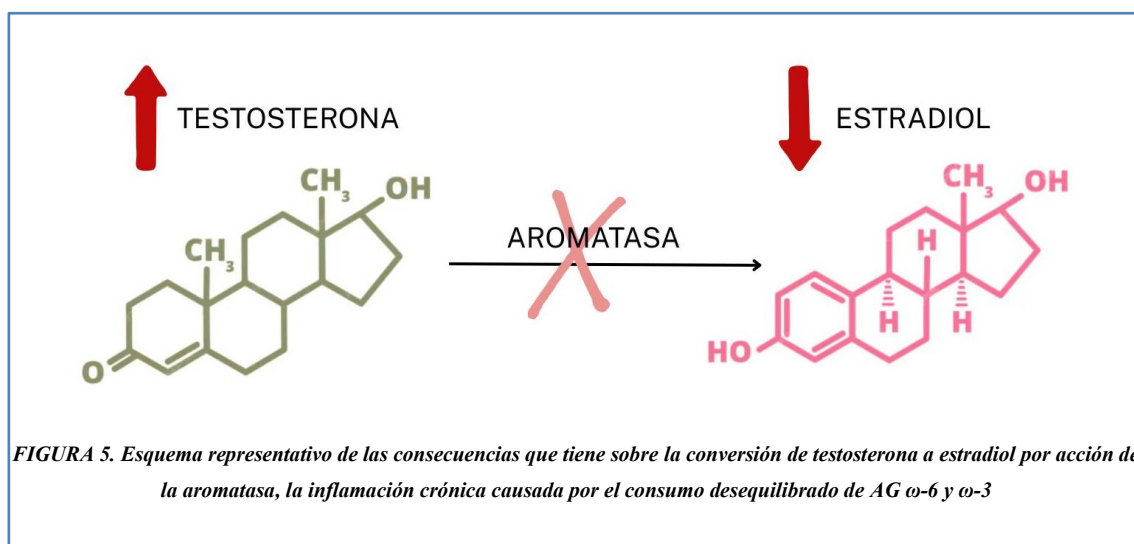
A nivel molecular, un aumento persistente de la cantidad de citoquinas proinflamatorias puede alterar el proceso de angiogénesis folicular, dificultando el aporte de nutrientes y oxígeno al folículo en crecimiento y afectando, por tanto, negativamente su viabilidad. De igual forma, un exceso de $\text{TNF-}\alpha$, que se encargaba principalmente de estimular la atresia de los folículos no dominantes; puede favorecer una atresia folicular patológica, afectando no solo a folículos secundarios o terciarios, sino incluso comprometiendo el desarrollo del folículo dominante (Orisaka et al., 2023).

La producción de citoquinas proinflamatorias de manera persistente en su conjunto puede reducir la actividad de las MMPs, de manera que se dificulte la degradación de la pared folicular y liberación del ovocito (Tan & Wang, 2024).

El aumento en la producción de ROS, también genera efectos negativos sobre la función ovárica. El exceso de ROS puede dañar el ADN tanto nuclear como mitocondrial de los ovocitos, reducir su calidad y comprometer su competencia para ser fecundados. Asimismo, es capaz de interferir con las vías de señalización esenciales para la maduración folicular y la ovulación, como la vía de las MAPK. Este ambiente oxidativo también puede inducir la apoptosis de las células de la granulosa, reduciendo su capacidad de producir estradiol y apoyar el crecimiento del folículo. Como resultado, se observa una disminución de la calidad ovocitaria, además de una tasa más alta de folículos atrésicos (Liang et al., 2023).

4.1.3 Consecuencias en la esteroidogénesis ovárica

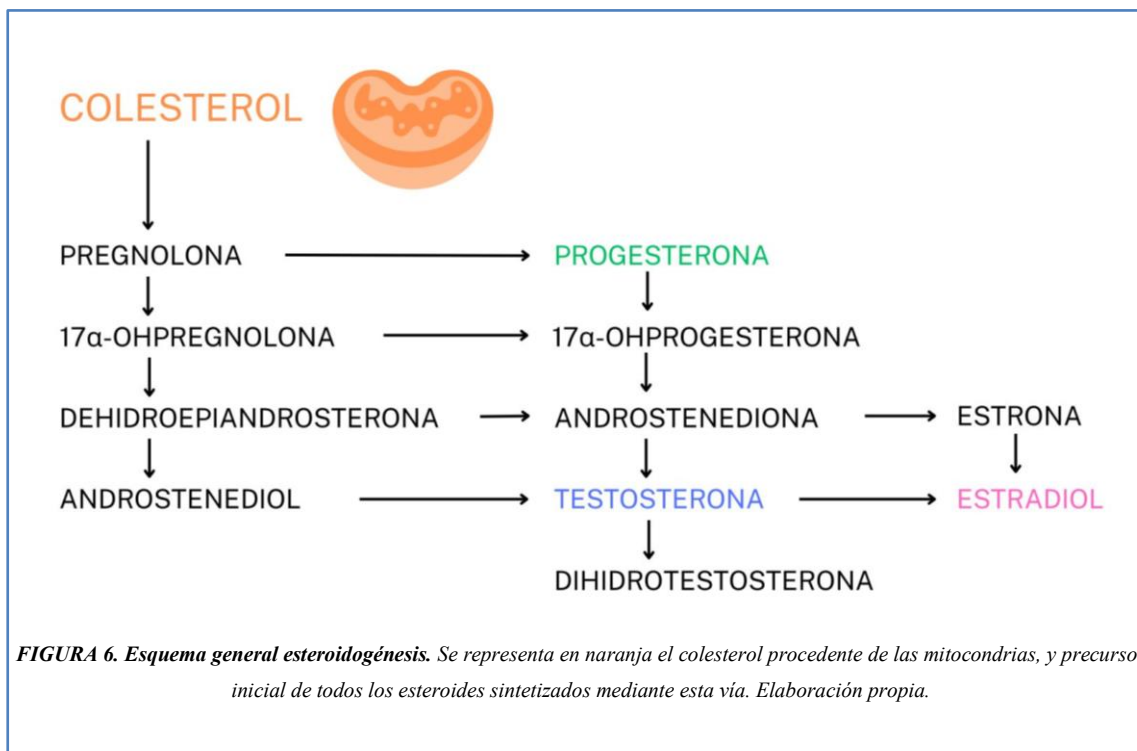
La producción de estrógenos y andrógenos tiene lugar principalmente en las células de la teca interna (andrógenos) y las células de la granulosa (estrógenos). El entorno inflamatorio puede afectar negativamente esta esteroidogénesis mediante la inhibición de enzimas clave en la biosíntesis hormonal, como la aromatasa (CYP19A1), responsable de convertir andrógenos en estrógenos dentro de las células de la granulosa (**figura 5**). Un estudio realizado en una línea celular humana derivada de células de la granulosa tumorales, demostró que la presencia de IL-6 reduce la actividad de la aromatasa en aproximadamente un 50% respecto al control (Deura et al., 2004).



Además, el estrés oxidativo altera la función mitocondrial en las células foliculares. Las mitocondrias, fundamentales en esta esteroidogénesis, ya que participan en la conversión del colesterol en pregnenolona, paso inicial en la síntesis de todas las hormonas

esteroideas, a través de distintas enzimas (**figura 6**). Cuando el exceso de especies ROS daña la mitocondria, se reduce la disponibilidad de colesterol utilizable y se altera la actividad enzimática, dificultando la producción de esteroides, lo que no solo incluye al estradiol, sino también a otros como la progesterona. (Urs et al., 2020)

Este doble impacto - por citocinas inflamatorias y por disfunción mitocondrial - afecta negativamente a la fertilidad femenina, reduciendo la calidad ovocitaria y la receptividad endometrial.



4.1.4 Consecuencias en la luteinización y el Cuerpo Lúteo

La producción fisiológica de moléculas antiinflamatorias en este momento del ciclo entra en conflicto con el microambiente proinflamatorio, de manera que se puede comprometer tanto la formación como la funcionalidad del cuerpo lúteo.

La alteración del proceso de esteroideogénesis (**figura 6**), puede traducirse en una insuficiencia lútea funcional. Esta condición se asocia con niveles inadecuados de progesterona durante la fase lútea, afectando a la receptividad endometrial y reduciendo las posibilidades de implantación y mantenimiento del embarazo (Lu et al., 2018).

La inflamación prolongada y el exceso de ROS también favorecen la apoptosis prematura de las células lúteas, comprometiendo aún más la viabilidad del cuerpo lúteo. Esta

degeneración precoz se ha vinculado con fallos de implantación embrionaria e infertilidad (Lu et al., 2018).

Por otro lado, la vascularización del cuerpo lúteo, que es esencial para su función endocrina, también puede verse afectada. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es clave en la angiogénesis lútea. Sin embargo, en condiciones de estrés oxidativo crónico e inflamación sistémica, se ha demostrado una disminución en la expresión de VEGF, lo que reduce el aporte sanguíneo al cuerpo lúteo y limita la entrega de colesterol y gonadotropinas necesarias para su funcionamiento hormonal (Lu et al., 2018).

4.1.5 Consecuencias en fecundación y receptividad endometrial

Se ha comprobado que la inflamación crónica y el estrés oxidativo afectan la función de las trompas de Falopio, disminuyendo la probabilidad de que ocurra una fecundación exitosa. El movimiento coordinado de las células ciliadas y las contracciones peristálticas es necesario para generar un flujo que transporte los óvulos y los espermatozoides hacia el útero. La inflamación puede afectar a la coordinación del batido ciliar reduciendo la eficiencia del transporte de los gametos. Además, el estrés oxidativo puede afectar a la función muscular mediante el daño de proteínas estructurales y motoras como la dineína, reduciendo las contracciones peristálticas necesarias. Adicionalmente, la alteración del ambiente en el interior de las trompas puede afectar a la viabilidad de los gametos y el embrión (Pantos et al., 2022).

Por otro lado, la receptividad endometrial, se ve gravemente comprometida bajo condiciones inflamatorias. La sobreproducción de citoquinas proinflamatorias y ROS alteran la expresión de moléculas de adhesión (integrinas, selectinas, cadherinas) y genes receptivos clave como Leukemia Inhibitory Factor (LIF), imprescindibles para la ventana de implantación. Esto reduce la capacidad del endometrio para reconocer y anidar al embrión. Un microambiente endometrial con inflamación crónica también conlleva una disminución en la expresión de receptores de progesterona (PR-A y PR-B), lo que genera una resistencia a esta hormona y una menor capacidad para lograr una correcta decidualización y receptividad endometrial. Esto puede ser uno de los factores causantes de dificultades reproductivas en mujeres con condiciones inflamatorias crónicas (Pantos et al., 2022).

4.2 ENFOQUE NUTRICIONAL PARA LA MODULACIÓN DE LA INFLAMACIÓN EN EL CONTEXTO DE LA FERTILIDAD.

Los AG esenciales son aquellos que el organismo humano no puede sintetizar, por lo que deben ser incorporados a través de la alimentación. En el caso de las familias de los ω -6 y ω -3, el LA y el ALA respectivamente, son de carácter esencial.

No obstante, la conversión de ALA en DHA y EPA es insuficiente para alcanzar niveles óptimos en el organismo de AG ω -3: entre 7 y 21% para el EPA y entre 0.01 y 1% para el DHA (*figura 8*). Y esta conversión se hace aún más insuficiente cuando la dieta está sobrecargada de ω -6, debido a la competencia por las enzimas. Por ello, aunque el ALA es el de carácter esencial, también conviene saber fuentes de las que obtener EPA y DHA. (Saini et al., 2021)



FIGURA 8. Representación de los porcentajes de conversión de ALA en EPA y DHA. Elaboración propia.

La conversión más alta de ALA a EPA ocurre cuando LA y ALA se suministran en una proporción de 1:1. Por lo tanto, reducir la ingesta de LA y aumentar la ingesta de ALA puede ayudar a mantener la ingesta dietética de PUFA n -6/ n -3 en una proporción de 1:1.

Según el Panel de Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias (NDA) de la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (AESA), la ingesta total de grasa debe estar dentro del 20–35% de la energía (E%), es decir, de las kcal calorías totales consumidas al día. La Ingesta Adecuada (IA) para ALA se establece en 0.5 E%. Y la ingesta de EPA y DHA para adultos se recomienda 250 mg/día calculado en referencia a un total de unas 2000 kcal consumidas al día (Saini et al., 2021).

4.2.1 Principales fuentes de ALA

TABLA 6. Contenido de ALA en fuentes dietéticas principales seleccionadas. (Takic et al., 2022)

FUENTE	Gramos / 100 gramos
Semillas de chía	17.83
Semillas de lino	17.09
Colza	2.46
Haba de soja	1.29
Nuez	6.18
Pacana	1.05
Aceite de linaza	53.38
Aceite de soja	6.78
Aceite de cánola	5.80

En la tabla se presentan los principales alimentos que contienen una mayor cantidad en gramos de ALA (**tabla 6**). Las plantas sí que poseen las enzimas necesarias para la síntesis de ALA, por lo que las semillas, nueces y aceites vegetales son las principales fuentes de ALA. La ingesta adecuada de ALA es de 1,1 g/día para las mujeres y 1,6 g/día para los hombres (Takic et al., 2022).

4.2.2 Principales fuentes de EPA y DHA

Las microalgas marinas como el fitoplancton son los productores de EPA y DHA en la cadena alimentaria. Como los peces y mariscos se alimentan principalmente de ellas o de otros organismos que las han consumido, el EPA y el DHA se acumula en sus tejidos, principalmente en la grasa y el hígado. Por ello, en nuestra dieta, también podemos consumir EPA y DHA directamente, a partir de pescados y mariscos de manera fundamental (**tabla 7**).

TABLA 7. Contenido de ALA en fuentes dietéticas principales seleccionadas. (Saini et al., 2021)

FUENTE	Gramos / 100 gramos
Anchoas y arenques	2.3-2.4
Caballa atlántica y del pacífico	1.3-2.1
Salmón atlántico	1.2-2.4
Sardinas atlánticas y del pacífico	1.1-1.6
Atún blanco	1.7
Ostras del pacífico	1.5
Mejillones azules	0.9
Calamares	0.7
Almejas	0.2-0.3

4.2.3 La dieta mediterránea

Desde un punto de vista nutricional, la dieta mediterránea se distingue por un perfil lipídico rico en AG omega-3. Entre los alimentos característicos de la dieta mediterránea que aportan AG omega-3, destacan:

- Pescado azul (sardinas, caballa, salmón, boquerones, atún)
- Nueces
- Semillas de lino y chía
- Aceite de oliva virgen extra: aunque no aporta cantidades significativas de omega-3, este aceite actúa de forma sinérgica al proporcionar ácido oleico y polifenoles antioxidantes, que estabilizan los PUFAs y protegen su integridad funcional frente al estrés oxidativo. También modula la actividad de enzimas como la COX-2 y regula mediadores inflamatorios como la IL-6 o el TNF- α .

4.2.3 Estudios que demuestran el beneficio del consumo de AG omega-3 en la fertilidad

Una revisión sistemática y metaanálisis (Trop-Steinberg et al., 2024) evaluó el efecto de la ingesta dietética de AG ω -3 sobre la fertilidad femenina, incluyendo tanto concepciones naturales como tratamientos de reproducción asistida. El análisis encontró que las mujeres que recibieron ω -3 tenían mayores probabilidades de embarazo: en tratamientos de fertilidad asistida (OR: 1,74; IC 95%: 1,27-2,39), en concepciones naturales (OR: 1,36; IC 95%: 1,07-1,73). Además, la suplementación con ω -3 mejoró la tasa de fecundación de los ovocitos en tratamientos de reproducción asistida (OR: 2,14; IC 95%: 1,52-3,01). Aunque la heterogeneidad entre los estudios fue alta por diferencias en dosis, duración y características de la población, los resultados sugieren que la ingesta de ω -3 puede tener un efecto positivo significativo sobre la fertilidad femenina.

Un estudio prospectivo (Stanhisser et al., 2022) evaluó la relación entre la suplementación con AG omega-3 y la tasa de embarazo en mujeres sin antecedentes de infertilidad. Se analizaron datos de 900 mujeres que intentaban concebir durante un máximo de tres meses. Se observó que aquellas que consumían suplementos de ω -3 en al menos el 20% de los días de su ciclo menstrual tenían una probabilidad significativamente mayor de concebir en comparación con las que no los consumían (OR: 1.51, IC 95%: 1.12-2.04).

Un estudio transversal (Wang et al., 2022) analizó la relación entre la ingesta de PUFA y la infertilidad femenina utilizando datos de tres ciclos de mujeres estadounidenses de entre 20 y 44 años. Los resultados indicaron que una mayor ingesta de DHA se asoció con un menor riesgo de infertilidad (OR = 0.998; IC 95%: 0.998-0.999). Además, en mujeres de 20 a 34 años, un mayor índice ω -6/ ω -3 se asoció con un mayor riesgo de infertilidad (OR: 1.002; IC 95%: 1.000-1.005).

En un estudio prospectivo de cohorte (Schipper et al., 2025) realizado en la población general preconcepcional, investigaron la relación entre la ingesta dietética periconcepcional de PUFA, incluyendo ALA, EPA y DHA, y los resultados reproductivos en mujeres y hombres. Entre las 830 mujeres evaluadas, se observó que una mayor ingesta de ω -3, así como una proporción menor de ω -6/ ω -3, se asoció significativamente con una mayor fecundabilidad (OR:1,17; IC 95 %: 1,07-1,28) y con una menor probabilidad de subfertilidad (OR: 0,80; IC 95 %: 0,65-0,98).

5. CONCLUSIONES

La evidencia científica revisada indica la importancia de mantener un IME estable en lo que al sistema reproductor femenino se refiere. Una inflamación de carácter fisiológico es necesaria para que se de el proceso reproductivo, por ello, la alteración de señales, por causa de una inflamación sostenida, en cualquier estadio del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, puede afectar al proceso reproductivo femenino. Existen múltiples causas de inflamación crónica, entre ellas, la nutrición.

En este ámbito, es fundamental mantener el equilibrio en el índice de AG omega-6 y omega-3 debido a su carácter pro y antiinflamatorio, respectivamente. El ALA, precursor de la ruta de los AG omega-3, es de carácter esencial, por lo que su consumo a través de la dieta es de gran importancia. No obstante, su reducida eficiencia de conversión en EPA y DHA otorga también relevancia a conocer las fuentes alimentarias en las que estos se encuentran.

La investigación de la influencia directa del índice de omega 3 y omega 6 es limitada debido a la variabilidad individual en varios aspectos, como la absorción y el metabolismo de AG, la diversidad en sus dosis y composición de los alimentos estudiados, o la dificultad para controlar otros factores dietéticos, ambientales y genéticos que también influyen en la fertilidad. Por ello, es un ámbito en el que se necesita mucha más investigación con ensayos clínicos más amplios y controlados.

No obstante, en esta revisión se demuestra que, en mayor o menor medida, los ácidos omega-3 representan un factor dietético modificable con potencial para mejorar la salud reproductiva.

BIBLIOGRAFÍA

- Ameho, S., & Klutstein, M. (2025). The effect of chronic inflammation on female fertility. *Reproduction*, 169(4), 240197. <https://doi.org/10.1530/REP-24-0197>
- Barabás, K., Szabó-Meleg, E., & Ábrahám, I. M. (2020). Effect of Inflammation on Female Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Neurons: Mechanisms and Consequences. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(2), 529. <https://doi.org/10.3390/IJMS21020529>
- Dai, M., Xu, Y., Gong, G., Zhang, Y., Tailang, Y., Zeng, Y., Zhongshan Urological Hospital, S., & Su Liu, C. (2023). Roles of immune microenvironment in the female reproductive maintenance and regulation: novel insights into the crosstalk of immune cells. *Frontiers in Immunology*, 14, 1109122. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2023.1109122>
- Deura, I., Harada, T., Taniguchi, F., Iwabe, T., Izawa, M., & Terakawa, N. (2004). Interleukin-6 reduced estrogen production in a human granulosa tumor cells: Its implication in endometriosis-associated infertility. *Fertility and Sterility*, 82, S163. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.07.420>
- Friedrichsen, S., Harper, C. V., Semprini, S., Wilding, M., Adamson, A. D., Spiller, D. G., Nelson, G., Mullins, J. J., White, M. R. H., & Davis, J. R. E. (2005). TNF- α activates the human prolactin gene promoter via NF- κ B signaling. *Endocrinology*, 147(2), 773. <https://doi.org/10.1210/EN.2005-0967>
- Gu, C., Philipsen, M. H., & Ewing, A. G. (2024). Omega-3 and -6 Fatty Acids Alter the Membrane Lipid Composition and Vesicle Size to Regulate Exocytosis and Storage of Catecholamines. *ACS Chemical Neuroscience*, 15(4), 816–826. https://doi.org/10.1021/ACSCHEMNEURO.3C00741/SUPPL_FILE/CN3C00741_SI_001.PDF
- Liang, J., Gao, Y., Feng, Z., Zhang, B., Na, Z., & Li, D. (2023). Reactive oxygen species and ovarian diseases: Antioxidant strategies. *Redox Biology*, 62, 102659. <https://doi.org/10.1016/J.REDOX.2023.102659>
- Lu, E., Li, C., Wang, J., & Zhang, C. (2019). Inflammation and angiogenesis in the corpus luteum. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 45(10), 1967–1974. <https://doi.org/10.1111/JOG.14076;WGROU:STRING:PUBLICATION>
- Lu, J., Wang, Z., Cao, J., Chen, Y., & Dong, Y. (2018). A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E*, 16(1), 80. <https://doi.org/10.1186/S12958-018-0391-5>
- Orisaka, M., Mizutani, T., Miyazaki, Y., Shirafuji, A., Tamamura, C., Fujita, M., Tsuyoshi, H., & Yoshida, Y. (2023). Chronic low-grade inflammation and ovarian dysfunction in women with polycystic ovarian syndrome, endometriosis, and

- aging. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1324429.
<https://doi.org/10.3389/FENDO.2023.1324429>
- Poli, A., Agostoni, C., & Visioli, F. (2023). Dietary Fatty Acids and Inflammation: Focus on the n-6 Series. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4567.
<https://doi.org/10.3390/IJMS24054567>
- Saini, R. K., Prasad, P., Sreedhar, R. V., Naidu, K. A., Shang, X., & Keum, Y. S. (2021). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs): Emerging Plant and Microbial Sources, Oxidative Stability, Bioavailability, and Health Benefits—A Review. *Antioxidants*, 10(10), 1627. <https://doi.org/10.3390/ANTIOX10101627>
- Takic, M., Pokimica, B., Petrovic-Oggiano, G., & Popovic, T. (2022). Effects of Dietary α -Linolenic Acid Treatment and the Efficiency of Its Conversion to Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids in Obesity and Related Diseases. *Molecules*, 27(14), 4471. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES27144471>
- Tan, B., & Wang, J. (2024). Role of IL-6 in Physiology and Pathology of the Ovary. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*, 51(9), 208.
<https://doi.org/10.31083/J.CEOG5109208/2709-0094-51-9-208/FIG1.JPG>
- Urs, D. B. S., Wu, W. H., Komrskova, K., Postlerova, P., Lin, Y. F., Tzeng, C. R., & Kao, S. H. (2020). Mitochondrial function in modulating human granulosa cell steroidogenesis and female fertility. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10). <https://doi.org/10.3390/IJMS21103592>,
- Wu, H., Zhu, R., Zheng, B., Liao, G., Wang, F., Ding, J., Li, H., & Li, M. (2022). Single-Cell Sequencing Reveals an Intrinsic Heterogeneity of the Preovulatory Follicular Microenvironment. *Biomolecules*, 12(2), 231.
<https://doi.org/10.3390/BIOM12020231/S1>
- Xu, R., Molenaar, A. J., Chen, Z., & Yuan, Y. (2025). Mode and Mechanism of Action of Omega-3 and Omega-6 Unsaturated Fatty Acids in Chronic Diseases. *Nutrients*, 17(9), 1540. <https://doi.org/10.3390/NU17091540>
- Zhou, L., Xiong, J. Y., Chai, Y. Q., Huang, L., Tang, Z. Y., Zhang, X. F., Liu, B., & Zhang, J. T. (2022). Possible antidepressant mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids acting on the central nervous system. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 933704. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2022.933704>

ANEXOS

Anexo A. Tablas

TABLA A1. Células inmunes que conforman el IME durante la etapa de Foliculogénesis, así como su origen, las moléculas que liberan, y las funciones principales que llevan a cabo. Elaboración propia.

CÉLULA	MOLECULAS QUE LIBERA	FUNCIÓN PRINCIPAL
Mφ	IL-6, TNF- α , TGF- β , VEGF, factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)	Estimulan crecimiento folicular, angiogénesis, selección del folículo dominante
CD	IL-12, IL-18	Activan linfocitos T, modulan tolerancia inmunitaria
LT	IL-2, IL-10	Modulan la inflamación y la atresia folicular
NK y mastocitos	IL-8, VEGF	Estimulan angiogénesis y remodelado vascular

TABLA A2. Células inmunes que conforman el IME durante la etapa de Preovulación, así como su origen, las moléculas que liberan, y las funciones principales que llevan a cabo. Elaboración propia.

CÉLULA	MOLECULAS QUE LIBERA	FUNCIÓN PRINCIPAL
Mφ	IL-1 β , TNF- α , MMPs, VEGF	Inician la degradación de la MEC y estimulan angiogénesis
CD		Activan linfocitos T, modulan tolerancia inmunitaria
LT	IL-2, IL-4, IL-10	Promueven quimiotaxis, modulan inflamación
Neutrófilos	ROS, MMPs, IL-8	Degradan la matriz, eliminan células muertas

TABLA A3. Células inmunes que conforman el IME durante la etapa de Ovulación, así como su origen, las moléculas que liberan, y las funciones principales que llevan a cabo. Elaboración propia.

CÉLULA	MOLÉCULAS QUE LIBERA	FUNCIÓN PRINCIPAL
Mφ	VEGF, IL-10, TGF-β	Reparación, vascularización, luteinización
LT	IL-10, TGF-β	Control exceso inflamatorio, tolerancia

TABLA A4. Células inmunes que conforman el IME durante la etapa de Preovulación, así como su origen, las moléculas que liberan, y las funciones principales que llevan a cabo. Elaboración propia.

CÉLULA	MOLÉCULAS QUE LIBERA	FUNCIÓN PRINCIPAL
Mφ	L-10, TGF-β	Tolerancia frente al gameto masculino
Células NK	Perforina, IFN-γ	Control de infecciones, vigilancia sin activar inflamación
CD	IL-12, CCL2	Tolerancia frente al gameto masculino
LT	IL-10, TGF-β	Tolerancia frente al gameto masculino

TABLA A5. Células inmunes que conforman el IME durante la etapa de Postovulación, así como su origen, las moléculas que liberan, y las funciones principales que llevan a cabo. Elaboración propia.

CÉLULA	MOLÉCULAS QUE LIBERA	FUNCIÓN PRINCIPAL
Mφs deciduales	IL-10, TGF-β, MMPs	Remodelación tisular, eliminación de restos celulares, regulación de la inflamación
Células NK uterinas	VEGF, TGF-β, IL-10	Remodelación vascular, tolerancia embrionaria, secreción de factores de crecimiento
CD	IL-12	Presentación de antígenos, modulan el reclutamiento de otras células inmunes
LT	IL-10, TGF-β	Inducen tolerancia materna al embrión

Anexo B. Abreviaturas

ALA ácido alfa linolénico

AG ácidos grasos

AA ácido araquidónico

AESA Agencia Europea de Seguridad Alimentaria

BHE barrera hematoencefálica

CD células dendríticas

COX-2 enzima ciclooxigenasa 2

DGLA ácido dihomo-gamma-linolénico

DHA ácido dicosahexanoico

ETA ácido eicosatetraenoico

EPA ácido ecosapentaenoico

E% energía

FSH hormona foliculoestimulante

FGF factor de crecimiento de fibroblastos

GnRH hormona liberadora de gonadotropinas

GLA ácido gamma linolénico

HHG eje hipotálamo-hipófisis-gonadal

HLA antígeno leucocitario humano

hCG gonadotropina coriónica humana

IME microambiente inmunitario

IL-6 interleucina-6

IL-8 interleucina-8

IL-10 interleucina-10

IA Ingesta Adecuada

LH hormona luteinizante

LT linfocitos T

LTh / CD4+ linfocitos T helper

LIF Leukemia Inhibitory Factor,

LOX lipooxigenasa

LTB-4 leucotrieno B4

LTB-5 leucotrieno B5

LA ácido linoleico

Mφs macrófagos

MEC matriz extracelular

MMPs metaloproteinasas de matriz

MII metafase II

NK células natural killer

NDA Panel de Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias

OR odds ratio

PUFAs AG poliinsaturados

PGE-1 prostaglandina E1

PGE-2 prostaglandina E2

PGE-3 prostaglandina E3

ROS especies reactivas de oxígeno

SI Sistema Inmune

SNC Sistema Nervioso Central

TNF- α factor de necrosis tumoral alfa

TGF- β factor de crecimiento
transformante beta

uNK células NK uterinas

VEGF factor de crecimiento endotelial
vascular

ω -3 omega 3

ω -6 omega 6