

Ácidos grasos Omega-3 y trastornos afectivos en la mujer

Omega-3 fatty acids and women affective disorders

Jesús J. de la Gándara¹, Santiago Palacios², María Jesús Cancelo³, María Rosario Castaño⁴, Aquilino García⁵, Xavier Pintó⁶, Rafael Sánchez Borrego⁷, Gerard Bannenberg⁸, Emilio Gil⁹.

Recibido: 15/10/12

Aceptado: 15/04/13

Resumen

Las mujeres están sometidas a altas presiones ambientales y biológicas que ponen en riesgo su salud mental, especialmente en relación con las etapas críticas del ciclo reproductivo (menstruación, embarazo, menopausia, etc.). Durante esas etapas el riesgo de padecer depresiones y otros trastornos emocionales es el doble que en el varón. La prevención de tales riesgos implica cambios en los estilos de vida, en los hábitos psicofísicos e higiénico dietéticos. Concretamente, las pautas nutricionales, sobre todo concernientes a elementos esenciales, deberían ser especialmente cuidadosas, para evitar déficits que impliquen riesgos biológicos y cerebrales. Entre dichos elementos esenciales se encuentran los ácidos grasos omega 3, cuyas cantidades en la ingesta son habitualmente inferiores a las mínimas recomendadas, en torno a 500 mg día de compuestos equilibrados en EPA+DEA. Las deficiencias de estos se han relacionado con aumento de riesgo de depresión y otros trastornos, y con deficiente respuesta a los tratamientos habituales. La suplementación con omega 3 se ha revelado en numerosos estudios, consensos y meta-análisis, como un método eficaz para prevenir y tratar estados depresivos en la mujer, especialmente en las etapas críticas, comportando adicionalmente beneficios para otros aspectos

¹Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario de Burgos. Universidad de Burgos.

²Director, Instituto Palacios, Salud y Medicina de la Mujer.

³Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá.

⁴Instituto Palacios, Salud y Medicina de la Mujer.

⁵Vocal Nacional de Alimentación, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

⁶Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Bellvitge.

⁷Director Médico Clínica Diatros.

⁸Business Development Manager, Solutex.

⁹Gerente Médico Ferrer Health Care.

Correspondencia: Dr. D. J.J. de la Gándara
Servicio de Psiquiatría
Hospital Universitario de Burgos
jgandara@saludcastillayleon.es

Conflicto de intereses: Para realizar el presente estudio se ha contado con el apoyo técnico y financiero de Ferrer Health Care.

tos de la salud femenina (síntomas disfóricos, síndrome menopáusico, protección cardiovascular, etc.), así como mejor desarrollo fetal y cerebral cuando se aplica durante el embarazo.

Palabras clave: Mujer. Depresión. Ácidos grasos omega 3.

Summary:

Women's are subject to environmental and biological pressures that put in risk her mental health, especially in relation with the critical stages of the reproductive cycle (menstruation, pregnancy, menopause, etc.). During these stages of their life, the risk of suffering depressions and other emotional disorders is double that in the male. The prevention of such risks involves changes in life style, psychophysical and hygienic dietetic habits. In particularly the nutrition counseling, especially those related to basic elements, should be especially taken into account, to avoid deficits that imply biological and cerebral risks. Within the above mentioned basic elements the fatty acids omega 3 are quite important, as the ingested amounts are normally lower than the recommended minims, around 500 mg per day of EPA+DHA. The deficiencies of these fatty acids have been related to an increase on the risk of depression and to a poorest response to the current treatments. The supplementation with omega 3 has been studied in numerous studies and meta-analysis as an effective method to anticipate and to treat depressive conditions in the woman, specially in the critical notable stages, with additional benefits on other women's health conditions (dysphoric symptoms, menopauses syndrome, etc.) as well as on a better fetal and cerebral development when it is applied during the pregnancy.

Key words: Women. Depression. Omega 3 fatty acids.

ABREVIATURAS:

- AA: Ácido araquidónico
- AL: Ácido linoleico
- ALA: Ácido alfa-linolénico
- AGO3: Ácidos grasos poli-insaturados omega-3
- EPA: Ácido eicosapentaenoico
- DHA: Ácido docosahexaenoico

INTRODUCCIÓN: MUJER, NUTRICIÓN Y SALUD MENTAL

La mujer se ve afectada con mayor frecuencia que el hombre por exigencias vitales, emocionales y cognitivas que comprometen el equilibrio psicológico y ponen en riesgo la salud mental. Entre los determinantes de esta se encuentran, junto a numerosos aspectos psicosociales (el trabajo, la familia, la economía...), otros como la edad, las presiones estéticas, los acontecimientos reproductivos, el estado de salud general, la actividad psico-física, o las pautas higiénico-dietéticas y nutricionales.

En las mujeres, con frecuencia se concitan varios de ellos a un tiempo, lo que aumenta el riesgo de padecer, entre otros, trastornos afectivos y comportamentales. Más concretamente, hay etapas de la vida de la mujer (pubertad, menstruación, embarazo, posparto, menopausia, climaterio, envejecimiento) (Tabla 1) en las cuales las exigencias adaptativas en general (estrés), y las nutricionales en particular, son más elevadas. Precisamente en estas etapas, estas exigencias con frecuencia se ven comprometidas por estilos de vida inadecuados y regímenes dietéticos insuficientes o erróneos. Estos últimos, a menudo implican déficits de elementos esenciales, como aminoácidos, minerales, vitaminas y, especialmente, ácidos grasos poli-insaturados omega 3 (AGO3); los cuales, a su vez, conllevan alteraciones en la síntesis y disponibilidad de neurotransmisores (serotonina, dopamina, noradrenalina, acetil colina, etc.), de la sensibilidad de los neuroreceptores de membrana, etc., que pueden inducir trastornos del humor y/o comportamentales (De la Gándara, 2008; Leal, 1999; Kessler 2003).

Tabla I
Etapas de la vida de la mujer en las que las exigencias adaptativas y nutricionales son más elevadas



AGO3, CEREBRO Y CONDUCTA

Desde su descubrimiento en los años '70, como componentes esenciales del tejido y el funcionamiento cerebral, el interés por la relación entre AGO3 (principalmente EPA y DHA) y trastornos mentales en la mujer ha crecido, hasta ser en la actualidad el principal foco de investigación en la relación entre nutrición y salud mental.

Los AGO3, son nutrientes esenciales en cualquier etapa de la vida del ser humano e imprescindibles para el funcionamiento de muchos procesos bioquímicos, de las membranas celulares, y otras funciones fisiológicas (Hibbeln et al., 2006). Los más importantes en la fisiología humana son: el ácido alfa-linolénico (ALA; C18:3 ω -3), el ácido eicosapentaenoico (EPA; C20:5 ω -3) y el

ácido docosahexaenoico (DHA ω -3). Estos ácidos grasos poseen una estructura química que el cuerpo humano es incapaz de sintetizar. Por eso, su ingesta en la dieta es necesaria para satisfacer las necesidades fisiológicas (Artenbum et al., 2006). Las recomendaciones dietéticas internacionales aconsejan el consumo de al menos dos raciones de pescado azul a la semana o el equivalente, mediante suplementación, de 500 mg al día de omega-3 (EPA + DHA) (Mataix, 2004). Estas serían las cantidades mínimas que todas las personas deberíamos incorporar, ya sea a través de la dieta normal, o mediante alimentos enriquecidos o con suplementos nutricionales. Pero en general, con los hábitos nutricionales modernos, estas cantidades no se alcanzan. Por ejemplo, en España se estima que el consumo medio de AGO3 con la dieta, es inferior a 200 mg/día, por lo que la suplementación con preparados específicos de EPA-DHA es, a todas, claramente recomendable (Mataix, 2004).

Las deficiencias nutricionales de AGO3 se han relacionado con trastornos infanto-juveniles (problemas de desarrollo cerebral y retraso mental, trastornos de conducta en la infancia, TDAH...), trastornos emocionales y conductuales en adultos (depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, trastorno borderline de personalidad, estrés, agresividad, hostilidad...), y trastornos cognitivos en personas de edad elevada (deterioro cognitivo y demencias de diverso tipo y grado) (Haag, 2003, Freeman et al., 2006).

El mecanismo por el que las deficiencias de AGO3 pueden inducir estos trastornos es complejo. Básicamente, empieza por su carácter de elementos esenciales, no sintetizables por los humanos, lo que obliga a su provisión dietética (Mataix, 2004). Su papel es clave en la síntesis de fosfolípidos que intervienen en la conformación y funcionamiento de las membranas celulares. Asimismo, son requeridos para la síntesis de eicosanoides, compuestos hormonales con numerosas funciones somato-biológicas y cerebrales, relacionadas con modulación vascular, de los procesos inflamatorios, etc. (Haag, 2004 Sinn et al., 2010).

Varios estudios neuroquímicos han relacionado los AGO3 con el funcionamiento cerebral. Concretamente, el DHA predomina en cerebro, tejido nervioso y retina, y se concentra en las sinapsis.

Sus niveles cerebrales varían de acuerdo con las dietas, y sus deficiencias se han relacionado con la menor disposición de varios neurotransmisores y fosfatidilserina, es decir, sustancias que regulan la transmisión neuronal de señales (Haag, 2003). La deficiencia de DHA se relaciona con menor nivel de 5-HIAA (Ácido 5-hidroxiindolacético, metabolito principal de la serotonina) en LCR, lo que indicaría deficiencia de serotonina (Hibbeln, et al. 1998). Asimismo, se han encontrado relaciones entre AGO3 y síntesis de péptidos que intervienen en la transducción de señales por recep-

tores de membrana, y en la expresión de genes relacionados con enzimas que intervienen en numerosas funciones cerebrales. Por último, los AGO3 intervienen en la producción de óxido nítrico y eicosanoides que regulan mecanismos vasomotores, inflamatorios y el transporte de glucosa, todos los cuales son esenciales para un correcto funcionamiento cerebral (Tabla 2) (Hibbeln et al., 1998, Uauy 2006).

Desde otro punto de vista, varios estudios han demostrado que los AGO3 juegan un importante papel en el desarrollo estructural de áreas cerebra-

Tabla II

Bases de la relación entre Ácidos Grasos Poliinsaturados Omega-3 (AGO3) y función cerebral



les implicadas en los procesos emocionales y la memoria. Concretamente, en investigación animal, se ha evidenciado su papel en el desarrollo cerebral intrauterino que repercute sobre el aprendizaje y comportamiento futuro. En humanos se ha visto que la ingesta de AGO3 por mujeres embarazadas se relaciona, no solo con la mejoría de su propio estado de ánimo, sino con un mejor desarrollo cerebral fetal. Otros estudios han evidenciado una relación positiva entre suplementación AGO3 y menor riesgo de depresión en embarazo y puerperio (Sontrop & Campbell, 2006).

Todo ello, apoya el interés de analizar cómo se traduce esta compleja relación neuroquímica entre AGO3 y cerebro en el ámbito de la psicopatología clínica, particularmente, en el terreno de los trastornos emocionales y de conducta de la mujer.

AGO3 Y DEPRESIÓN

Las depresiones son las patologías mentales más prevalentes de la mujer. Con frecuencia se presentan en forma de cuadros clínicos graves y endógenos, pero más a menudo adoptan la forma de trastornos de moderada o leve intensidad, subclínicas o enmascaradas por otros síntomas, fluctuantes, recurrentes o crónicas, y muchas veces solapadas con determinantes psicosociales, lo que con frecuencia impide o retrasan su detección y tratamiento adecuados (Leal 1999, Kessler, 2003). Mientras que en las más graves los antidepresivos y la psicoterapia han demostrado una eficacia incontestable, en el resto hay menos evidencias sobre su utilidad. Por otra parte, los antidepresivos no siempre son bien tolerados, y algunos de sus efectos adversos (aumento de peso, sedación, inhibición sexual, síndrome metabólico, etc.) son especialmente incómodos y peligrosos en las mujeres. En estos casos los cambios en el estilo de vida, y las recomendaciones higiénico-dietéticas, juegan un papel primordial en su tratamiento. Es justamente en este terreno de psicopatología clínica menos grave, pero no por eso menos molesto e incapacitante, donde se han centrado las investigaciones sobre AGO3. Su papel en el tratamiento y la prevención de las depresiones, y en particular en el terreno de la mujer depresiva, es una cuestión que cada vez recibe mayor atención de investigadores y clínicos (Saldeen & Saldeen, 2004).

Concretamente, se han realizado numerosos estudios que demuestran el importante papel de la suplementación AGO3 en la prevención y manejo de síntomas emocionales y comportamentales, asociados en determinadas etapas críticas de la vida reproductiva de la mujer, como menstruación con dismenorrea, infertilidad y abortos, embarazo y parto prematuro, preeclamsia, depresión en el postparto, lactancia y menopausia (Saldeen & Saldeen, 2004, Lucas et al., 2009). En general, los resultados de estos estudios han demostrado utilidad de las dietas ricas en AGO3 o los suplementos de estos para la mujer, y, secundariamente, se han relacionado con un mejor desarrollo fetal general y del cerebro del recién nacido, si bien en muchos de dichas indicaciones aún faltan estudios amplios y contrastados.

En todo caso, en las últimas dos décadas se han publicado, además de numerosos estudios observacionales, varios ensayos clínicos randomizados y controlados con placebo, que han evidenciado el importante papel de los AGO3 en el ámbito de la depresión en general, y en la mujer en particular. La mayoría han sido recogidos en dos amplias revisiones, un consenso y un meta-análisis (Sinn et al 2010, Freeman et al., 2006, Appleton et al., 2006, Smith, 2011), que sintetizan diáfananamente el estado de la cuestión.

En concreto, un meta-análisis (Appleton et al., 2006) revisó los 18 estudios randomizados publicados hasta esa fecha, aplicando diversas presentaciones de EPA y DHA a dosis y tiempos muy variados, entre pocos centenares y varios gramos al día, y entre 28 a 180 días. De ellos, 12 cumplían las exigencias metodológicas exigidas. El análisis estadístico evidenció un tamaño del efecto de 0.13 SDs (95% CI: 0.01, 0.25) a favor del tratamiento versus placebo, pero con gran variabilidad de resultados. Análisis más sensibles evidenciaron que el efecto era más claro (0.73; 95% CI: 0.05, 1.41; $P = 0.04$) si se circunscribía a estudios centrados en depresión mayor, diagnosticada con criterios específicos. En conclusión, pese a la heterogeneidad metodológica y dispersión de estudios y resultados, los autores apoyaron el efecto antidepresivo de AGO3, siendo más evidente cuanto más específico sea el diagnóstico de la depresión.

Ese mismo año, se publicó un Consenso (Freeman et al., 2006) sobre las evidencias disponibles

en el uso de AGO3 en psiquiatría y posibilidades de investigación futuras. Los autores del artículo participaron en el “Omega-3 Fatty Acids Subcommittee” del Comité de investigaciones sobre tratamientos psiquiátricos de la American Psychiatric Association (APA). Revisaron la literatura publicada y muchos estudios procedentes de congresos científicos. Tras un método sofisticado de consenso, se elaboró un manuscrito que se sometió a la crítica de varios comités de garantía de la APA. Las conclusiones fueron, básicamente, dos: primera, que los datos disponibles evidencian un efecto protector de los AGO3 en los trastornos emocionales, y, segunda, que los datos meta-analíticos disponibles demuestran un efecto beneficioso significativo de los AGO3 en el manejo de la depresión unipolar y bipolar. Como reflexión adicional, se sugiere que los AGO3 podrían jugar un papel importante en el manejo de pacientes psiquiátricos crónicos, dado el alto riesgo de tabaco, obesidad y efectos metabólicos de los psicofármacos.

En la revisión realizada en 2010 (Sinn et al., 2010), se analizaron 16 estudios randomizados que habían incluido patología depresiva de algún tipo, junto con muchos otros centrados en otras patologías mentales. Los autores concluyen, por un lado, que hay suficientes evidencias que implican a las deficiencias nutricionales de AGO3 en la compleja etiopatogenia de los estados depresivos. Por otra parte, opinan que los datos de los ensayos clínicos realizados son tan variables y dispersos que es difícil llegar a conclusiones firmes sobre su papel real en el tratamiento de la depresión clínica. No obstante, creen que la suplementación con AGO3 jugaría un papel importante en pacientes con deficiente respuesta a los tratamientos antidepressivos habituales. De hecho, su combinación con fármacos antidepressivos específicos ha sido recomendada por consenso de varios expertos realizados por psiquiatras (Ros et al., 2005).

En tercer lugar, en la revisión de 2011 (Smith et al., 2011) se analizan los estudios observacionales, ecológicos y de biomarcadores AGO3 publicados entre 1995 y 2009. Los autores identifican 77 estudios, muchos de ellos pequeños y con metodologías dispares, que incluyen desde dietas ricas en pescado, a suplementos de aceite de pescado, y tratamientos específicos con diversas presentaciones de EPA, DHA, ALA, AA, etc. Con-

cretamente, 27 estudios analizaron la relación entre ingesta de AGO3 y/o ingesta de pescado y estado de ánimo, 39 estudiaban la relación entre biomarcadores de AGO3 y depresión, 7 investigaron la relación entre ingesta o biomarcadores AGO3 y suicidio o autolesiones, y 9 la relación entre AGO3 y depresión perinatal. En total, 75% de ellos encontraron una relación positiva entre ingesta de pescado y mejor estado de ánimo. Asimismo, 69% de los que analizan la relación entre ingesta de AGO3 (EPA, DHA, ALA) y depresión clínica fueron positivos. Finalmente, 82% de los que investigan la relación entre biomarcadores de AGO3 (niveles disponibles) resultaron positivos. En conclusión, y pese a la heterogeneidad de los estudios, los resultados de la revisión más amplia realizada hasta el momento apoyan el efecto potencialmente beneficioso de los AGO3 para prevenir la depresión y mejorar el estado de ánimo en pacientes con depresión mayor, e incluso en la depresión bipolar (Fig. 1).

CONCLUSIONES

El interés por el estudio científico del papel de los AGO3 en la salud humana en general se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, pasando de ser un tema marginal a un “tópico” de primera magnitud en la literatura científica. En consonancia con ello, la investigación centrada en la relación entre AGO3 y salud mental también ha crecido, especialmente en el ámbito de la patología conductual en edades infanto-juveniles, en las patologías emocionales en la edad adulta –sobre todo en la mujer– y en las patologías cognitivas en las edades elevadas.

Como consecuencia de la amplia literatura disponible en el terreno de la salud mental en general, varias guías psiquiátricas prestigiosas, como la del Hospital Maudsley de Londres (Anderson et al., 2008) y la de la Asociación Británica de Psicofarmacología (Taylor et al., 2007), y un consenso de la American Psychiatric Association (APA) (Freeman et al., 2006), recomiendan la utilización de AGO3 en el manejo terapéutico de las depresiones y otros trastornos emocionales y psicóticos (esquizofrenia, trastorno bipolar), generalmente como suplemento de los tratamientos psicofarmacológicos habituales (antidepressivos, anti-

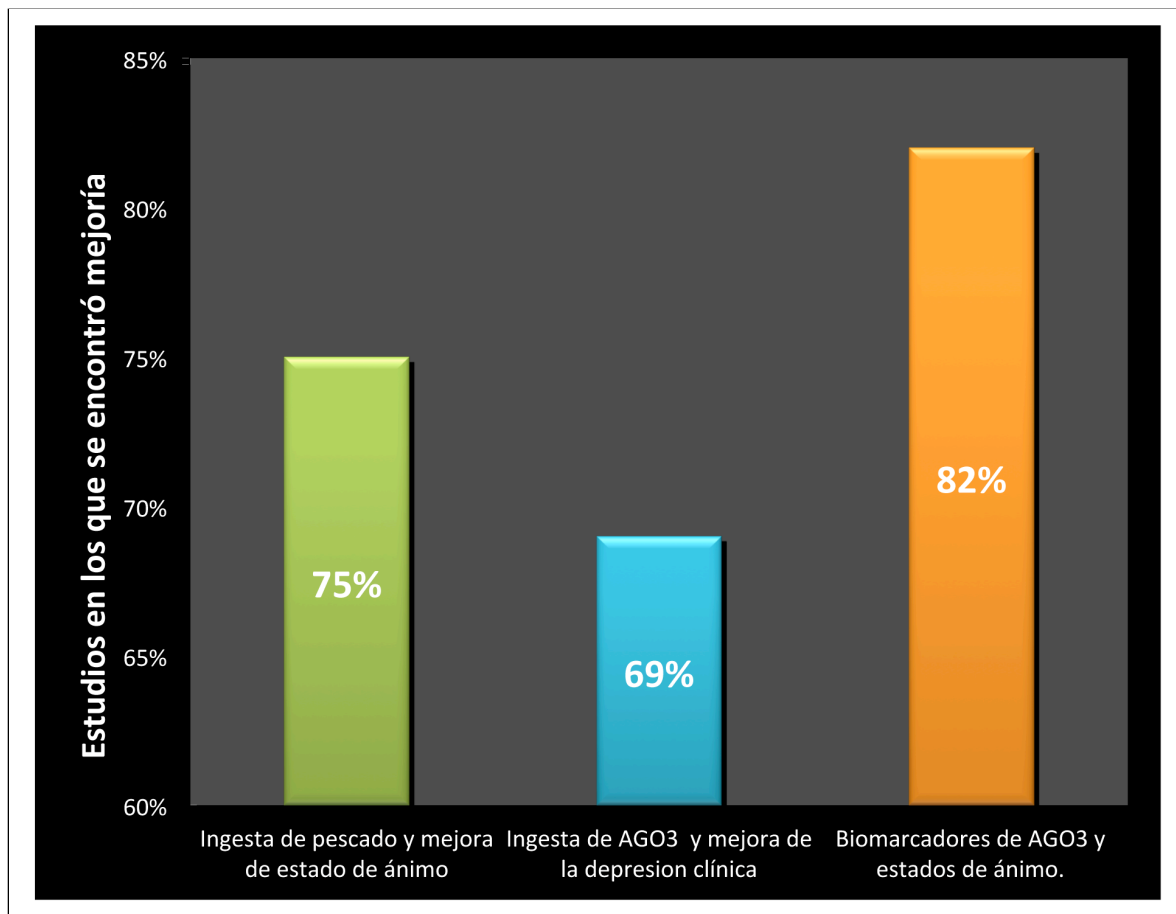


Figura 1

Revisión sistemática de 77 estudios relacionando los AGO3 y los estados de ánimo (21)

psicóticos), o bien como potenciadores de los mismos en casos resistentes.

En síntesis, parece que hay evidencias suficientes que avalan el papel preventivo de los AGO3 en una amplia gama de trastornos afectivos y conductuales de la mujer, relacionados con las etapas críticas del ciclo reproductivo (menstruación, embarazo y menopausia). Su aplicación durante el embarazo se ha relacionado, además, con efectos beneficiosos para el desarrollo somático y cerebral del feto. Asimismo, hay datos suficientes para apoyar su utilidad como complementos o potenciadores de los tratamientos psicofarmacológicos, habitualmente utilizados para el tratamiento de las depresiones y otros trastornos, incluyendo la depresión mayor, la depresión postparto y la depresión bipolar. En este ámbito, adicionalmente,

podrían ser útiles para prevenir los efectos adversos metabólicos de algunos psicofármacos. Las dosis recomendables son muy variadas, pero en todo caso se recomiendan dosis no menores de 500 mg al día, de EPA y DHA, durante tiempos prolongados.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, Matthews K, McAllister-Williams RH, Peveler RC, Scott J, Tylee A.:** (2008). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol.*, 22(4): 343-96.
2. **Appleton KM, Hayward RC, Gunnell D, et**

- al.: (2006). Effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood: systematic review of published trials. *Am J Clin Nutr*, 84: 1308-16.
3. **Arterburn LM, Hall EB, Oken H.:** (2006). Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 83(6): 1467S-76S.
 4. **De la Gándara JJ.:** (2008). Mujeres y emociones: La salud mental de la mujer en las etapas críticas de la vida reproductiva. Ed. Adalia, Madrid.
 5. **Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, et al.:** (2006). Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry*, 67: 1954-67.
 6. **Haag M.:** (2003). Essential fatty acids and the brain. *Can J Psychiatry*, 48: 195-203.
 7. **Hibbeln JR, Linnoila M, Umhau JC, Rawlings R, George DT, Salem N. Jr.:** (1998). Essential fatty acids predict metabolites of serotonin and dopamine in cerebrospinal fluid among healthy control subjects, and early and late-onset alcoholics. *Biol Psychiatry*, 44: 235-42.
 8. **Hibbeln JR, Nieminen LR, Blasbalg TL, Riggs JA, Lands WE.:** (2006). Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 83 (6 Suppl): 1483S-93S.
 9. **Kessler RC.:** (2003). Epidemiology of women and depression. *J. Affect Disord.*, 74: 5-13.
 10. **Kodas E, Galineau L, Bodard S, et al.:** (2004) Serotonergic neurotransmission is affected by n-3 polyunsaturated fatty acids in the rat. *J Neurochem*, 89: 695-702.
 11. **Leal C.:** (1999). Trastornos depresivos en la mujer. Ed. Masson, Barcelona.
 12. **Lucas M, Asselin G, Mérette C, Poulin MJ, Dodin S.:** (2009). Effects of ethyl-eicosapentaenoic acid omega-3 fatty acid supplementation on hot flashes and quality of life among middle-aged women: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Menopause*. Mar-Apr; 16(2): 357-66.
 13. **Lucas M, Asselin G, Mérette C, Poulin MJ, Dodin S.:** (2009). Ethyl-eicosapentaenoic acid for the treatment of psychological distress and depressive symptoms in middle-aged women: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 89(2): 641-51.
 14. **Mataix J.:** (2004). Requerimientos e ingestas recomendadas de ácidos grasos omega-3 y ácido oleico. En: Mataix J, Gil A.: (2004). Libro Blanco de los Omega-3. Los ácidos grasos poliinsaturados Omega 3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud. Editorial Médica Panamericana.
 15. **McNamara RK, Carlson SE.:** (2006). Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 75: 329-49.
 16. **Ros S, Aguera L, Gándara de la JJ, Rojo JE, de Pedro JM.:** (2005). Potentiation strategies for treatment-resistant depression. *Acta Psychiatr Scand.*, (Suppl. 428): 14-24, 36.
 17. **Saldeen P, Saldeen T.:** (2004). Women and omega-3 Fatty acids. *Obstet Gynecol Surv.*, 59 (10): 722-30; quiz 745-6.
 18. **Sinn N, Milte C, Howe PR.:** (2010). Oiling the brain: a review of randomized controlled trials of omega-3 fatty acids in psychopathology across the lifespan. *Nutrients*; 2(2): 128-70.
 19. **Smith MA, Beilin LJ, Mori TA, Oddy WH.:** (2011). Essential fatty acids and mood: A systematic review of observational studies. *Am. J. Food Nutr.* 1(1): 14-27.
 20. **Sontrop J, Avison WR, Evers SE, Speechley KN, Campbell MK.:** (2008). Depressive symptoms during pregnancy in relation to fish consumption and intake of n-3 polyunsaturated fatty acids. *Paediatr Perinat Epidemiol.*, 22(4): 389-99.
 21. **Sontrop J, Campbell MK.:** (2006). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and depression: a review of the evidence and a methodological critique. *Prev Med.*, 42: 4-13.
 22. **Taylor D, Paton C, Kerwin R.:** (2007). The Maudsley Prescribing Guidelines. 9ª Ed. Bodmin, MPG Books, 2007.
 23. **Uauy R, Dangour A.:** (2006). Nutrition in brain development and aging: role of essential fatty acids. *Nutr rev.*, 64: 5.