



Revista Chilena de Neuropsiquiatría

ISSN: 0034-7388

directorio@sonepsyn.cl

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y
Neurocirugía de Chile
Chile

Tapia-Saavedra, Alexis

Estrés oxidativo y depresión. ¿Un posible rol etiológico?

Revista Chilena de Neuropsiquiatría, vol. 43, núm. 4, diciembre, 2005, pp. 329-336

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile

Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331527700007>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Estrés oxidativo y depresión. ¿Un posible rol etiológico?

Oxidative stress and depression. A possible etiologic role?

Alexis Tapia-Saavedra

The depression is one of the more commonly encountered psychiatric disorders of worldwide significance. However, the underlying pathophysiology has not been clearly defined. A possible etiologic role can be adjudged to the oxidative stress. The actual evidence demonstrates that patient with depression have high levels of lipid peroxidation, and diminished the antioxidant defenses, it is to say, present oxidative stress; and this oxidative stress is associated to a diminution of omega-3 fatty acids, fact that have demonstrated to be significantly associated with the mayor depression, minor depression and post-partum depression. Therefore, it is possible that oxidative stress can have a role in the etiology of the subtype of the depression related to diminution of omega-3 fatty acids. The intention of this work is to relate the etiologic role that would have the oxidative stress in those depressions related to deficit of the Omega-3 fatty acid.

Key words: depression, oxidative stress, omega-3 fatty acids.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2005; 43(4): 329-336

Importancia de la Depresión

Durante los últimos años, la prevalencia de la depresión ha aumentado a nivel mundial, a la vez que ha disminuido la edad de aparición, convirtiéndose, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la cuarta condición médica en importancia en relación a los años de vida perdidos por muerte prematura o vividos con una discapacidad severa y de larga duración⁽¹⁾. Se considera que para el año 2020 se constituirá en el segundo problema de mayor importancia en cuanto a la producción de discapacidad, después de las enfermedades cardiovasculares⁽²⁾. Diversas cifras avalan su actual importancia, una

de ellas es que cada año afecta a más de 19 millones de habitantes de Estados Unidos mayores de 18 años, lo que la hace el desorden mental más prevalente de dicho país⁽³⁾. Otras son que las prevalencias en dos países tan distantes como Chile (Santiago) y Estados Unidos se estiman en 11,3%⁽⁴⁾ y 17%⁽⁵⁾ respectivamente.

Dos hechos fundamentales pueden contribuir a esta “explosión” de la depresión a nivel mundial: el primero es que, a pesar de los grandes esfuerzos que se hacen en investigaciones para entender su etiología, ésta aún permanece desconocida, si bien se han desarrollado diversas hipótesis. En segundo lugar, tampoco se conoce un tratamiento efectivo para todos los pacientes. Lo que

Recibido: Enero 2004

Aceptado: Julio 2005

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile.

El autor no refiere posibles conflictos de interés.

daría cuenta de que posiblemente no todas las depresiones poseen el mismo sustrato biológico. Este trabajo se centra en relacionar el rol que tendría el estrés oxidativo en aquellas depresiones relacionadas con el déficit de ácidos grasos omega-3.

Depresión y patologías que se asocian a estrés oxidativo

Existen algunas enfermedades de carácter crónico cuyas fisiopatologías se asocian fuertemente al estrés oxidativo, estado que se caracteriza porque el organismo produce radicales libres y especies reactivas de oxígeno (EROs) en forma desmedida, sobrepasando las defensas antioxidantes fisiológicas. Por otra parte, estas mismas enfermedades presentan significativamente mayores prevalencias de depresión que la población normal. Las patologías que se caracterizan por relacionarse por un lado con el estrés oxidativo y por otro con la depresión son: la Diabetes Mellitus tipos 1 y 2 (DM 1 y 2), la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) y la Enfermedad Coronaria.

Diabetes, estrés oxidativo y depresión

La diabetes es una enfermedad crónica y progresiva. Su etiología aún no es completamente comprendida. En cuanto a su fisiopatología, existen estudios que involucran al estrés oxidativo, ya que demuestran mayor producción de (EROs) y alteración en el funcionamiento de importantes enzimas con actividad antioxidante. El principal objetivo del tratamiento es evitar la hiperglicemia, pues a este estado se atribuyen las complicaciones agudas y crónicas de la enfermedad. Es precisamente la hiperglicemia la que se relaciona con el estrés oxidativo. Es así como en sujetos sanos se demostró un aumento significativo del marcador de estrés oxidativo nitrotirosina (indicador de la formación de peroxinitritos) al someterlos a una hiperglicemia aguda⁽⁶⁾.

En otro modelo de hiperglicemia inducida en humanos sanos, se demostraron aumentos significativos en la concentración de malondialdehído y en las actividades de las enzimas glutatión pero-

xidasa (GSH-px) y superoxidodismutasa (SOD)⁽⁷⁾. Otro estudio, *in vivo*, comparó los niveles de algunas variables de estrés oxidativo entre un grupo de 10 pacientes con DM2 y un grupo control. Ambos grupos fueron sometidos a la misma dieta estándar. Los niveles plasmáticos de los pacientes diabéticos mostraron la elevación significativa de malondialdehído y, por otro lado, una disminución significativa de las vitaminas C y E⁽⁸⁾, conocidas por sus papeles en las defensas antioxidantes.

Otra forma indirecta de relacionar al estrés oxidativo y la fisiopatología de la diabetes, es que tanto sujetos con diabetes tipo 1 y 2, así como individuos sanos a los que se les produjo experimentalmente una hiperglicemia, mostraron un deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio, que es aquella producida por el óxido nítrico (NO), la que mejoró después de la ingestión de vitamina C. Estos encuentros sugieren que la hiperglicemia puede contribuir a un déficit de la función vascular a través de la producción del anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$)⁽⁹⁾.

Según la evidencia expuesta parece que no importa que tan antiguo sea el inicio de la diabetes, sino que los estados agudos de hiperglicemia son los que provocan el desbalance hacia un estrés oxidativo. Esto lo corrobora un estudio que demuestra que, incluso en estados tempranos de DM1, existe una disminución de la capacidad antioxidante total del plasma (TRAP) y aumento en los niveles de hidroperóxidos de lípidos y de dienos conjugados⁽¹⁰⁾.

También existe evidencia *in vitro*, tanto de humanos como animales, que demuestran que en células expuestas a ambientes elevados de glucosa se genera estrés oxidativo. Es así como en un cultivo de células endoteliales humanas de aorta se produjo una elevación de más de tres veces en la producción de $O_2^{\cdot-}$ ⁽¹¹⁾. Por otra parte, en un cultivo de pericitos de rata en condiciones "pro-diabéticas", las que consisten en una alta concentración de glucosa, además de la presencia de productos finales de glicosilación y de angiotensina II, se observó un aumento significativo de la actividad de la enzima SOD y una disminución sig-

nificativa de la actividad de la enzima GSH-px. También se produjo una disminución en los niveles de glutatión (GSH) total⁽¹²⁾.

Los estudios señalados comprueban que en la diabetes, ya sea tipos 1 ó 2, existe una disminución de las defensas antioxidantes y aumento de diversos marcadores plasmáticos de estrés oxidativo, es decir, un estado favorable para la oxidación de moléculas orgánicas. Del mismo modo que la diabetes se vincula significativamente al estrés oxidativo, también lo hace con la depresión. Un estudio de Australia que incluyó a 3.010 personas, encontró que la prevalencia de depresión en la población diabética es 23,6%, valor significativamente más elevado que en la población no diabética que presentó una prevalencia de 17,1%⁽¹³⁾. Otro estudio, en Estados Unidos, analizó los datos de 16.180 pacientes con DM2 e igual número de controles, determinándose que los sujetos con diabetes tienen una probabilidad 1,5 veces mayor de presentar depresión que los no diabéticos. Las prevalencias fueron 17,6 y 11,9 respectivamente⁽¹⁴⁾. Además un meta-análisis del año 2001 que abarcó 39 estudios, con un total de 20.218 pacientes en los que se incluyeron diabéticos tipo 1 y 2, concluyó que en la diabetes existe el doble de probabilidad de presentar depresión como comorbilidad⁽¹⁵⁾.

IRC, estrés oxidativo y depresión

La IRC es una condición progresiva que llega a un estado final irreversible. Su tratamiento se realiza mediante hemo o peritoneodiálisis. A pesar de que puede tener diversas causas, en su fisiopatología se vincula al estrés oxidativo. Por otro lado, los pacientes con esta enfermedad también presentan una mayor prevalencia de depresión.

En lo que se refiere a la relación con estrés oxidativo, el estudio de 31 pacientes franceses con IRC tratada con hemodiálisis trisemanal fueron comparados a sujetos normales. Los pacientes con insuficiencia renal evidenciaron en eritrocitos niveles significativamente más altos del marcador de lipoperoxidación TBARS (sustancias reactivas con ácido tiobarbitúrico), una disminución sig-

nificativa de la actividad de CuZn-SOD y una razón significativamente aumentada Glutatión oxidado/Glutatión reducido (GSSG:GSH); en plasma se encontraron disminuciones importantes en las actividades de las enzimas Glutatión reductasa (GSSG-red) y GSH-px, además de un nivel significativamente disminuido de ascorbato⁽¹⁶⁾. Se ha postulado que el procedimiento de hemodiálisis podría ser la causa de la generación del estrés oxidativo, hipótesis basada en los resultados de un estudio que concluyó que los niveles de F2-isoprostanos son similares entre pacientes prediálisis y controles; por el contrario aumentan significativamente después del procedimiento⁽¹⁷⁾. Sin embargo, otras evidencias sugieren que esto no parece ser así, ya que no importa si los pacientes aún no se encuentran en diálisis, recién inician dicha terapia o ya llevan algún tiempo en ella, para que presenten marcadores de estrés oxidativo significativamente elevados. Así lo demostró el seguimiento de una cohorte de 60 pacientes con IRC sin iniciar aún diálisis y otra de individuos sano, en que se demostró que los pacientes con insuficiencia renal presentaron niveles plasmáticos significativamente más altos de grupos carbonilos de proteínas, F2-isoprostanos y tioles reducidos en proteínas⁽¹⁸⁾.

Por lo tanto, se puede concluir que existe una asociación entre IRC y estrés oxidativo, aunque no se ha comprobado efecto causal. Ahora se analizará la evidencia que relaciona a la población en dicha condición con prevalencias elevadas de depresión. Un estudio en Taiwán, en el que se analizaron 108 pacientes con IRC estables en hemodiálisis, en busca de la presencia de depresión mediante la aplicación del instrumento Taiwanese Depression Questionnaire (TDQ)', encontró un 33,4% de sujetos con depresión⁽¹⁹⁾. En Estados Unidos, se realizó un screening de depresión en 53 pacientes con IRC, a través de la encuesta autoaplicada Beck Depression Inventory (BDI-II). Como resultado el 58% de los pacientes tuvo un test positivo para depresión y el 38% para depresión severa⁽²⁰⁾. Otro estudio en el mismo país y utilizando la misma encuesta, pero en 123 pacientes con IRC que recién iniciaban la te-

rapia de hemodiálisis, demostró que el 44% de los sujetos tuvo un escore positivo para depresión⁽²¹⁾.

Enfermedad coronaria, estrés oxidativo y depresión

La enfermedad coronaria es otra condición crónica y de carácter progresivo, en cuya fisiopatología se involucra al estrés oxidativo, pues este provoca oxidación de las partículas de colesterol LDL (LDLox), y estas a su vez son las que contribuyen a la formación de las placas de ateroma⁽²²⁾. Por ejemplo, un estudio comparó los niveles plasmáticos de LDLox entre 178 pacientes con enfermedad coronaria y 126 controles. Los valores obtenidos fueron 3,11 y 1,3 mg/dL respectivamente⁽²³⁾. Estos niveles aumentados de LDLox concuerdan con otros estudios que han demostrado disminución de defensas antioxidantes en los pacientes con enfermedad coronaria. Así lo comprueba un estudio en diabéticos tipo 1, a quienes les midieron el estatus antioxidante total de plasma (TAS), expresado como equivalentes a la capacidad antioxidante total Trolox; también se les evaluó la presencia de calcificación de arterias coronarias. Se demostró que los pacientes diabéticos tienen niveles significativamente más bajos de TAS que los controles. Adicionalmente, entre los diabéticos, TAS fue un predictor independiente de la presencia de calcificación de las arterias coronarias⁽²⁴⁾. Es decir, el estrés oxidativo se relaciona en forma independiente con el proceso de ateromatosis.

Por otra parte, se comprobó que la ingesta de antioxidantes disminuye la oxidación de las LDL. A 48 sujetos sanos les dieron a ingerir distintas dosis de α -tocoferol: 60, 200, 400, 800, ó 1.200 UI/d por 8 semanas. Aquellos que fueron suplementados con dosis desde 400 y más UI/d presentaron una disminución significativa en la oxidación de las LDL⁽²⁵⁾.

Existe una gran variedad de estudios que asocian a la enfermedad coronaria con la depresión, en cuanto ésta última es un factor predictor negativo de la primera. Sin embargo, escasa es la evidencia que analiza la prevalencia de depresión

en pacientes antes de presentar el evento coronario. Al respecto en Chile, el año 2002 se comparó la prevalencia de depresión en forma retrospectiva entre 42 pacientes que sufrieron un infarto agudo de miocardio (IAM), y 156 controles. Los pacientes infartados presentaron, 6 meses previo al evento coronario, una prevalencia de depresión mayor de 28,6%; en cambio, la prevalencia en el grupo control fue 15,4%⁽²⁶⁾, casi la mitad del valor de los pacientes con enfermedad coronaria. Este tipo de estudio es de gran valor pues permite evidenciar la gran prevalencia de depresión en pacientes que sufrirán un evento coronario agudo.

Depresión y estrés oxidativo

Como ya se mencionó previamente, el estrés oxidativo es una condición que se presenta cuando hay un aumento de la producción de EROs potencialmente tóxicas, tales como $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , el radical hidroxilo (OH^{\cdot}) y por otra parte, una disminución de las actividades de los sistemas de secuestro, en los que se incluyen enzimas, especies antioxidantes de bajo peso molecular (Vitamina E, ascorbato, GSH), además de otras complejas formas de protección como transportadores de metales e inducción de factores de transcripción. Por su parte, estas EROs, generalmente de vida media muy corta, pueden dañar lípidos, proteínas, DNA, azúcares, es decir, casi todas las moléculas presentes en las células, en las que se incluyen las neuronas. Específicamente son los ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados, a los que pertenecen los ácidos grasos omega-3, los más susceptibles al daño oxidativo.

Los ácidos grasos omega-3, cuyos representantes más importantes son los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) son llamados esenciales ya que sólo son aportados a través de la dieta, pues los humanos carecen del sistema enzimático necesario para su síntesis. Los ácidos grasos poliinsaturados y el colesterol son los principales determinantes de las propiedades biofísicas de las membranas neuronales, además

los ácidos grasos esenciales corresponden al 45% de todos los ácidos grasos presentes en las membranas sinápticas y juegan un rol activo en el funcionamiento de las membranas neuronales⁽²⁷⁾. El cerebro contiene una alta concentración de ácidos grasos poliinsaturados que corresponde a alrededor del 20% de su peso seco y en el sistema nervioso central uno de cada tres ácidos grasos es poliinsaturado^(28,29).

Se ha demostrado en animales que dietas deficientes en ácidos grasos omega-3 modifican la composición de lípidos y funciones neuroquímicas en áreas específicas del cerebro y también a nivel general^(30,31), además de un aumento en la densidad de receptores de serotonina 2A en la corteza frontal y una disminución de los receptores D2 de dopamina⁽³²⁾. Ambas vías serotoninérgica y dopaminérgica han sido involucradas en la etiología de la depresión.

Por lo tanto, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 son trascendentales tanto para la constitución como para el correcto funcionamiento del sistema nervioso central, e importantemente son dañados por el estrés oxidativo. Esto podría ocasionar el funcionamiento defectuoso de vías de neurotransmisores involucrados en la fisiopatología de la depresión.

Corroborando a lo postulado en el párrafo anterior, durante la última década, múltiples estudios han demostrado que pacientes con síntomas depresivos, ya sea en el contexto de una depresión mayor, menor o post parto, poseen niveles disminuidos de ácidos grasos omega-3, medidos en fosfolípidos plasmáticos, en membranas de glóbulos rojos o tejido adiposo, y se ha involucrado a este estado de depleción de ácidos grasos omega-3 como un indicador de la severidad de la sintomatología depresiva⁽³³⁻³⁷⁾.

Actualmente, existe alguna evidencia de que los pacientes con depresión, poseen un desbalance entre las defensas antioxidantes y la producción de EROs, lo que resulta en estrés oxidativo. Efectivamente fue demostrado que 30 pacientes con depresión mayor presentaron niveles elevados de lipoperoxidación en comparación a 32 controles, lo que da cuenta del estrés oxidativo⁽³⁸⁾. Lo ante-

rior es confirmado por un estudio caso-control en el que se observó una depleción significativa de todos los ácidos grasos omega-3 en membranas de glóbulos rojos de pacientes depresivos, en comparación a los controles. A los glóbulos rojos de los pacientes sanos se les sometió a un estrés oxidativo provocado mediante la incubación de estos en un medio H_2O_2 , luego de este procedimiento los ácidos grasos omega-3 disminuyeron a niveles semejantes a los de los pacientes con depresión⁽³⁶⁾.

Concordantemente se ha observado que los pacientes depresivos poseen disminuidas las defensas antioxidantes. A 42 pacientes con depresión mayor y 26 controles se les midió la vitamina E sérica. Esta vitamina es el principal antioxidante liposoluble en el cuerpo. Los pacientes con depresión mayor tuvieron niveles séricos significativamente más bajos de vitamina E⁽³⁹⁾. Por último, en 75 mujeres con síntomas depresivos, evaluados con el instrumento Epidemiologic Studies Scale Depresión (CES-D), se evidenciaron niveles aumentados de lipoperoxidación y disminuidos de β -caroteno⁽⁴⁰⁾.

Conclusiones

Si bien la etiología de la depresión no es conocida, es posible que el estrés oxidativo tenga un rol en ella. Se puede postular esto al observar la fuerte asociación que existe entre el estrés oxidativo y las prevalencias aumentadas de depresión que presentan en comparación a la población normal los pacientes con patologías crónicas como DM 1 y 2, IRC y enfermedad coronaria.

Por otra parte, lo anterior se puede reafirmar al evidenciar que los pacientes con depresión poseen disminuidas las defensas antioxidantes y un estrés oxidativo que puede causar lipoperoxidación, y como consecuencia disminución de los ácidos grasos omega-3. Respecto a la depresión se ha demostrado en varios estudios que existe un estado de depleción de ácidos grasos omega-3. También se ha demostrado la reversión de la sintomatología al suplementar a los pacientes de-

presivos con estos mismos ácidos grasos^(41,42). Por lo tanto, en el subtipo depresión que se asocia a depleción de ácidos grasos omega-3, el estrés oxidativo puede contribuir a su desarrollo. Lo

que significaría dos nuevos blancos terapéuticos para el tratamiento de la depresión: la corrección del perfil de ácidos grasos omega-3 y el estrés oxidativo.

Resumen

La prevalencia de la depresión, como concepto general de enfermedad, ha aumentado en todo el mundo, convirtiéndose en un grave problema de salud. A pesar de esto, no se conoce su causa. Sin embargo, un posible rol etiológico puede ser adjudicado al estrés oxidativo, ya que la evidencia actual demuestra que pacientes con dicho diagnóstico tienen elevados niveles de lipoperoxidación y disminuidas las defensas antioxidantes, es decir, presentan estrés oxidativo; este último se asocia a una disminución de los ácidos grasos omega-3, hecho que ha demostrado estar significativamente asociado con las depresiones mayor, menor y post parto. Por consiguiente es posible plantear que el estrés oxidativo puede tener un rol en la etiología del subtipo de depresión que se relaciona con disminución de los ácidos grasos omega-3. El propósito de este trabajo es relacionar el rol etiológico que tendría el estrés oxidativo en aquellas depresiones relacionadas con el déficit de ácidos grasos omega-3.

Palabras claves: depresión, estrés oxidativo, ácidos grasos omega-3.

Referencias

1. Murray C, López A. Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. Science. 1996; 274: 740-743.
2. Murray, C, López, A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997; 349: 1498-1504.
3. United States Department of Health and Human Services (DHHS). Mental health: a report of the Surgeon General. Washington, DC: DHHS, 1999
4. Vicente B, Rioseco P, Vielma M, Uribe M, Boggiano G, Torres S. Trastornos psiquiátricos en diez comunas de Santiago: prevalencia de seis meses. Revista de Psiquiatría. 1992; 11: 194-202.
5. Blazer D, Kessler R, McConagle K, Swartz M. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. Am J Psychiatry. 1994; 151: 979-986.
6. Marfella R, Quagliaro L, Nappo F, Ceriello A, Giugliano D. Acute hyperglycemia induces an oxidative stress in healthy subjects. The Journal of Clinical Investigation. 2001; 108: 635-636.
7. Koska J, Blazicek P, Marko M, Grna JD, Kvetnansky R, Vigas M. Insulin, catecholamines, glucose and antioxidant enzymes in oxidative damage during different loads in healthy humans. Physiol Res. 2000; 49: 95-100.
8. Ceriello A, Bortolotti N, Motz E, Crescentini A, Lizzio S, Ruso A, et al. Meal-generated oxidative stress in Type 2 diabetic patients. Diabetes care. 1998; 21: 1529-1533.
9. Beckman J, Goldfine A, Gordon M, Creager M. Ascorbate Restores Endothelium-Dependent Vasodilation Impaired by Acute Hyperglycemia in Humans. Circulation. 2001; 103: 1618-1623.

10. Marra G, Cotroneo P, Pitocco D, Manto A, Di Leo MA, Ruotolo V *et al.* Early increase of oxidative stress and reduced antioxidant defenses in Patients with uncomplicated type 1 diabetes a case for gender difference. *Diabetes Care.* 2002; 25: 370-375.
11. Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, Luscher TF. High Glucose Increases Nitric Oxide Synthase Expression and Superoxide Anion Generation in Human Aortic Endothelial Cells. *Circulation.* 1997; 96: 25-28.
12. Manea A, Constantinescu E, Popov D, Raicu M. Changes in oxidative balance in rat pericytes exposed to diabetic conditions. *J Cell Mol Med.* 2004; 8: 117-126.
13. Goldney R, Phillips P, Fisher L, Wilson D. Diabetes, depression, and quality of life. A population study. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1066-1070.
14. Nichols G, Brown J. Unadjusted and adjusted prevalence of Diagnosed depression in type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 744-749.
15. Anderson R, Freedland K, Clouse R, Lustman P. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2001; 24: 1069-1078.
16. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP, Kebede M, Salama L, Lambrey G, *et al.* Oxiadtive stress and haemodialysis:role of inflammation and duration dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 335-340.
17. Kim KM, Jung BH, Paeng KJ, Kim SW, Chung BC. Alteration of plasma total F2-isoprostanes before and after hemodialysis in end-stage renal disease patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004; 70: 475-478.
18. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, Himmelfarb J. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2004; 65: 1009-1016.
19. Chen YS, Wu SC, Wang SY, Jaw BS. Depression in chronic haemodialysed patients. *Nephrology (Carlton).* 2003; 8: 121-126.
20. Al-Hihi E, Awad A, Hagedorn A. Screening for depression in chronic hemodialysis patients. *Mo Med.* 2003; 100: 266-268.
21. Watnick S, Kirwin P, Mahnensmith R, Concato J. The prevalence and treatment of depression among patients starting dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 105-110.
22. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest.* 1991; 88: 1785-1792.
23. Holvoet P, Mertens A, Verhamme P, Bogaerts K, Beyens G, Verhaeghe R, *et al.* Circulating Oxidized LDL Is a Useful Marker for Identifying Patients With Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 844-848.
24. Valabhji J, McColl AJ, Richmond W, Schachter M, Rubens MB, Elkeles RS. Total antioxidant status and coronary artery calcification in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2001; 24: 1608-1613.
25. Jialal I, Fuller CJ, Huet BA. The Effect of α -Tocopherol Supplementation on LDL Oxidation A Dose-Response Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 1995; 15: 190-198.
26. Araya M, Madariaga C, Ureta C, Tomé M, Bustos C. Major depression as a risk factor for coronary artery disease. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 1249-1256
27. Bruinsma K, Taren D. Dieting, Essential Fatty Acid Intake, and Depression. *Nutr Rev.* 2000; 58 (4): 98-108.
28. Bourre JM, Dumont O, Piciotti M. Essentiality of omega 3 fatty acids for brain structure and function. *World Rev Nutr Diet.* 1991; 66: 103-117.
29. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Essential fatty acids are mediators of brain biochemistry and cognitive functions. *J Neurosci Res.* 1999; 56: 565-570.
30. Delion S, Chalon S, Guilloteau G. Chronic dietary [alpha]-linolenic acid deficiency alters dopaminergic and serotonergic neurotransmission in rats. *J Nutr.* 1994; 124: 266-276.
31. Delion S, Chalon S, Guilloteau D. [alpha]-Linolenic acid dietary deficiency alters age-related changes of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in the rat frontal cortex. *J Neurochem.* 1996; 66: 1582-1591.
32. Delion S, Chalon S, Guilloteau D. Age-related changes in phospholipid fatty acid composition and monoaminergic neurotransmission in the hippocampus of rats fed a balanced or an *n*-3 polyunsaturated fatty acid-deficient diet. *J Lipid Res.*

- 1997; 38: 680-689.
33. Frasure-Smith N, Lesperance F, Julien P. Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry*. 2004; 55: 891-896.
34. Maes M, Smith R, Christophe A, Cosyns P, Desnyder R, Meltzer H. Fatty acid composition in major depression: decreased omega 3 fractions in cholesteryl esters and increased C20: 4 omega 6/ C20: 5 omega 3 ratio in cholesteryl esters and phospholipids. *J Affect Disord*. 1996; 38: 35-46.
35. Edwards R, Peet M, Shay J, Horrobin D. Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *J Affect Disord*. 1998; 48: 149-155.
36. Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry*. 1998; 43: 315-319.
37. Peet M. International variations in the outcome of schizophrenia and the prevalence of depression in relation to national dietary practices: and ecological analysis. *British journal of psychiatry*. 2004; 184: 404-408.
38. Bilici M, Efe H, Koroglu MA, Uydu HA, Bekaroglu M, Deger O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord*. 2001; 64: 43-51.
39. Maes M, De Vos N, Pioli R, Demedts P, Wauters A, Neels H, *et al*. Lower serum vitamin E concentrations in major depression. Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness. *J Affect Disord*. 2000; 58: 241-246.
40. Tsuboi H, Shimoi K, Kinae N, Oguni I, Hori R, Kobayashi F. Depressive symptoms are independently correlated with lipid peroxidation in a female population. Comparison with vitamins and carotenoids. *Journal of Psychosomatic Research*. 2004; 56: 53-58.
41. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of Omega-3 Fatty Acid to Maintenance Medication Treatment for Recurrent Unipolar Depressive Disorder. *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 477-479.
42. Puri BK, Counsell SJ, Hamilton G, Richardson AJ, Horrobin DF. Eicosapentaenoic acid in treatment-resistant depression associated with symptom remission, structural brain changes and reduced neuronal phospholipid turnover. *Int J Clin Pract*. 2001; 55: 560-563.

Correspondencia:

Alexis Eduardo Tapia-Saavedra
 Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
 Universidad de Chile.
 Vicuña Mackenna 20, Santiago.
 E-mail: alexist@ciq.uchile.cl
 Teléfonos: 09-8734512 / 2716436