



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



REVISIÓN

Recomendaciones de ingesta de omega-3 en los diferentes periodos de la vida de la mujer

Santiago Palacios^{a,*}, María Jesús Cancelo^b, María Rosario Castaño^c, Aquilino García^d, Jesús J. de la Gándara^e, Xavier Pintó^f, Rafael Sánchez Borrego^g, Gerard Bannenberg^h y Emilio Gilⁱ

^a Instituto Palacios, Salud y Medicina de la Mujer, Madrid, España

^b Hospital Universitario de Guadalajara, Universidad de Alcalá, Guadalajara, España

^c Instituto Palacios, Salud y Medicina de la Mujer, Madrid, España

^d Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Madrid, España

^e Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario de Burgos, Universidad de Burgos, Burgos, España

^f Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^g Clínica Diatros, Barcelona, España

^h Solutex, Madrid, España

ⁱ Ferrer Health Care, Barcelona, España

Recibido el 16 de noviembre de 2012; aceptado el 4 de junio de 2013

Disponible en Internet el 5 de diciembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Omega-3;
Suplementación
nutricional;
Ácido eicosapentaenoico
y ácido
docosahexaenoico

Resumen Las propiedades beneficiosas de los AGO3 y sus efectos sobre el control de algunos factores de riesgo cardiovascular han sido estudiadas ampliamente y se han establecido sus efectos beneficiosos sobre diversos procesos fisiológicos y patológicos, que van desde el desarrollo cognitivo y cerebral del feto y del recién nacido, pasando por sus efectos antiinflamatorios en variedad de cuadros patológicos.

En el presente artículo, se revisa la evidencia científica disponible que apoya la suplementación con AGO3 en la mujer y se realizan recomendaciones específicas en ese sentido. Se recomienda la suplementación con 500 mg diarios de AGO3 durante todas las épocas de la vida de la mujer, que deben aumentarse hasta 1 g para la prevención cardiovascular secundaria, 1,5 g para el manejo de los síntomas vasomotores o 2 g en pacientes con hipertrigliceridemia. Durante la totalidad del embarazo se recomienda un mínimo de al menos 300 mg/día de ácido docosahexaenoico.

© 2012 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ipalacios@institutopalacios.com (S. Palacios).

KEYWORDS

Omega-3;
Nutritional
supplementation;
Eicosapentaenoic acid
and docosahexaenoic
acid

Recommendations on omega-3 intake at different periods in women's lifespan

Abstract The benefits of O3FA on cardiovascular risk factor control have been thoroughly investigated, yielding ample evidence of the benefits on cognitive and brain development in infants and anti-inflammatory actions in a number of diseases.

In this article, we review the available scientific evidence supporting O3FA supplementation in women and provide recommendations. Supplementation with 500 mg daily O3FA is recommended throughout a woman's life. Daily supplementation should be increased to 1 g for secondary cardiovascular prevention, to 1.5 g for menopausal symptoms (hot flashes), and to 2 g in patients with hypertriglyceridemia. At least 300 mg docosahexaenoic acid daily is recommended during pregnancy.

© 2012 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Ácidos grasos omega-3, importancia y recomendaciones para la población general y específica para la mujer

Los ácidos grasos omega-3 (AGO3) son esenciales en cualquier etapa de la vida del ser humano y son imprescindibles para el normal funcionamiento de multitud de procesos bioquímicos, de las membranas celulares, del desarrollo cerebral y de las funciones fisiológicas del organismo^{1,2}. Los AGO3 más importantes en la fisiología humana son el ácido alfa-linolénico (LNA; C18:3 ω -3), el ácido eicosapentaenoico (EPA; C22:6 ω -3) y el ácido docosahexaenoico (DHA ω -3). Son ácidos grasos poliinsaturados (con más de un enlace doble) y de cadena larga (con más de 18 átomos de carbono), por lo que se conocen también por el acrónimo de AGPI-CL (ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga) o, en inglés, LC-PUFA (long chain poly unsaturated fatty acids). Estos ácidos grasos poseen un doble enlace localizado entre el tercer y el cuarto átomos de carbono desde el terminal de la molécula (de ahí la terminología omega-3, indicando el número del carbono a partir del cual se localiza el primer enlace doble). El cuerpo humano es incapaz de sintetizar esta estructura química, por lo que la ingesta en la dieta en cantidad y concentración suficientes es necesaria para satisfacer la necesidad de los tejidos de LNA, EPA y DHA³. El EPA y el DHA pueden ser sintetizados de forma endógena a partir de LNA, pero la capacidad de síntesis es baja e insuficiente⁴.

En cuanto a su mecanismo de acción, los AGO3 están implicados como mínimo en la regulación de las propiedades biofísicas de las membranas celulares (a través de la regulación indirecta de proteínas transmembrana y asociadas a membrana), en la regulación génica y de canales iónicos, y finalmente como precursores o sustratos para la formación de mediadores lipídicos.

Las recomendaciones dietéticas internacionales aconsejan el consumo de al menos 2 raciones de pescado azul a la semana o el equivalente, mediante suplementación, de 500 mg al día de AGO3 (EPA + DHA)⁵. Estas serían las cantidades que todos los individuos deberían incorporar, ya sea a través de la dieta, mediante la ingesta de alimentos enriquecidos o directamente con suplementos nutricionales.

Lo cierto es que con las dietas de países industrializados, estas recomendaciones y necesidades nutricionales habitualmente no se alcanzan, siendo las aportaciones muy inferiores a las recomendaciones oficiales. En España, el consumo

medio de AGO3 a través de la dieta es inferior a 200 mg/día, por lo que la suplementación es recomendable.

Los suplementos de AGO3 a las dosis descritas son seguros en la mayor parte de la población. La Agencia Americana de Medicamentos (Food and Drug Administration) los califica como «generally recognized as safe» (GRAS) y las instituciones europeas como la European Food Safety Agency recientemente han establecido unos límites de hasta 5 g diarios de AGO3 como dosis sin ningún riesgo potencial significativo. A altas dosis pueden interactuar con algunos fármacos, como antihipertensivos y anticoagulantes, y en algunos casos pueden producir molestias gastrointestinales o reflujo.

Respecto a la polémica sobre el contenido de metales pesados y dioxinas en algunas especies de pescados de consumo humano (atún, pez espada, entre otros), los métodos de extracción de los AGO3 del aceite original prácticamente eliminan el problema. Es recomendable utilizar suplementos que utilicen aceite de pescado pequeño, ya que estas especies acumulan mucha menor cantidad de metales pesados. Además, es recomendable utilizar productos de alta concentración de omega-3 (para evitar la ingesta de otros ácidos grasos saturados, monoinsaturados u otras grasas)⁶.

Los requerimientos generales de AGO3 en la mujer no son esencialmente diferentes de los de los hombres, aunque existen situaciones vitales que aconsejan realizar recomendaciones específicas. Hay 2 periodos críticos para la adquisición de los AGO3: durante el desarrollo fetal y después del nacimiento, hasta que el desarrollo bioquímico del cerebro y la retina se ha completado.

Además de determinadas situaciones vitales que afectan exclusivamente a la mujer (embarazo, lactancia, desarrollo fetal, menopausia), existen otras situaciones clínicas de mayor prevalencia que en el hombre, como por ejemplo la depresión o la osteoporosis, que justifican por sí solas el intento de realizar recomendaciones específicas en este colectivo.

Salud cardiovascular

No existen recomendaciones específicas de ingesta de AGO3 en la mujer, y las necesidades son, en principio, iguales que en los hombres. Aunque durante buena parte del periodo reproductivo de la mujer, la enfermedad cardiovascular no es tan prevalente como en el hombre, a partir de la menopausia, esta prevalencia se iguala rápidamente.

En la población con enfermedad coronaria los AGO3, disminuyen la mortalidad de causa cardiovascular, los

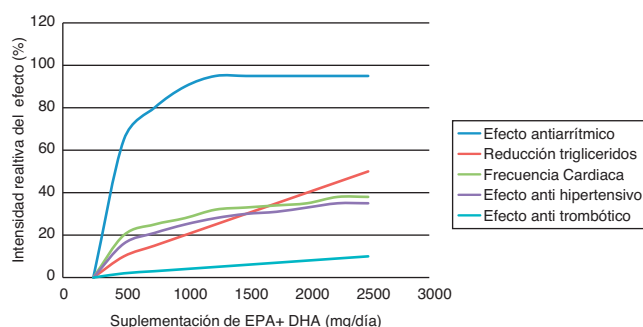


Figura 1 Efectos cardiovasculares de los AGO3 en relación con las dosificaciones utilizadas.

ataques cardíacos y los accidentes vasculares cerebrales no mortales (prevención secundaria)^{7,8}. También se ha demostrado su efecto preventivo cardiovascular en la población sin antecedentes de enfermedad coronaria o de otras enfermedades isquémicas, es decir, en prevención primaria, si bien la base de evidencias es menos amplia que en el caso anterior⁹.

Se ha recomendado que la población general consuma al menos 2 raciones de pescado a la semana, o el equivalente a un suplemento de 500 mg/día de EPA + DHA¹⁰. En las mujeres que ya han presentado una enfermedad coronaria, se recomienda un consumo superior, es decir, al menos 1 g/día de EPA + DHA, porque esta cantidad es la que ha demostrado ser la suficiente para proteger frente a la morbilidad cardiovascular en los ensayos clínicos^{11,12}. Los AGO3 están indicados para el tratamiento de las hipertrigliceridemias. A dosis de 2-4 g/día, una cantidad que necesariamente requiere su aporte en forma de suplementos, disminuyen los triglicéridos entre un 20 y un 50%, dependiendo de la severidad de la hipertrigliceridemia. Cuanto mayor es el grado de hipertrigliceridemia, mayor el descenso observado^{13,14}.

En la **figura 1**, tomada de Mozaffarian y Rimm¹⁵, se expresa la relación existente entre las dosis de AGO3 utilizadas en varios ensayos clínicos y los resultados clínicos observados sobre presión arterial, hipertrigliceridemia, frecuencia cardíaca y efecto antitrombótico. Al ir aumentando las dosis de AGO3 obtenidos por suplementación nutricional, aumentan (en algunos casos de forma exponencial) los efectos beneficiosos en la esfera cardiovascular.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Estudios epidemiológicos y observacionales han referido la asociación inversa entre los niveles plasmáticos y eritrocitarios de DHA y EPA, y algunas complicaciones del embarazo como prematuridad, preeclampsia y depresión perinatal. Actualmente, se recomienda que la dieta de la gestante contenga unos 200-300 mg de DHA/día¹⁶.

Prematuridad

Los AGO3 incrementan el nivel de prostaciclina, la cual relaja las fibras musculares lisas retrasando el inicio del parto. La

suplementación con aceite de pescado desde la 30.ª semana de gestación se relaciona con una reducción del riesgo de prematuridad entre el 40 y el 50% (**fig. 2**), con un aumento de la duración de la gestación en 5 días y un peso de los recién nacidos 100 g superior^{17,18}.

Desarrollo neurológico

El desarrollo cerebral y de la retina requiere ácidos grasos y, en particular, DHA, especialmente en el último trimestre de la gestación, ya que es en este periodo y en los primeros años de la vida cuando se acumulan más rápidamente¹⁹.

Aunque los estudios no son consistentes, el análisis de la literatura sugiere que los niños prematuros deben recibir en su alimentación cantidades de ácidos grasos, al menos, similares a los contenidos en la leche materna y que podrían beneficiarse de una ingesta con niveles de DHA ligeramente superiores²⁰.

Depresión posparto

Algunos estudios observacionales indican que la deficiencia de DHA materna, se asocia a síntomas depresivos. Aunque los resultados de los estudios son controvertidos, los autores indican que para obtener beneficios se debería iniciar una suplementación en el embarazo temprano y utilizar dosis alrededor de 2 g/día de DHA + EPA²¹ (**tabla 1**)

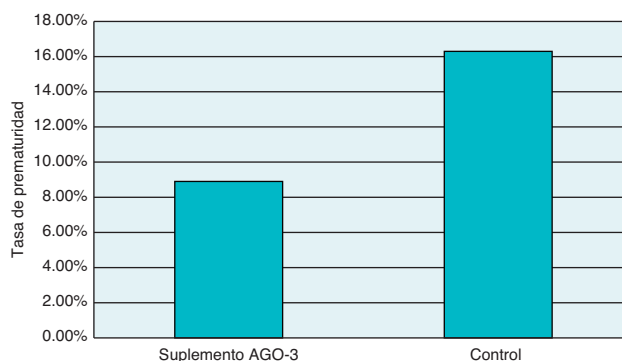


Figura 2 Reducción de la tasa de prematuridad. Metaanálisis del efecto de la ingesta de AGO3.

Tabla 1 Estudios clínicos y depresión posparto

Tipo de estudio	N.º sujetos	Cantidad de omega-3	Resultado
Retrospectivo	80	Consumo de pescado	—
Retrospectivo	9.960	Consumo de pescado	+/-
Cohorte	54.202	Consumo de pescado	+/-
RCT	119	DHA 220 mg/día	—
RCT	59	EPA + DHA 1,9 g/día	—
RCT	138	DHA 200 mg/día	—
RCT	36	EPA 2,2 g/día + DHA 1,2 g/día	+
RCT	16	Omega-3	+

Tabla 2 Efecto de la suplementación con AGO3 en la intensidad del dolor en dismenorrea

Grupos de tratamiento ^a	N.º pacientes	Intensidad del dolor antes de la intervención terapéutica	Intensidad del dolor al final de los primeros 3 meses de intervención terapéutica	Intensidad del dolor al final del segundo periodo de 3 meses de intervención terapéutica
Grupo 1	47	7,5 ± 1,7	3,5 ± 2,0	6,2 ± 2,2
Grupo 2	48	7,6 ± 1,9	6,9 ± 2,1	3,8 ± 2,2
Valor de p (U Mann-Whitney test)		0,692	0,001	< 0,001

^a Las mujeres del grupo 1 recibieron omega-3 durante los primeros 3 meses y placebo durante los siguientes 3 meses. Las mujeres del grupo 2 recibieron placebo durante los primeros 3 meses y omega-3 durante los restantes 3 meses.

Alergia infantil

Se dispone de amplia y consistente evidencia que señala que la suplementación materna con AGO3 (DHA y EPA) durante el embarazo y la lactancia modula la respuesta inmunitaria del recién nacido, influyendo en la prevención de procesos alérgicos como atopía y asma, eccema, dermatitis atópica y sensibilización a alimentos como huevo, leche de vaca o frutos secos, reducción que se estima entre un 22 y un 80%²²⁻²⁴.

Dismenorrea

En diversos estudios, aunque con limitaciones metodológicas, la suplementación con dosis de 300 mg/día de AGO3 ha

demostrado una mejora en el dolor en mujeres con dismenorrea primaria que recibieron suplementos de AGO3 y reducción en la necesidad de analgésicos^{25,26} (tablas 2 y 3).

Menopausia

Síntomas vasomotores

Los AGO3 pueden desempeñar un papel en diferentes parámetros que intervienen en la termorregulación²⁷. En humanos, varios estudios indican el papel de la adición de AGO3 (350 mg EPA/50 mg DHA, 3 veces al día) a la suplementación de isoflavonas o a placebo, reduciendo gradualmente los sofocos después de 24 semanas y mejorando los síntomas depresivos asociados a la transición a la menopausia entre las mujeres de mediana edad²⁸⁻³⁰ (figs. 3 y 4)

Tabla 3 Número de tabletas de ibuprofeno tomadas durante el estudio

Grupos de tratamiento ^a	N.º pacientes	N.º de tabletas de ibuprofeno tomadas al final de los primeros 3 meses de intervención terapéutica	N.º de tabletas de ibuprofeno tomadas al final del segundo periodo de 3 meses de intervención terapéutica
Grupo 1	47	4,3 ± 2,1	5,3 ± 2,2
Grupo 2	48	6,0 ± 2,6	3,2 ± 2,5
Valor de p (U Mann-Whitney test)		0,001	0,001

^a Las mujeres del grupo 1 recibieron omega-3 durante los primeros 3 meses y placebo durante los siguientes 3 meses. Las mujeres del grupo 2 recibieron placebo durante los primeros 3 meses y omega-3 durante los restantes 3 meses.

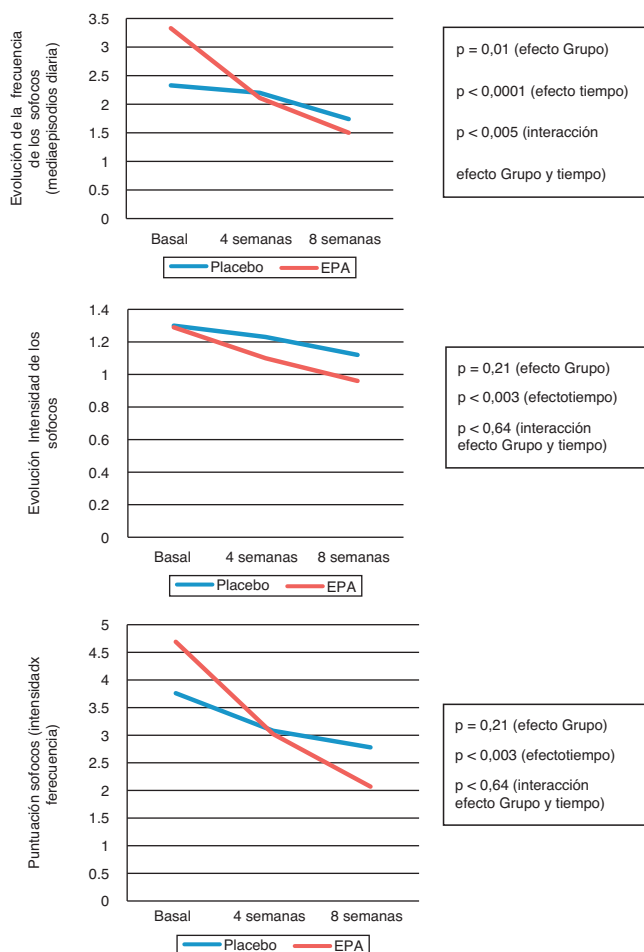


Figura 3 Cambio medio ajustado desde el inicio del estudio en la intensidad, la frecuencia y la puntuación de los sofocos en el grupo placebo y en el activo (EPA).

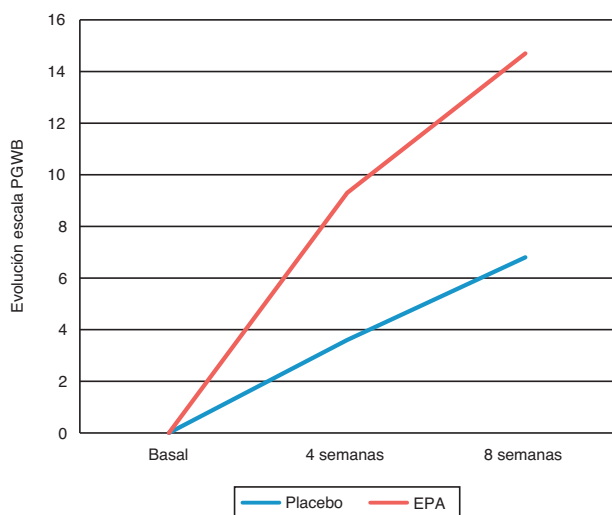


Figura 4 Evolución de las escalas de distrés psicológico (Psychological Well Being Scale [PGWB]). Tratamiento con EPA vs. placebo durante 8 semanas, pacientes sin síndrome depresivo mayor.

Salud ósea

Hay pruebas en modelos animales de que los AGO3 inhiben la actividad de los osteoclastos y promueven la actividad de los osteoblastos, favoreciendo así la formación de hueso sobre la resorción ósea³¹. En conjunto, la evidencia disponible parece mostrar que el aumento de la ingesta diaria de omega-3 tiene un efecto protector frente a la pérdida ósea durante la posmenopausia³².

Estados depresivos

En un estudio a doble ciego se ha comparado la eficacia de una suplementación con EPA (1 g/día) durante 8 semanas vs. placebo en el manejo del distrés psicológico y los síntomas depresivos aparecidos durante la menopausia. El tratamiento con EPA mejora significativamente la evolución de las escalas de distrés psicológico, específicamente en mujeres sin episodios de depresión mayor³⁰ (fig. 4).

Salud mental

Se han realizado numerosos estudios observacionales y controlados sobre la aplicación de AGO3 a mujeres depresivas. Los resultados de la revisión más amplia realizada hasta el momento apoyan el efecto potencialmente beneficioso para prevenir la depresión o mejorar el estado de ánimo, especialmente cuando las poblaciones son seleccionadas con criterios específicos de depresión^{33,34}.

Un estudio ha evaluado en un diseño a doble ciego la eficacia de la suplementación con EPA en monoterapia en el tratamiento de la depresión mayor. El tratamiento con EPA es más eficaz que el placebo, aunque no se alcanzan diferencias significativas, probablemente debido al reducido tamaño muestral y al bajo cumplimiento terapéutico³⁵ (figs. 5 y 6).

Varias guías terapéuticas prestigiosas, como la del Hospital Maudsley de Londres³⁶, y la de la Asociación Británica de Psicofarmacología³⁷, recomiendan la utilización de omega-3 para el tratamiento de las depresiones mayores, depresiones

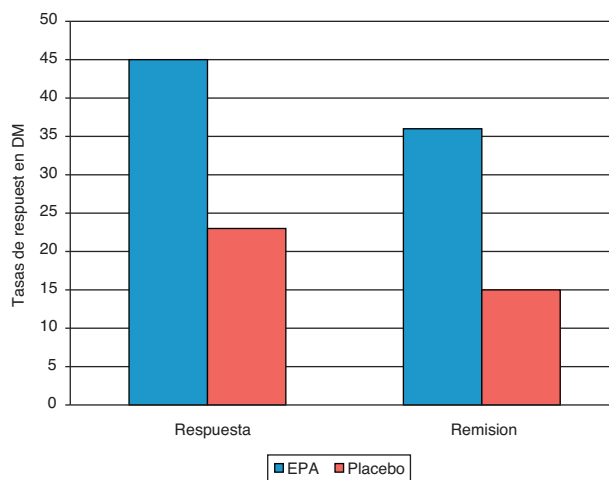


Figura 5 Tasas de respuesta en depresión mayor (DM) al tratamiento con EPA vs. placebo en monoterapia.

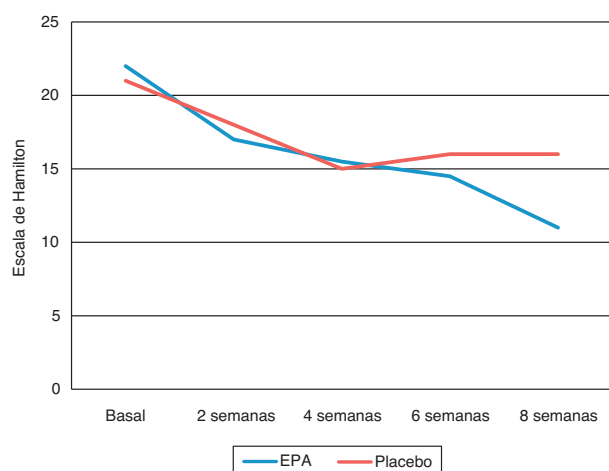


Figura 6 Evaluación de la escala de Hamilton (depresión mayor) en un estudio de EPA vs. placebo en monoterapia.

resistentes, depresiones en el embarazo, trastornos bipolares y esquizofrenia, especialmente si se trata de pacientes de edad elevada y, eso sí, siempre como suplemento asociado a los tratamientos psiquiátricos indicados.

Recomendaciones para la suplementación con ácidos grasos omega-3 en la mujer

Recomendaciones genéricas

Se recomienda, en ausencia de una dieta adecuada que cubra las necesidades nutricionales (2-3 raciones de pescado azul semanales), la suplementación con 500 mg/día de AGO3 (EPA y DHA) en todas las épocas de la vida de la mujer. Grado de evidencia B (ii) (5, 10).

Recomendaciones específicas (para determinadas situaciones vitales o clínicas)

1. Prevención cardiovascular secundaria (mujeres que ya han padecido enfermedad coronaria): aumentar la suplementación a 1 g/día de AGO3 (EPA + DHA) además del tratamiento de base estándar (antiagregantes, estatinas, etc.). Grado de evidencia A (i) (7, 8, 11, 12).
2. Prevención cardiovascular primaria (mujeres posmenopáusicas, en que el riesgo cardiovascular se iguala al de los hombres): la recomendación genérica, 500 mg/día de omega-3 (EPA + DHA). Grado de evidencia B (ii) (5, 9, 10).
3. Pacientes con hipertrigliceridemia: en este caso, se recomienda el tratamiento con 2-3 g de omega-3/día (EPA + DHA) como tratamiento de base. Grado de evidencia A (i) (13, 14).
4. Embarazo: durante la totalidad del embarazo, se recomienda la suplementación para alcanzar una ingesta mínima diaria de 300 mg de DHA. Grado de evidencia A (i) (18)³⁸.
5. Prematuridad, alergia infantil y depresión posparto: la suplementación necesaria, queda cubierta con los 300 mg de DHA/día requeridos durante el embarazo. Grado de evidencia A (i) (18).

6. Dismenorrea: los estudios disponibles utilizan dosis de 300 mg de omega-3, por lo que la suplementación podría quedar cubierta con los 500 mg de omega-3 generales. Grado de evidencia B (ii) (25, 26).
7. Menopausia y síntomas vasomotores: los estudios disponibles en la actualidad, utilizan dosis de 1,2 g/día de omega-3 (1 g EPA y 200 mg DHA). Se recomienda aumentar la suplementación genérica. Grado de evidencia B (ii) (28, 29, 30).
8. Depresión: las dosis recomendables son muy variadas, pero en todo caso se recomiendan dosis no inferiores a 500 mg al día de EPA y DHA durante tiempos prolongados³⁹. Grado de evidencia B (ii) (33, 34).

Conflicto de intereses

El Dr. Emilio Gil es Gerente Médico de Ferrer Health Care. El resto de los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Hibbeln JR, Nieminen LR, Blasbalg TL, Riggs JA, Lands WE. Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6 Suppl):1483S–93S.
2. Simopoulos AP, Leaf A, Salem NJ. Workshop on the essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *J Am Coll Nutr.* 1999;18:487–9.
3. Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:1467S–76S.
4. Lin YH, Llanos A, Mena P, Uauy R, Salem NJ, Pawlosky RJ. Compartmental analyses of 2H5-alpha-linolenic acid and C-14-eicosapentaenoic acid toward synthesis of plasma labeled 22:6n-3 in newborn term infants. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:284–93.
5. Mataix J. Requerimientos e ingestas recomendadas de ácidos grasos omega-3 y ácido oleico. Mataix J, Gil A. Libro Blanco de los Omega-373. Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
6. Bryhn M, Hansteen H, Schanche T, Aakre SE. The bioavailability and pharmacodynamics of different concentrations of omega-3 acid ethyl esters. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2006;75:19–24.
7. Saravanan P, Davidson NC, Schmidt EB, Calder PC. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. *Lancet.* 2010;376:540–50. Erratum in: *Lancet.* 2011;377(9774):1318.
8. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al., GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1223–30.
9. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al., Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): A randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007;369:1090–8. Erratum in: *Lancet* 2007;370:220.
10. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, et al. AHA Dietary Guidelines: Revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation.* 2000;102:2284–99.

11. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, AHA Nutrition Committee. American Heart Association. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:151–2.
12. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation.* 2007;115:1481–501.
13. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencio P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al., European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011;32:1345–61.
14. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486–97.
15. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health. Evaluating the risks and the benefits. *JAMA.* 2006;296:1885.
16. Koletzko B, Cetin I, Brenna JT. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr.* 2007;98:873–7.
17. Olsen SF, Sørensen JD, Secher NJ, Hedegaard M, Henriksen TB, Hansen HS, et al. Randomised controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration. *Lancet.* 1992;339:1003–7.
18. Salvig JD, Lamont RF. Evidence regarding an effect of marine n-3 fatty acids on preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90:825–38.
19. Kuipers RS, Luxwolda MF, Sango WS, Kwesigabo G, Dijk-Brouwer DA, Muskiet FA. Maternal DHA equilibrium during pregnancy and lactation is reached at an erythrocyte DHA content of 8 g/100 g fatty acids. *J Nutr.* 2011;141:418–27.
20. Fleith M, Clandinin MT. Dietary PUFA for preterm and term infants: Review of clinical studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2005;45:205–29.
21. Wojcicki JM, Heyman MB. Maternal omega-3 fatty acid supplementation and risk for perinatal maternal depression. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24:680–6.
22. Kremmyda LS, Vlachava M, Noakes PS, Diaper ND, Miles EA, Calder PC. Atopy risk in infants and children in relation to early exposure to fish, oily fish, or long-chain omega-3 fatty acids: A systematic review. *CRIAL.* 2011;41:36–66.
23. Thijs C, Muller A, Rist L, Kummeling I, Snijders BE, Huber M, et al. Fatty acids in breast milk and development of atopic eczema and allergic sensitisation in infancy. *Allergy.* 2011;66:58–67.
24. Palmer DJ, Sullivan T, Gold MS, Prescott SL, Heddle R, Gibson RA, et al. Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on infants' allergies in first year of life: Randomised controlled trial. *BMJ.* 2012;344:e184.
25. Harel Z, Biro FM, Kottenhahn RK, Rosenthal SL. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of dysmenorrhea in adolescents. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:1335–8.
26. Rahbar N, Asgharzadeh N, Ghorbani R. Effect of omega-3 fatty acids on intensity of primary dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;117:45–7.
27. Hamazaki K, Itomura M, Huan M, Nishizawa H, Sawazaki S, Tanouchi M, et al. Effect of U-3 fatty acid containing phospholipids on blood catecholamine concentrations in healthy volunteers: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nutrition.* 2005;21:705–10.
28. Campagnoli C, Abba C, Ambroggio S, Peris C, Perona M, Sanseverino P. Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) might reduce hot flashes: an indication from two controlled trials on soy isoflavones alone and with a PUFA supplement. *Maturitas.* 2005;51:127–34.
29. Lucas M, Asselin G, Mérette C, Poulin MJ, Dodin S. 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.* 2009;16:357–366.
30. Lucas M, Asselin G, Mérette C, Poulin MJ, Dodin S. 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.* 2009;89:641–51.
31. Albertazzi P, Coupland K. Polyunsaturated fatty acids. Is there a role in postmenopausal osteoporosis prevention? *Maturitas.* 2002;42:13–22.
32. Fernandes G, Bhattacharya A, Rahman M, Zaman K, Banu J. Effects of n-3 fatty acids on autoimmunity and osteoporosis. *Front Biosci.* 2008;13:4015–20.
33. Appleton KM, Hayward RC, Gunnell D, Peters TJ, Rogers PJ, Kessler D, et al. Effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood: Systematic review of published trials. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:1308–16.
34. Smith MA, Beilin LJ, Mori TA, Oddy WH. Essential fatty acids and mood: A systematic review of observational studies. *Am J Food Nutr.* 2011;1:14–27.
35. Mischoulon D, Papakostas G, Dording CM, Farabaugh AH, Sonawalla S, Agoston M, et al. Double-blind randomized controlled trial of ethyl-eicosapentaenoate (EPA-E) for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:1636–44.
36. Taylor D, Paton C, Kerwin R. The Maudsley Prescribing Guidelines. 9.^a ed. Bodmin MPG Books. 2007;1.
37. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol.* 2008;22:343–96. Epub 2008 Apr.
38. Perteagudo L, Matorras R, Sanjurjo P, Fernández-Llebrez L, Rodríguez Alarcón J. Consumo lipídico en la embarazada con especial referencia a los ácidos grasos poliinsaturados. *Progr Obstet Ginecol.* 1995;38:451–7.
39. De la Gándara JJ, Palacios S, Cancelo MJ, Castaño MR, García A, Pintó X, et al. Ácidos grasos omega-3 y trastornos afectivos en la mujer. *C Med Psicosom.* 2013;16:23–30.