

ORIGINAL

Caracterización de diferentes suplementos de ácidos omega-3 en su aplicación en las edades pediátricas

F. Drobnic^{1,2}, B. Cordobilla³, F. Rueda³, J.C. Domingo³

¹Servicios Médicos del F.C. Barcelona. ²GIRSANE-CAR. ³Departament de Bioquímica i Biologia Molecular. Facultat de Biologia. Universitat de Barcelona

Resumen

La suplementación con ácidos grasos poliinsaturados, conocidos como omega-3, fundamentalmente el docosahexaenoico (DHA), parece estar indicada en la infancia con el objeto de optimizar el desarrollo neurológico, en la prevención de ciertas enfermedades y como coadyuvante de tratamientos en las de carácter inflamatorio y del desarrollo. La presencia en el mercado de diferentes formulaciones y concentraciones, los diversos reclamos promocionales y el precio originan confusión tanto en el prescriptor como en el paciente.

Objetivo: Caracterizar 23 productos comerciales con potencial utilidad en la edad pediátrica, que contienen DHA, en relación con su composición, concentración y pureza.

Método: Se determina la composición lipídica, el contenido en triglicéridos (TG), diglicéridos y ésteres etílicos, así como el contenido en ácidos grasos omega-3 de cadena larga, eicosapentaenoico (EPA) y DHA, sobre el total de ácidos grasos.

Resultados: Existen dos presentaciones básicas, en forma de éster etílico o TG. De estos últimos la concentración de DHA y EPA es variable, y las mejores presentaciones son aquellas en que el DHA unido a TG supera los 400 mg/g de producto. Esta relación de concentración es, en general, inversa al precio del envase. Ambos aspectos son de importancia en la prescripción final si se desea aportar la dosis adecuada diaria.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Ácido docosahexaenoico, ácido eicosapentaenoico, omega-3 en la infancia, triglicéridos, éster etílico

Abstract

Title: Characterization of different supplements of omega-3 acids in its application in the pediatric age

Polyunsaturated fatty acids supplementation, primarily docosahexaenoic acid (DHA), seems to be indicated in childhood to optimize neurological development and prevention and as adjuvant treatment of various inflammatory diseases. The presence of different formulations and concentrations, promotional claims and a wide range of prices, cause confusion both to the prescriber and the patient.

Objective: Characterize 23 commercial products containing DHA, regarding composition, concentration and purity.

Methods: We determined the lipid composition, triglyceride content (TG), diglycerides and ethyl esters, and content in omega-3 fatty acids, eicosapentaenoic (EPA) and DHA on total fatty acids.

Results: There are two basic presentations forms, as ethyl ester or TG. Of the latter the concentration of DHA and EPA is variable with the best presentation those in which the DHA attached to TG exceeds 400 mg/g of product. This concentration ratio is generally inversely related to the package price. Both aspects are important in the final prescription if desired to provide the appropriate daily dose.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Docosahexaenoic acid, eicosapentaenoic acid, omega-3 in childhood, triglyceride, ethyl esters

Introducción

El ácido docosahexaenoico (DHA) es, junto con el ácido eicosapentaenoico (EPA), uno de los principales ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, conocidos como omega-3. Ambos son componentes fundamentales de los lípidos de la membrana celular. Para su incorporación deben ser sintetizados desde el ácido graso esencial,

alfalinolénico (ALA), o tomados directamente preformados en la dieta. La conversión desde ALA es baja, por lo que la administración a través de la dieta es básica para alcanzar el nivel óptimo en el cuerpo humano. En la actualidad se sugiere que la administración de EPA y DHA purificados puede ofrecer un efecto beneficioso diferente en el tratamiento y en la prevención de enfermedades crónicas con un componente inflamatorio determinado¹. Su función,

Fecha de recepción: 16/06/13. Fecha de aceptación: 18/07/13.

Correspondencia: F. Drobnic. Servicios Médicos del F.C. Barcelona. Departamento Investigación GIRSANÉ-CAR. Avda. Alcalde Barnils, 3. 08173 Sant Cugat del Vallès (Barcelona). Correo electrónico: drobnic@car.edu

necesidad y recomendaciones en la infancia han sido revisados previamente^{2,3} y están indicados, con un cierto nivel de evidencia, en el desarrollo neurológico durante la edad infantil, la prevención de la enfermedad cardiovascular primaria, las diabetes, el tratamiento y la prevención del cáncer, la patología traumatológica y del deporte, e incluso en la combinación de estos casos⁴⁻¹⁰. Esta actividad se debe a la capacidad que tienen estos ácidos grasos de reducir la síntesis de ácido araquidónico (AA), así como de modificar el patrón de eicosanoides resultantes¹¹. Parece ser que el DHA inhibe la conversión del AA por diferentes estrategias, siendo algo más eficiente que el EPA cuando se administra en dosis equivalentes¹².

La cantidad necesaria de consumo de omega-3 no está claramente definida, y su recomendación se basa en patrones dietéticos individualizados por estados y edades¹³, si bien existen ciertas recomendaciones y aproximación de las necesidades¹⁴. La Organización Mundial de la Salud establece una necesidad de consumo de 300-500 mg/día, mientras que la Sociedad Internacional para el Estudio de Ácidos Grasos y Lípidos (ISSFAL) lo ajusta a 500 mg/día. Si se pretende un efecto determinado, como cardioprotector o una disminución de los triglicéridos (TG), se aconseja una cantidad de 2-4 g/día de EPA+DHA o de 3 g/día para disminuir las cifras de presión arterial³, e incluso en el deporte se aconsejan dosis similares^{15,16}.

Sin embargo, lo cierto es que el consumo real de pescado graso no llega a ser el deseable para los distintos grupos de población y, por tanto, el aporte de éstos a partir de la dieta es insuficiente. En España el consumo de ácidos grasos omega-3 es de 1,52 g/día, con un promedio de consumo que se adecua a las recomendaciones de 0,2-2 g/día¹⁷. Si bien puede considerarse satisfactorio, al especificar el tipo de omega-3 ingerido no se caracteriza ALA y EPA-DHA. Dado que no tienen los mismos efectos biológicos y la conversión de ALA hacia EPA y DHA no se lleva a cabo de manera eficaz, el EPA y DHA ingerido está muy por debajo de las recomendaciones de 0,25-0,5% de la energía diaria; sólo alcanza el 0,05%. Por otra parte, la proporción de omega-6 frente a omega-3 es en esa misma población de 15-16/1, muy superior al índice de 4-5/1 que se considera idóneo¹⁸. Por tanto, la necesidad de suplementación con omega-3 es real en todo el rango de edad poblacional, desde los niños a los ancianos.

En el mercado farmacéutico y de los complementos nutritivos existe una amplia gama de productos con este fin que, solos o en combinación con otras sustancias, pretende cubrir las necesidades determinadas por una dieta deficiente, un exceso de sollicitación o en procesos de desarrollo, como la infancia^{19,20} o en las gestaciones²¹.

El objetivo del presente estudio es determinar la composición de 23 productos de venta al público y categorizarlos en función de sus contenidos y relación EPA/DHA, así como en función de su estructura química. Estos datos son pertinentes para la elección del suplemento desde el punto de vista de su biodisponibilidad, eficacia y orientación terapéutica.

Métodos

Se evaluaron 23 productos de venta en parafarmacia de los que existen en oferta en el mercado nacional. Se adquirieron 3 envases de cada producto y se tomó la cantidad necesaria para el análisis de las perlas/cápsulas de cada envase por separado, y se analizaron, al menos, en 3 ocasiones cada una de las muestras según el método que se propone a continuación. Los dos aspectos fundamentales que se valoraron en el presente estudio fueron la composición lipídica del producto, básicamente el contenido en TG, diglicéridos y ésteres etílicos, y el contenido en ácidos grasos omega-3 de cadena larga, es decir, EPA y DHA, sobre el total de ácidos grasos.

El primer aspecto se analizó por cromatografía en capa fina, revelado general y análisis de imágenes. Se aplicaron alícuotas de las muestras diluidas en cloroformo a placas cromatográficas activadas. Las placas se desarrollaron en cámaras cromatográficas saturadas utilizando como eluyente hexano/dietil éter/ácido acético (75:25:2, v/v/v). Posteriormente a su desarrollo, se revelaron con H₂SO₄ al 50%. Los compuestos aparecen como manchas negras sobre fondo blanco. La imagen digitalizada de la placa se analizó mediante un programa informático que permite cuantificar cada componente de la mezcla.

La composición en ácidos grasos se analizó por cromatografía de gases de los ésteres metílicos utilizando un detector FID, según el método de Lepage y Roy. Se transfirieron partes alícuotas de cada muestra a tubos de vidrio para la transesterificación directa. A cada muestra se le añadieron 2 mL de metanol-benceno (4:1, v/v) con un patrón interno (ácido heptadecanoico, C17:0) y un 0,01% de butilhidroxitolueno, como antioxidante. Después de la adición lenta de 200 µL de cloruro de acetilo, las muestras se calentaron durante 60 minutos a 100 °C en un bloque de calentamiento y con agitación continua. Posteriormente, y a temperatura ambiente, se añadieron 5 mL al 6% (w/v) de carbonato de potasio y las muestras se centrifugaron a 2.500 rpm durante 20 minutos a 15 °C. Los ésteres metílicos de ácidos grasos contenidos en la fase orgánica superior se transfirieron a viales de cromatografía de gases y se almacenaron a 4 °C hasta su análisis en el cromatógrafo.

El análisis se realizó en un cromatógrafo de gases Varian CP-3900, equipado con un detector de ionización de llama, usando un modelo de columna capilar CP9205-VF-WAXms (Varian), con una longitud de 30 m × 0,25 mm de diámetro interno × 0,25 m de espesor de la película. Los ácidos grasos individuales se identificaron por comparación de los tiempos de retención con estándares conocidos (GLC 566-C, Nu-Chek Prep Inc.). La cuantificación se expresó como porcentaje molar de cada ácido graso respecto al total de ácidos grasos y en miligramos de DHA o EPA por gramo de producto comercial, que ha sido calculado utilizando la normativa 2.4.29 de la Real Farmacopea Española.

Resultados

Los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 1. Se introdujeron los que presentaban la formulación como éster

TABLA 1
Análisis de composición

Marca	Cápsulas	Volumen por cápsula (mL)	Precio (€)	Procedencia	Composición lipídica			Contenido en omega-3 (%)		Contenido en omega-3 (mg/g)			
					DG	TG	EE	DHA (%)	EPA (%)	Omega-3 (%)	DHA	EPA	Omega-3
NUA DHA	132	1.150	99	Pescado	20	69	8	77,0	9	92	740	85	890
NP-D1 DHA	120	1.300	97	Pescado	24	70	3	76,1	11,3	93	660	100	800
Oligen	180	500	76,5	Pescado	9	77	1	80,0	6	86	700	55	800
Brudy Plus	180	500	67	Pescado	7	87	6	72,2	7,6	80	660	50	750
Omega-3 DHA+EPA Santiveri	30	700	11,4	Pescado	16	45	38	45,5	20,1	79	420	180	720
DHA Goya	120	1.150	85	Pescado	ND	79	5	72,4	12,7	85	670	40	720
Phosphotech	Aceite			Pescado	12	73	1	72,4	12,7	85	535	96	680
Epax 1050	Aceite			Vegetal	23	69	4	52	17,1	79	380	130	560
Incromega V3	Aceite			Vegetal	0	100	ND	0,5	0,1	42	5	2	400
Deahealth	90	555	50	Alga	9	69	0	37,3	1,7	39	280	3	300
Ergy3	100	500		Pescado	0	99	0	11,4	19	37	80	120	250
Optisana Omega-3	80	715		Pescado	0	100	0	11,5	18	37	86	126	260
Omega-3 Deliplus	60	600		Pescado	0	100	0	11	20	37	83	135	264
Omega-3 Krill	60	500	400	Krill	3	83	ND	16,9	24,8	45	110	150	290
Solaray DHA Neuromins	30	500	25,2	Alga	0	98	ND	23,1	0,1	24	200	2	220
Pronokal	Aceite			Pescado	ND	95	ND	13,2	19,3	36	60	80	160
Denomega	Aceite			Pescado	0	100	0	11,8	15,9	33	55	75	150
Pur3	60	500	15,9	Pescado	ND	ND	100	20	60	65	200	600	800
Enerzona Omega 3Rx	180	1.000	46,2	Pescado	ND	1	99	20	40	75	200	400	750
Omega-3 450/300	60	1.500	23,75	Pescado	ND	ND	100	40	28	76	220	300	570
Omega-3 Healthaid	60	750	24,8	Pescado	2	15	83	31	33	71	235	250	540
Fish Oil Lamberts	120	1.100	48,95	Pescado	ND	ND	99	22	33	63	170	250	480
Omegaforte Colesterol	30	1.400	14,3	Pescado	ND	ND	98	9,7	60,5	85	55	330	460

DG: diglicéridos; DHA: ácido docosahexaenoico; EE: ésteres etílicos; EPA: ácido eicosapentaenoico; ND: no disponible; TG: triglicéridos.

etílico al final de la misma, separados por una línea divisoria, con el objeto de facilitar su lectura. Del amplio espectro de posibilidades presentes en el mercado español que hemos analizado, la mayor parte derivan de aceite de pescado (82%), dos de algas (9%), uno de origen vegetal (4,5%) y otro de derivado del krill (4,5%). Los procedentes de pescado, de algas y de krill incluyen como ácidos omega-3 los poliinsaturados de cadena larga EPA y DHA, mientras que los de origen vegetal se basan en ácido alfa-linolénico.

Entre ellos encontramos los de extracción directa del material original con baja concentración en omega-3 (≤ 300 mg de omega-3/g de aceite) que pueden ser de origen vegetal (14%), de pescado (43%), de algas (29%) y de krill (14%), todos ellos

en forma de TG ($\geq 80\%$ de la composición lipídica). Este bajo contenido en ácidos grasos omega-3 se corresponde con el porcentaje de éstos sobre los ácidos grasos totales, lo que indica un alto grado de pureza del aceite.

Los preparados de alta concentración (≥ 460 mg de omega-3/g de aceite), excepto uno, son básicamente ésteres etílicos (44%) con un contenido entre 460 y 800 mg de omega-3/g aceite, o mezclas enriquecidas en TG (56%) con un contenido entre 300 y 890 mg de omega-3/g de aceite.

Los aceites basados en ésteres etílicos muestran una alta homogeneidad en la composición lipídica ($\geq 98\%$ en ésteres etílicos), excepto en un caso que presenta como subproductos

un 17% en peso de glicéridos, básicamente TG. La correlación entre el contenido en omega-3 y el porcentaje de omega-3 sobre el total de ácidos grasos es baja para estos preparados, lo que indica un grado de pureza del aceite más limitado.

Los aceites enriquecidos en ácidos grasos omega-3 basados básicamente en TG presentan una menor homogeneidad lipídica, de un 45-87% con una media del 72% en peso. Los principales subproductos son diglicéridos (un 7-24% en peso) y ésteres etílicos (un 1-38% en peso). La cuantificación de estos dos subproductos es importante, ya que condicionan la biodisponibilidad final del producto. A diferencia de los ésteres etílicos, los aceites basados en TG muestran una buena correlación entre el contenido de ácidos grasos omega-3 y el porcentaje de éstos respecto a los totales que, como se ha indicado anteriormente, orienta hacia su mayor grado de pureza.

Otro aspecto fundamental que condiciona la aplicación nutricional infantil de los diferentes productos es la relación molar DHA/EPA. En los aceites procesados, los de origen marino son más ricos en EPA (relación molar de 0,7), al igual que el aceite de krill, mientras que los obtenidos de algas se caracterizan por la presencia exclusiva de DHA. En todos los aceites basados en ésteres etílicos, excepto uno, predomina el EPA respecto al DHA, con una relación molar de 0,3-0,9 y una de 1,4. Los aceites enriquecidos en TG son los que presentan una mayor relación molar DHA/EPA, de 2,3-16,4 y una media de 7,7.

Discusión

El presente estudio pretende mostrar y caracterizar la diversidad de presentaciones que ofrece un mismo suplemento nutricional de venta al público al que se le propone cierta actividad fundamental en el desarrollo durante la infancia y la adolescencia, y preventiva de enfermedades inflamatorias y degenerativas.

Las diferencias entre los productos derivan del modo de presentación de la sustancia, éster etílico o TG, del contenido de DHA/EPA por gramo de sustancia (por tanto, de la concentración) y de la pureza.

Para obtener un omega-3 satisfactorio para la salud debe extraerse el aceite del pescado mediante un sistema que lo limpie de las impurezas y contaminantes que adquiere el animal por el medio donde vive y que, según su tamaño, son más abundantes. De una manera simplificada, el proceso de destilación es el siguiente: el aceite de pescado se altera mediante etanol y se destila a elevadas temperaturas al vacío con el objeto de extraer los contaminantes; el producto es concentrado por diferentes métodos, y se purifica a medida que esta concentración es mayor; el producto así obtenido puede venderse como éster etílico o bien eliminarse la molécula de etanol y reesterificarse, con el objeto de simular una molécula original de TG omega-3.

Una formulación u otra ofrecen una buena biodisponibilidad del DHA, superior o, en cualquier caso, igual a la proveniente del pescado de la dieta. Los aspectos de estabilidad de la formulación, al menos con respecto al DHA, que benefician la formulación en TG^{22,23} están determinados perfectamente en las indicaciones de cada producto, el tipo de exposición, el margen de caducidad o el modelo de presentación; por tanto, no es preciso tener en cuenta ese aspecto en la selección de uno u otro. Existen defensores de cada una de las presentaciones, en función de los laboratorios y empresas que las formulan. Lo cierto es que, dado que ambas se consideran como tratamientos terapéuticos, después de estudios realizados en ambos grupos poblacionales, en los que se ha establecido su nivel de seguridad y sus escasos efectos adversos, que en definitiva no los diferencian unos de otros, ese aspecto quizás no debe tenerse en cuenta en el adulto^{24,25}.

Si se tienen en cuenta las indicaciones de suplementación con omega-3 en la infancia, debemos apuntar ciertos aspectos que deben interiorizarse mientras no se realicen estudios que confirmen la idoneidad del éster etílico en este grupo poblacional:

1. Si bien la biodisponibilidad de ambos es buena, los ésteres etílicos precisan un proceso digestivo de hidroxilación por las lipasas pancreáticas algo más duradero, que se facilita con la ingesta de grasas; aspecto no siempre fácil y cómodo en la dieta infantil y difícil, o más complicado, en las personas con problemas de malabsorción o inflamatorios.
2. Los presentados como ésteres etílicos, cuando incorporan el DHA o el EPA a los fosfolípidos de la membrana celular, liberan la molécula de etanol en el lugar de depósito²⁶. Eso significa una cantidad mínima y, aunque considerada como insignificante, desconocemos su efecto a largo plazo, sobre todo si tenemos en cuenta que buena parte se ocupa en el sistema nervioso central o el tejido hepático^{27,28}. La cantidad exacta de etanol liberada depende del perfil de los omega-3 del aceite. Si se tiene en cuenta la masa molar del DHA y EPA (356,6 y 330,5 g/mol, respectivamente) y del etanol (46,1 g/mol), por cada gramo de cada uno se producen 0,13 y 0,14 g de etanol. El aceite, no DHA y no EPA, que acompaña habitualmente a éstos en los productos de consumo, presenta una relación incluso superior, 0,16 g de etanol por cada gramo de aceite.
3. Vale la pena tener en cuenta que uno de los posibles efectos beneficiosos de los omega-3 en el riesgo cardiovascular reside en que los ésteres etílicos de EPA actúan levemente como un agente antitrombótico²⁹. Este efecto se observa sobre todo en el EPA en forma de éster etílico, no tanto cuando se presenta en forma de TG y menos en el DHA en cualquiera de las dos presentaciones³⁰.

En definitiva, en el ámbito pediátrico es más recomendable un perfil de suplementación con DHA basada en TG o fosfolípidos, y no tanto en ésteres etílicos, y en relación con las proporciones con un cierto predominio de DHA sobre EPA, si se desea una actividad preponderante sobre el desarrollo y no tanto sobre el perfil inflamatorio.

Conclusiones

Existe una variedad importante en la composición de los productos en los que se indica que contienen aceites omega-3. Esta variedad reside no sólo en la cantidad de DHA o EPA, sino en la presentación del producto en forma de TG o éster etílico y en la pureza del mismo. La orientación terapéutica o preventiva de estos productos reside en esas características, así como en los elementos complementarios de la formulación añadidos para el fin al que se orientan. En cualquier caso, debe tenerse en cuenta la concentración de producto útil, ya sea DHA o EPA, para indicar la dosificación adecuada. ■

Bibliografía

- Chapkin RS, Kim W, Lupton JR, McMurray DN. Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: emerging mediators of inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009; 81(2-3): 187-191.
- Gil-Campos M, Dalmau Serra J; Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Importance of docosahexaenoic acid (DHA): Functions and recommendations for its ingestion in infants. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 73(3): 142.e1-8.
- Guesnet P, Alessandri JM. Docosahexaenoic acid (DHA) and the developing central nervous system (CNS). Implications for dietary recommendations. *Biochimie*. 2011; 93(1): 7-12.
- Drover JR, Hoffman DR, Castañeda YS, Morale SE, Garfield S, Wheaton DH, Birch EE. Cognitive function in 18-month-old term infants of the DIAMOND study: a randomized, controlled clinical trial with multiple dietary levels of docosahexaenoic acid. *Early Hum Dev*. 2011; 87(3): 223-230.
- McCann JC, Ames BN. Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82(2): 281-295.
- Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, Cook NR, Albert MA, Gordon D, et al. The VITamin D and OmegA-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials*. 2012; 33(1): 159-171.
- Delgado-Lista J, Pérez-Martínez P, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F. Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a systematic review. *Br J Nutr*. 2012; 107 Suppl 2: 201-213.
- López-Huertas E. The effect of EPA and DHA on metabolic syndrome patients: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2012; 107 Suppl 2: 185-194.
- Chytrova G, Ying Z, Gómez-Pinilla F. Exercise contributes to the effects of DHA dietary supplementation by acting on membrane-related synaptic systems. *Brain Res*. 2010; 1.341: 32-40.
- Wu A, Ying Z, Gómez-Pinilla F. The salutary effects of DHA dietary supplementation on cognition, neuroplasticity, and membrane homeostasis after brain trauma. *J Neurotrauma*. 2011; 28(10): 2.113-2.122.
- Schmitz G, Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Prog Lipid Res*. 2008; 47(2): 147-155.
- Serini S, Fasano E, Piccioni E, Cittadini AR, Calviello G. Differential anti-cancer effects of purified EPA and DHA and possible mechanisms involved. *Curr Med Chem*. 2011; 18(26): 4.065-4.075.
- Aranceta J, Pérez-Rodrigo C. Recommended dietary reference intakes, nutritional goals and dietary guidelines for fat and fatty acids: a systematic review. *Br J Nutr*. 2012; 107: 8S-22S.
- Harris WS, Mozaffarian D, Lefevre M, Toner CD, Colombo J, Cunnane SC, et al. Towards establishing dietary reference intakes for eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *J Nutr*. 2009; 139(4): 804S-819S.
- Villegas JA, Martínez MT, López FJ, Martínez AB, Luque AJ. Ácidos grasos omega 3 en las lesiones deportivas. ¿Una posible ayuda terapéutica? *Archivos Med Deporte*. 2004; 104: 529-532.
- Göransson U, Karlsson J, Rønneberg R, Rasmusson M, Toomey WA. The "Are" Sport Nutrathrapy Program: the rationale for food supplements in sports medicine. *World Rev Nutr Diet*. 1997; 82: 101-121.
- West C, Meyers LD. Dietary reference intakes research synthesis workshop summary. Washington, DC: The National Academies Press Ed., 2007. Disponible en: www.nap.edu
- Gómez Candela C, Bermejo López LM, Loria Kohen V. Importance of a balanced omega 6/omega 3 ratio for the maintenance of health. *Nutritional recommendations*. *Nutr Hosp*. 2011; 26(2): 323-329.
- Larqué E, Gil-Sánchez A, Prieto-Sánchez MT, Koletzko B. Omega 3 fatty acids, gestation and pregnancy outcomes. *Br J Nutr*. 2012; 107 Supl 2: 77-84.
- Agostoni C. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 47 Supl 2: 41-44.
- Huffman SL, Harika RK, Eilander A, Osendarp SJ. Essential fats: how do they affect growth and development of infants and young children in developing countries? A literature review. *Matern Child Nutr*. 2011; 7 Supl 3: 44-65.
- Yoshii H, Furuta T, Siga H, Moriyama S, Baba T, Maruyama K, et al. Autoxidation kinetic analysis of docosahexaenoic acid ethyl ester and docosahexaenoic triglyceride with oxygen sensor. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2002; 66(4): 749-753.
- Song JH, Inoue Y, Miyazawa T. Oxidative stability of docosahexaenoic acid-containing oils in the form of phospholipids, triacylglycerols, and ethyl esters. *Biosci Biotechnol Biochem*. 1997; 61(12): 2.085-2.088.
- Davidson MH, Kling D, Maki KC. Novel developments in omega-3 fatty acid-based strategies. *Curr Opin Lipidol*. 2011; 22(6): 437-444.
- Rupp H. Omacor (prescription omega-3-acid ethyl esters 90): from severe rhythm disorders to hypertriglyceridemia. *Adv Ther*. 2009; 26(7): 675-690.
- Laposata M. Fatty acid ethyl esters: current facts and speculations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1999; 60(5-6): 313-315.
- Saghir M, Werner J, Laposata M. Rapid in vivo hydrolysis of fatty acid ethyl esters, toxic nonoxidative ethanol metabolites. *Am J Physiol*. 1997; 273(1 Pt 1): 184G-190G.
- Hong DD, Takahashi Y, Kushiro M, Ide T. Divergent effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid ethyl esters, and fish oil on hepatic fatty acid oxidation in the rat. *Biochim Biophys Acta*. 2003; 1.635(1): 29-36.
- Dimitrow PP, Jawien M. Pleiotropic, cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Mini Rev Med Chem*. 2009; 9(9): 1.030-1.039.
- Wojenski CM, Silver MJ, Walker J. Eicosapentaenoic acid ethyl ester as an antithrombotic agent: comparison to an extract of fish oil. *Biochim Biophys Acta*. 1991; 1.081(1): 33-38.