



**PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS
COMITÉ DEL CODEX SOBRE NUTRICIÓN Y ALIMENTOS PARA RÉGIMENES ESPECIALES**

Trigésima séptima reunión

Bad Soden am Taunus (Alemania)

23-27 de noviembre de 2015

ANTEPROYECTO DE VRN-ENT PARA LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 DE CADENA LARGA EPA Y DHA

Preparado por un grupo de trabajo electrónico dirigido por Chile y la Federación de Rusia

(Observaciones en el trámite 3)

Se invita a los Gobiernos y los organismos internacionales interesados a formular observaciones acerca del Anteproyecto de VRN-ENT presentado como apéndice I en el trámite 3. Estas observaciones deberán hacerse por escrito de conformidad con el Procedimiento uniforme para la elaboración de normas del Codex y textos afines (véase el *Manual de procedimiento de la Comisión del Codex Alimentarius*) y remitirse a la Secretaría alemana del CCNFSDU (dirección de correo electrónico: ccnfsdu@bmel.bund.de), remitiendo copia a la Secretaría de la Comisión del Codex Alimentarius, Programa conjunto FAO/OMS sobre normas alimentarias, FAO, Roma (Italia) (dirección de correo electrónico: codex@fao.org) **antes del 1 de noviembre de 2015.**

Formato para el envío de observaciones: Para facilitar la recopilación de observaciones y preparar un documento con observaciones más útil, se solicita a los miembros y a los observadores que todavía no lo hagan así que presenten sus observaciones en el formato descrito en el anexo al presente documento.

1. ANTECEDENTES

Principales cuestiones, importancia y calendario del trabajo

1. En julio de 2015, la Comisión del Codex Alimentarius, en su 38.º período de sesiones (CAC38), aprobó un nuevo trabajo sobre un valor de referencia de nutrientes (VRN) para los ácidos grasos omega 3 basados en el ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA), destinado a la población general, para fines de etiquetado y relacionado con el riesgo de enfermedades no transmisibles (ENT). El objetivo último es incluirlo en la sección 3.4.4.2 de las *Directrices sobre etiquetado nutricional* (CAC/GL 2-1985), tal como se propuso en la 36.ª reunión del CCNFSDU (CCNFSDU36).

2. Este trabajo contribuirá de manera importante a la aplicación de la Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud de la OMS (resolución de la AMS 57.17) al abordar el problema mundial de las ENT relativas al régimen alimentario. Contribuye además a alcanzar los siguientes objetivos estratégicos del Plan estratégico del Codex para 2014-2019:

Objetivo estratégico 1: Establecer las normas alimentarias internacionales que se ocupen de las cuestiones alimentarias actuales y de las que surjan

Objetivo estratégico 2: Garantizar que se utilicen de manera consistente con los principios de análisis de riesgos y la asesoría científica

3. El establecimiento de un VRN-ENT para el EPA y el DHA complementará el VRN-ENT existente para que los niveles de ingesta de ácidos grasos saturados no superen los 20 g, para que los niveles de ingesta de sodio no superen los 2.000 mg y para alcanzar un nivel de ingesta de potasio de 3.500 mg.

Trabajo realizado por el grupo de trabajo electrónico

4. En su 36.ª reunión, el CCNFSDU decidió crear un grupo de trabajo electrónico (GTE) codirigido por la Federación de Rusia y Chile, que empleara el inglés y el español como lenguas de trabajo y cuyos mandatos fueran los siguientes:

- Evaluar la evidencia científica más reciente siguiendo la línea de los Principios generales.
- Realizar recomendaciones para establecer unos posibles VRN-ENT del Codex para el contenido total de los ácidos grasos omega 3 DHA y EPA, de acuerdo con los «Principios generales para establecer VRN-ENT» incluidos en el anexo de las *Directrices sobre etiquetado nutricional* (CAC/GL 2-1985).

5. En febrero de 2015, se envió una invitación para participar en este GTE a los Estados miembros del Codex y a observadores. Los 33 miembros que participaron en el GTE se mencionan en la nota 1 a pie de página¹. En abril de 2015, la dirección hizo circular entre los miembros del GTE un documento de consulta. Doce Estados miembros y seis observadores del Codex respondieron a la consulta a través de observaciones. En julio de 2015, se hizo circular un segundo documento de consulta. Diez Estados miembros y cuatro observadores del Codex respondieron a esta segunda ronda de consultas.

6. La Federación de Rusia y Chile desean expresar su agradecimiento a los participantes en el GTE que enviaron sus observaciones y participaron en los debates. Dichas observaciones se tuvieron en cuenta durante la preparación de este informe y plantearon cuestiones importantes para su debate en el Comité.

VRN-ENT PROPUESTOS PARA EL EPA Y EL DHA

Aplicación de Principios generales (PG) para establecer los VRN para la población general

3.1 Selección de las fuentes de datos adecuadas para establecer VRN

PG 3.1.1

El PG 3.1.1 establece lo siguiente: «*Se deben tener en cuenta, como fuente primaria, los valores de referencia pertinentes de la ingesta diaria proporcionados por la FAO/OMS y basados en una evaluación reciente de los datos científicos a la hora de establecer VRN*».

7. Se solicitó al GTE que examinara tres consultas mixtas de expertos FAO/OMS:

- Organización Mundial de la Salud (2003). *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Disease. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation*. Ginebra (Suiza). Serie de informes técnicos 916.
- Organización Mundial de la Salud (2010). *Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an Expert Consultation*. Ginebra (Suiza). Serie de informes técnicos 91.
- *Joint FAO/WHO Expert Consultation on the risks and benefits of fish consumption*. 25-29 de enero de 2010. Roma (Italia). Informe n.º 978 del Departamento de Pesca y Acuicultura de la FAO. FIPM/R978, ISSN 2070-6987.

Todos los Estados miembros y los observadores del Codex que se pronunciaron al respecto se mostraron a favor de incluir estas consultas de expertos. (Véase el apéndice II para consultar los resúmenes de las mismas.)

PG 3.1.2

El PG 3.1.2 establece lo siguiente: «*También se podrían tener en cuenta valores de referencia de la ingesta diaria pertinentes que reflejen evaluaciones independientes y recientes de los datos científicos y que procedan de organismos científicos competentes reconocidos distintos de la FAO/OMS. Debe darse mayor prioridad a los valores establecidos cuando la evidencia se haya evaluado mediante una revisión sistemática*».

8. A los efectos de establecer un VRN-ENT, la definición de trabajo de un organismo científico competente reconocido (OCCR) distinto de la FAO o la OMS es toda organización apoyada por una autoridad nacional o regional competente para ofrecer, previa solicitud, asesoramiento científico independiente, competente y transparente² sobre los valores de la ingesta diaria mediante la evaluación primaria³ de la evidencia científica y cuyo asesoramiento está reconocido al usarse en la elaboración de políticas en uno o más países.

9. Se pidió al GTE que identificara los OCCR reconocidos que cumplen todos los requisitos de la definición de OCCR. La lista de OCCR reconocidos es la siguiente:

- Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA)
- Instituto Nacional de Salud y Nutrición de Japón
- Consejo de Ministros de los Países Nórdicos/Comité Científico Noruego

¹ Estados miembros del Codex: Alemania, Argentina, Australia, Canadá, Chile, China, Ecuador, los Estados Unidos de América, la Federación de Rusia, Grecia, Irlanda, el Japón, Luxemburgo, México, Noruega, Nueva Zelanda, los Países Bajos, Perú, Singapur, Suecia, Tailandia y la Unión Europea.

Observadores del Codex: el Consejo para una Nutrición Responsable (CNR) de EE. UU., la Early Nutrition Academy, la Federación Europea de Aditivos Alimentarios (ELC), FEDOIL, Food Drink Europe, la International Alliance of Dietary/Food Supplements Associations (IADSA), las International Special Dietary Foods Industries (ISDI), la Global Organisation for EPA and DHA Omega-3 (GOED), IFFO - The Marine Ingredients Organisation y el International Council of Grocery Manufacturers Association (ICGMA)

² Al recibir asesoramiento científico transparente, el Comité tendría acceso al material examinado por el OCCR a la hora de establecer un valor de referencia de la ingesta diaria para comprender el modo en que se derivó dicho valor.

³ La evaluación primaria implica una revisión y una interpretación de la evidencia científica que tengan por objeto el establecimiento de valores de referencia de ingesta diaria, en lugar de la adopción del asesoramiento de otro OCCR.

En el apéndice III se incluye un resumen de los OCCR propuestos y aspectos destacados de su trabajo sobre la ingesta de EPA y DHA.

Varios Estados miembros y observadores del Codex identificaron otras fuentes de información científica. En los párrafos 30 a 39 se presenta una revisión detallada de los metaanálisis publicados desde 2012. A pesar de la emergencia de cierta evidencia convincente que demuestra el papel positivo de los ácidos grasos omega 3 en la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares, la dirección propuso centrar la atención en los OCCR ya reconocidos por el CCNFSDU y designados por el GTE.

PG 3.1.3

«Los valores de referencia de la ingesta diaria deben reflejar las recomendaciones de ingesta para la población general.»

10. Las consultas mixtas de expertos FAO/OMS de 2010 hallaron una evidencia convincente de una menor mortalidad provocada por cardiopatías isquémicas asociada al consumo moderado de pescados grasos en la población general. Estos informes no distinguían entre la solidez de la evidencia para la prevención primaria y secundaria, y se concluyó que toda la evidencia del efecto reductor de la ingesta de EPA y DHA sobre el riesgo de cardiopatía isquémica resultaba convincente. Resulta difícil establecer una distinción clara entre la prevención primaria en adultos sanos y la prevención primaria en grupos de alto riesgo, así como en grupos heterogéneos de individuos que se beneficiarían de la prevención primaria y secundaria de las cardiopatías isquémicas o las enfermedades cardiovasculares, y dicha distinción depende de las definiciones realizadas por los autores en cada estudio (Nestel et ál., 2015). Por lo que respecta al examen de la reducción del riesgo de cardiopatía isquémica y muerte súbita de origen cardíaco, se observó que la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares es la misma tanto en un primer como en un segundo infarto de miocardio (P. Nestel et ál., 2015). En relación con la prevención primaria y secundaria, un Estado miembro del Codex indicó que el CCNFSDU aceptaba el VRN-ENT para el potasio sobre la base de su efecto positivo únicamente en individuos con hipertensión y que esta enfermedad era lo suficientemente prevalente como para afectar de manera adversa a la salud pública. Por tanto, y siguiendo este precedente, la dirección considera aceptable la evidencia de la prevención primaria y secundaria para el establecimiento de VRN-ENT para el EPA + DHA para la población general.

11. Las recomendaciones de ingesta calculadas por la FAO/OMS y los OCCR designados se resumen en el siguiente cuadro:

Cuadro. Ingestas dietéticas de ácidos grasos omega 3 recomendadas por la FAO/OMS y los OCCR designados con el objetivo de reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares

OCCR	Recomendación	Nota
Organización Mundial de la Salud (2010). <i>Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation</i> . Ginebra (Suiza). Serie de informes técnicos 91. http://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/fatsandfattyacids_humannutrition/en/	250 mg/día de EPA más DHA	Para hombres adultos y mujeres adultas no embarazadas/no lactantes, basada en la evidencia convincente del riesgo reducido de cardiopatía isquémica mortal.
Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (2010). <i>EFSA J</i> 2010; 8 (3): 1461.	250 mg/día de EPA más DHA	Ingesta adecuada en adultos teniendo en cuenta los beneficios cardiovasculares; suficiente para la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares en individuos sanos.
Instituto Nacional de Salud y Nutrición de Japón/Ministerio de Sanidad y Bienestar Social (2010). <i>Dietary Reference Intakes for Japanese 2010: Fat</i> . <i>J.Nutr. Sci Vitaminol</i> , 59 , S44-S52, 2013 https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv/59/Supplement/59_S83/pdf	900 mg/día de EPA más DHA (sin tener en cuenta la ingesta basal de ALA)	Para adultos de más de 18 años, <u>objetivo dietético (DG) mínimo para evitar enfermedades que pongan en riesgo la vida</u> , basado en la evidencia de menor incidencia de cardiopatías isquémicas como consecuencia de una ingesta elevada de EPA y DHA.
Comité Científico Noruego para la Seguridad Alimentaria/Consejo de Ministros de los Países Nórdicos (2011). <i>Evaluation of negative and positive health effects of n-3 fatty acids as constituents of food supplements and fortified foods. Opinion of the Steering Committee of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety</i> (2011) http://www.vkm.no/dav/c7a41adb79.pdf .	0,25 a 0,5 g de EPA y DHA al día reducen el riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica y muerte súbita de origen cardíaco.	La evidencia demuestra que es posible lograr efectos positivos sobre la salud en la población noruega derivados de la ingesta de EPA y DHA, incluso cuando están presentes en complementos alimentarios, sin ningún riesgo apreciable de efectos negativos o adversos sobre la salud.

PG 3.2.2.1

El PG 3.2.2.1 estipula que se deben examinar los siguientes criterios a la hora de seleccionar nutrientes para el establecimiento de VRN-ENT:

La evidencia científica convincente⁴/generalmente reconocida⁵ pertinente o el nivel de evidencia comparable según la clasificación GRADE⁶ de la relación entre nutriente y riesgo de enfermedad no transmisible, que incluye biomarcadores validados del riesgo de enfermedad para al menos un segmento destacado de la población (p. ej., los adultos).

La importancia para la salud pública de la(s) relación(es) entre nutriente y el riesgo de enfermedad no transmisible entre los Estados miembros del Codex.

12. Se le preguntó al GTE si el primer criterio recogido en el PG 3.2.2.1 se cumplía en el caso de los AGPI de cadena larga EPA + DHA.

13. El mandato del documento de proyecto de nuevo trabajo establece que existen datos científicos sólidos que respaldan el beneficio de los ácidos grasos omega 3 basados en el EPA + DHA sobre la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares en la población general. En el primer documento de consulta se pidió al GTE que examinara los siguientes beneficios: una reducción primaria del riesgo de muerte por cardiopatía isquémica y de muerte súbita de origen cardíaco, y otros beneficios cardiovasculares. Todos aquellos que se pronunciaron al respecto convinieron en que el enfoque debía estar únicamente en los beneficios cardiovasculares de la combinación de EPA + DHA para la población general. Sin embargo, varios Estados miembros del Codex comentaron que el término «beneficios cardiovasculares» resulta demasiado impreciso y, basándose en los informes de la FAO/OMS de 2010 y la opinión científica de la EFSA de 2010, se propone el siguiente criterio de valoración para este nuevo trabajo:

«REDUCCIÓN DEL RIESGO DE MORTALIDAD POR CARDIOPATÍA ISQUÉMICA O DE EPISODIOS DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA MORTALES»

14. Se solicitó a los miembros del GTE que consideraran la totalidad de la evidencia disponible como evidencia convincente/generalmente reconocida del beneficio indicado en negrita en el párrafo 14. La dirección también solicitó a los miembros del GTE que enviaran información o evidencia adicional a la incluida en el documento de consulta. En la última sección del informe se incluyen fuentes que el GTE considera pertinentes para este trabajo.

15. En la primera ronda de consultas, once Estados miembros y seis observadores del Codex concluyeron que todos los datos científicos disponibles y la evidencia son convincentes y generalmente reconocidos. Estas evaluaciones se basaron principalmente en las conclusiones de las consultas de expertos FAO/OMS de 2008 y, en particular, de 2010, así como en la opinión científica de la EFSA de 2010 y las ingestas dietéticas de referencia para los japoneses de 2010.

16. La mayoría de las respuestas de los Estados miembros y los observadores del Codex a los dos documentos de consulta revelaron un consenso generalizado en torno a la consideración de toda la evidencia como convincente o generalmente reconocida. Sin embargo, cinco Estados miembros del Codex no consideran que la evidencia sea suficiente para cumplir los criterios establecidos en el PG 3.2.2.1.

17. Tres Estados miembros del Codex sugirieron que la evidencia disponible actualmente extraída a partir de estudios de cohortes prospectivos se basa en gran medida en el consumo de pescado y no en el consumo aislado de EPA + DHA. Por tanto, unas directrices que respalden el consumo de pescados ricos en AGPI omega 3, como las elaboradas por la FAO/OMS en 2010, serían coherentes con la evidencia. La extrapolación de esta base de la evidencia únicamente al EPA + DHA no se considera coherente con la evidencia disponible.

18. La dirección desea indicar que la consulta mixta de expertos FAO/OMS de 2010 concluyó que el consumo de pescado reduce la mortalidad por cardiopatía isquémica en la población general. En dicha conclusión, se señala que un consumo moderado de pescado graso (una o dos porciones semanales) aportaría los máximos beneficios (dos porciones aportarían unos 250 mg de EPA + DHA), aunque los riesgos se reducirían con cualquier nivel de consumo de pescado estudiado (hasta siete porciones de 100 g semanales).

⁴ En el momento de redacción del proyecto de estos Principios generales, se utilizaron la definición y los criterios para la «evidencia convincente» del siguiente informe de la FAO/OMS: *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases* (Serie 916 de informes técnicos de la OMS, 2003).

⁵ En estos Principios generales, los términos «evidencia convincente» y «evidencia generalmente reconocida» se consideran sinónimos.

⁶ Comité de Revisión de las Directrices de la OMS. *WHO Handbook for Guideline Development*. Ginebra: OMS, 2012.

19. A pesar de esto, las ingestas actuales de pescado y pescado graso en el régimen alimentario son insuficientes para obtener las cantidades de EPA + DHA necesarias para alcanzar unos efectos beneficiosos. Así, a nivel mundial, las ingestas habituales de AGPI omega 3 de cadena larga de origen marino son bajas. Existe abundante evidencia que sugiere que la gente debería consumir pescado graso al menos dos veces por semana para obtener unas cantidades de EPA + DHA suficientes para alcanzar el beneficio de la reducción del riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica. El informe de 2006 sobre VRN del Consejo Nacional de Investigación Sanitaria y Médica de Australia (NHMRC) indica que se ha producido un incremento exponencial de las publicaciones sobre los beneficios para la salud de los AGPI omega 3, particularmente, de los omega 3 de cadena larga EPA, DPA y DHA, y que la evidencia de reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares es más sólida en el caso del EPA y el DHA. El informe también señala que cada vez es más habitual relacionar los resultados de estudios epidemiológicos con estimaciones sobre las ingestas de EPA y DHA o con los niveles de EPA y DHA en el plasma o los eritrocitos en cada sector de la población. El informe del NHMRC de 2006 incorpora referencias que confirman las observaciones de una estrecha relación inversa entre la muerte súbita y los niveles de EPA y DHA en sangre asociados al consumo de pescado al menos una vez por semana (90-160 mg de EPA + DHA/día). También se incluyó una referencia en la que se demostró que el consumo de pescado frenaba la mortalidad de origen cardiovascular en quintiles de una población envejecida sana que consumía al menos 267 mg/día de EPA + DHA, mientras que el consumo de pescado con un contenido bajo de EPA + DHA no mostró ningún beneficio. El informe del NHMRC concluyó que, dado el volumen de la evidencia y las bajas ingestas actuales en Australia y Nueva Zelanda, parece prudente incentivar un mayor consumo de ácidos grasos omega 3 de cadena larga (DHA, EPA y DPA).

20. Un Estado miembro del Codex comentó que la opinión científica de la EFSA (EFSA, 2010) concluyó que no había evidencia científica suficiente sobre el EPA + DHA para derivar una ingesta de referencia para la población, por lo que se estableció un nivel de ingesta adecuada (AI). La dirección consideró apropiado incluir el párrafo completo del informe, que confirma que la EFSA reconoce los beneficios cardiovasculares del EPA + DHA, y, por tanto, ha establecido una cantidad de 250 mg/día, que parece ser suficiente para la prevención primaria de la cardiopatía isquémica en individuos sanos.

21. El párrafo completo de la opinión científica de la EFSA (EFSA Journal, 2010; 8[3]:1461) es el siguiente:

El cuerpo humano puede sintetizar ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) a partir del ácido α -linolénico. Estudios experimentales han demostrado los efectos beneficiosos de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 de cadena larga preformados sobre factores de riesgo cardiovascular reconocidos, como una reducción de las concentraciones de triglicéridos en plasma, la agregación plaquetaria y la tensión arterial. Estos efectos se observaron con ingestas de 1 g al día, muy por encima de los niveles asociados a un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares en estudios epidemiológicos. En relación con las enfermedades cardiovasculares, estudios epidemiológicos prospectivos y estudios experimentales sobre nutrición muestran que el consumo de pescado graso o de complementos alimentarios con ácidos grasos poliinsaturados omega 3 de cadena larga (equivalentes a una ingesta de entre 250 y 500 mg de ácido eicosapentaenoico más ácido docosahexaenoico al día) reducen el riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica y de muerte súbita de origen cardíaco. Una ingesta de ácido eicosapentaenoico más ácido docosahexaenoico de 250 mg al día parece ser suficiente para la prevención primaria en individuos sanos. Por tanto, y teniendo en cuenta que los datos disponibles son insuficientes para derivar unas necesidades medias, el Panel propone establecer un nivel de ingesta adecuada para adultos de 250 mg para el ácido eicosapentaenoico más el ácido docosahexaenoico, basando dicho valor en consideraciones cardiovasculares.

22. La dirección también desea hacer referencia a la opinión científica de la EFSA sobre los principios para derivar y aplicar los valores dietéticos (EFSA, 2010, 1458), que definen la ingesta adecuada (AI) como el promedio (la mediana) del nivel de ingesta diario del nutriente por un grupo (o grupos) de personas aparentemente sanas que se considera adecuado basado en aproximaciones o estimaciones observadas o calculadas de manera experimental. La AI es diferente de las necesidades medias (AR), que son el nivel de ingesta necesario estimado para satisfacer las necesidades fisiológicas o la demanda metabólica en la mitad de los individuos sanos. En el contexto de los debates sobre los VRN, la AI basada en consideraciones cardiovasculares está estrechamente relacionada con los VRN-ENT, mientras que el valor de las AR es claramente más pertinente para los VRN-N.

23. Un Estado miembro del Codex ha observado en los últimos años una tendencia a negar los efectos de los AGPI omega 3 de cadena larga sobre la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en estudios experimentales llevados a cabo con estos ácidos grasos. Los resultados de estos estudios han sido sorprendentes, habida cuenta de la evidencia epidemiológica establecida y convincente de los beneficios, y de la investigación farmacodinámica sobre vías cardiovasculares, sin mencionar estudios anteriores (Burr et ál., 1989; GISSI-Prevenzione, 1999; Yokoyama et ál., 2007; GISSI-HF, 2008).

24. La cuestión esencial que debe plantearse hoy en día es si el consumo descrito de AGPI omega 3 de cadena larga procedentes del pescado o unos patrones alimentarios que incluyan un elevado consumo de AGPI omega 3 de cadena larga (medidos a través de los AGPI de cadena larga en el plasma o los eritrocitos) están asociados a una menor incidencia de las cardiopatías isquémicas en el contexto de la prevención primaria. Nestel et ál. (agosto de 2015) revisaron la evidencia publicada desde 2007 y concluyeron que la ingesta de pescado como parte del régimen alimentario estaba asociada casi siempre a la protección de las enfermedades cardíacas y los accidentes cerebrovasculares. Una mayor ingesta de pescado se asociaba a una menor incidencia de insuficiencia cardíaca y a un número menor de muertes súbitas de origen cardíaco, accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio. Por lo que respecta a la ingesta de AGPI omega 3 de cadena larga derivada del consumo de alimentos complementarios, no se demostraron efectos beneficiosos ni adversos relacionados con la prevención primaria o secundaria de las cardiopatías isquémicas.

25. Varios estudios iniciales importantes en los que se utilizaron pescado o aceites de pescado para reducir los casos de cardiopatía isquémica mostraron efectos favorables. Se trata de los estudios DART, JELIS y dos estudios GISSI. La mayoría de las recomendaciones de uso de EPA + DHA en la prevención secundaria establecidas a finales de los años 90 y principios del siglo XXI se basaba en los estudios DART y GISSI-Prevenzione. Sin embargo, al menos seis ensayos publicados entre 2010 y 2014 no hallaron ningún efecto beneficioso del EPA + DHA en pacientes con una cardiopatía isquémica conocida o con factores de riesgo de enfermedades cardíacas. No resulta sorprendente que estos hallazgos se hayan reproducido en varias revisiones sistemáticas, habida cuenta de la inclusión de las revisiones neutrales más recientes.

26. Tal como señalaron los propios autores de los estudios, la ausencia de efectos del EPA + DHA en individuos con enfermedades cardíacas (esto es, la prevención secundaria) probablemente se deba a una combinación de las bajas dosis administradas, el breve seguimiento, la elevada ingesta previa de AGPI omega 3 de cadena larga, las diferentes proporciones entre ácidos grasos omega 6 y omega 3, el uso frecuente de la farmacoterapia moderna, la selección de poblaciones de pacientes con un riesgo relativamente bajo y los reducidos tamaños de las muestras. Estas diferencias en el diseño de los estudios, las características de la población y los tipos y las cantidades de AGPI omega 3 de cadena larga explican algunas de las incoherencias en las conclusiones de los estudios. Los autores también han observado que los efectos beneficiosos del EPA + DHA podrían quedar ocultos por tratamientos actuales con medicamentos eficaces que pueden anular u ocultar los beneficios adicionales del aporte complementario de EPA + DHA. Para los investigadores fue cada vez más difícil seleccionar candidatos para los estudios con una baja ingesta de partida de ácidos grasos omega 3 procedentes de fuentes marinas y mantener dichos niveles bajos de ingesta en el grupo de control. Las contradicciones en los hallazgos de las investigaciones pueden explicarse por haberse seleccionado participantes en los ensayos con independencia de su nivel de EPA + DHA de partida, un importante factor pronóstico de los episodios cardiovasculares (Schacky, 2015). El solapamiento en los niveles de EPA + DHA entre el grupo de estudio y el grupo de control presenta importantes implicaciones para la comparación estadística final. Las dificultades en el diseño, la ejecución y el análisis estadístico de los ensayos controlados aleatorizados con aceite de pescado y los errores en los posteriores metaanálisis han sido señalados en varias publicaciones científicas, como los artículos de James et ál. (2014), DiNicolantonio et ál. (2012), von Schacky (2015), Harris (2013) y Hu y Manson (2012).

27. La dirección también desea comentar la relación dosis-respuesta observada en varios estudios. En particular, el diagrama del riesgo relativo de muertes por cardiopatía isquémica asociado a la ingesta de EPA + DHA demuestra una relación dosis-respuesta desde una ingesta muy baja hasta 250 mg/día de EPA + DHA y, a continuación, pequeñas reducciones adicionales del riesgo a ingestas superiores. El cambio relativo en el riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica y muerte súbita de origen cardíaco asociado al consumo de AGPI omega 3 de cadena larga es mayor cuando el grupo de referencia no ha consumido o ha consumido una cantidad pequeña de omega 3 (D. Mozaffarian y E. B. Rimm [2006], *JAMA* **296**, 1885-1889).

28. Otra dificultad que presenta la interpretación de los resultados está relacionada con el uso de criterios de valoración compuestos en la mayoría de los estudios (infarto de miocardio mortal y no mortal, muerte súbita, mortalidad por insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular no mortal y mortal, angioplastia e injerto de revascularización coronaria). Su uso aumenta enormemente la posibilidad de un resultado nulo y de detección de efectos sobre el criterio de valoración primario, que es el principal objetivo de los ensayos clínicos aleatorizados.

29. Como sugirieron varios Estados miembros del Codex, la dirección revisó los metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados en los que se estudió la relación entre el aporte complementario de AGPI y el riesgo de muerte de origen cardíaco.

30. Durante los últimos cinco años se han publicado varios metaanálisis que se han centrado en los ácidos grasos omega 3 y distintas enfermedades cardiovasculares. Algunos han descrito un beneficio generalizado; otros, un beneficio en relación con algunas enfermedades; y otros, ningún beneficio. La dirección desea señalar que ninguno de los organismos científicos representados por los autores de los metaanálisis identificados en la literatura científica puede calificarse como OCCR, por lo que sus opiniones científicas deben recibirse con cautela.

31. El apéndice IV resume cinco grandes metaanálisis llevados a cabo en los tres últimos años y sus parámetros para el estudio de los efectos del EPA/DHA sobre el riesgo de mortalidad de origen cardíaco y cardiovascular. El cuadro muestra que los cinco análisis abordaron casi la misma lista de ensayos clínicos aleatorizados, aunque el trabajo de Chowdhury et ál. (Chowdhury, 2014) también cubrió dos ensayos clínicos aleatorizados más recientes realizados en 2012 y 2013. El número total de pacientes fue de varias decenas de miles. La mayor cobertura tuvo lugar en los metaanálisis de Chowdhury et ál. y Rizos et ál. (más de 60.000 pacientes) (Rizos, 2012) y la menor, en el estudio de Kwak (aprox.17.000 pacientes) (Kwak, 2012).

32. El número de ensayos clínicos cubiertos fue de once a catorce. En nuestra evaluación del riesgo de sesgo, hemos tenido en cuenta únicamente la información proporcionada por los autores de los metaanálisis. El porcentaje de ensayos clínicos aleatorizados en los que no se describieron riesgos importantes fue mayor en el análisis de Trikalinos et ál. (58 %) y menor en el análisis de Kwak et ál. (28 %).

33. En primer lugar, nos gustaría poner de relieve las limitaciones de los análisis. La evidencia acumulada en los ensayos clínicos aleatorizados analizados se limita en general a la prevención secundaria, mientras que los estudios llevados a cabo en poblaciones sanas se han excluido casi por completo en todos los análisis. Solo cuatro ensayos clínicos aleatorizados de los veintitrés incluidos tuvieron en cuenta la prevención primaria y únicamente un estudio aportó resultados independientes para el grupo de población sana. Además, en todos los metaanálisis, los autores señalaron que, en los ensayos clínicos aleatorizados estudiados, es probable que los pacientes estuvieran sometidos a un tratamiento intensivo con medicamentos. Un ensayo clínico aleatorizado (Kromhout et ál., 2010, 4.837 pacientes) únicamente incluyó pacientes con infarto de miocardio y que estaban recibiendo un tratamiento puntero con fármacos hipotensores, antitrombóticos e hipolipemiantes en el momento del estudio. Los autores de otro ensayo (Rauch et ál., 2010, 3.851 pacientes) señalaron que el 85 % de los pacientes recibía cinco medicamentos diferentes al día. Desgraciadamente, estos tratamientos intensivos no se tuvieron en cuenta en los datos de partida de los ensayos clínicos aleatorizados y esto dificulta la posibilidad de aceptar la aplicabilidad de los resultados a la población general.

34. Por otro lado, se produjeron ciertos errores en el diseño de los ensayos clínicos aleatorizados. Los tres mayores ensayos incluidos en la lista fueron estudios sin enmascaramiento con el consiguiente riesgo elevado de sesgo por falta de enmascaramiento para los participantes y el personal. Otra limitación fue la ausencia de evidencia científica directa; o sea, los pacientes diferían de los pacientes del grupo de interés. Uno de los mayores ensayos clínicos aleatorizados del metaanálisis de Rizos et ál., que contribuyó al 30% de los datos totales (el estudio ORIGIN), únicamente se realizó en pacientes con diabetes, glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa, lo que prácticamente impide usar los resultados del ensayo en el contexto de los VRN-ENT.

35. El apéndice V resume la clasificación de la evidencia relativa a los episodios mortales de origen cardíaco o cardiovascular según el sistema GRADE en los cinco metaanálisis revisados. Dicha clasificación se ha elaborado con la herramienta de desarrollo de directrices GRADEpro⁷, utilizando las directrices GRADE sobre evaluación de la calidad publicadas por el grupo de trabajo GRADE⁸ (Guyatt, 2011). El apéndice también muestra los resultados cuantitativos de cada análisis; esto es, el efecto relativo del EPA y el DHA sobre la mortalidad cardíaca o de origen cardiovascular. Las cifras se interpretaron de acuerdo con la publicación de la OMS *WHO Handbook for Guideline Development* (OMS, 2014).

36. Nuestro enfoque más conservador para la evaluación indicó un nivel de calidad BAJO en los metaanálisis de Rizos et ál. y Kwak et ál., clasificándolos dentro del grupo en el que debe tenerse poca confianza en la estimación del efecto, ya que el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimado. En particular, el riesgo de sesgo y la ausencia de evidencia científica directa en los metaanálisis de Rizos et ál. reducen la validez de la siguiente conclusión publicada sobre la prevención secundaria en pacientes con afecciones cardíacas: *«concluimos que no cabe justificar el uso de ácidos grasos omega 3 como intervención estructural en la práctica clínica diaria ni de directrices que respalden la administración de AGPI omega 3 en el régimen alimentario»*. Una conclusión más precisa que habría reflejado el diseño y

⁷ <http://www.guidelinedevelopment.org>

⁸ http://www.gradeworkinggroup.org/publications/jce_series.htm (en inglés)

los resultados del estudio habría sido: «*en pacientes con una edad media de 63 años, que presentan una amplia variedad de enfermedades cardiovasculares, padecen diabetes en muchos de los casos y siguen un tratamiento farmacológico intensivo, la administración de, aproximadamente, 1 g de EPA + DHA durante un período de en torno a dos años no redujo significativamente el riesgo de que se produjeran los principales criterios de valoración clínicos*».

37. Los análisis de Trikalinos et ál. (Trikalinos, 2012) y de Chowdhury et ál. alcanzaron un nivel de calidad MEDIO; es decir, la confianza en la estimación del efecto es moderada. El trabajo de Delgado-Lista et ál. (Delgado-Lista, 2012) recibió la puntuación del nivel de calidad ALTO, por lo que existe una gran confianza en que el efecto real se aproxime al efecto estimado.

38. Las puntuaciones son, en general, acordes con la evaluación de la calidad GRADE llevada a cabo en el informe EVIPnet sobre los beneficios para la salud del EPA y el DHA (EVIPnet, 2015).

39. La dirección estudió a fondo los resultados de los metaanálisis. Dos de cinco (Rizos et ál., 2012; y Chowdhury et ál., 2014) reportaron la ausencia de efectos significativos desde el punto de vista estadístico entre el aporte complementario de EPA más DHA y la mortalidad de origen cardiovascular o los principales criterios de valoración cardiovasculares. En el análisis de Kwak et ál., que descartó una evidencia suficiente del efecto preventivo secundario de los complementos alimentarios con ácidos grasos omega 3, los autores señalaron claramente al mismo tiempo que «el aporte complementario de ácidos grasos omega 3 reduce significativamente las muertes de origen cardiovascular (RR de 0,91; IC del 95 %)». Incluso tras la exclusión de un ensayo clínico aleatorizado dudoso, el análisis seguía arrojando un valor significativo desde el punto de vista estadístico para el RR: 0,92 (IC del 95 %).

40. Los análisis de Trikalinos et ál. (2012) y Delgado-Lista et ál. (2012) concluyeron que los ácidos grasos omega 3 eran eficaces para prevenir los episodios cardiovasculares, incluida la muerte de origen cardíaco. El análisis anterior también concluyó que una ingesta media de EPA y DHA de hasta 200 mg al día estaba asociada a un menor riesgo de muertes súbitas de origen cardíaco y muertes de origen cardíaco o cardiovascular.

41. La dirección también desea hacer hincapié en que, tal como se muestra en el apéndice V, los cinco metaanálisis estimaron de manera independiente el riesgo relativo (RR) de la ingesta de EPA más DHA a la hora de reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares mortales en un rango de 0,89 a 0,92 (IC del 95 %), con un promedio del 0,91, es decir, una disminución absoluta de la tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares del 9 %. Aunque los distintos estudios llegaron a conclusiones diferentes, la sistematicidad de estos resultados cuantitativos de los cinco análisis resulta sorprendente y no debería ignorarse. Por tanto, no obstante las limitaciones de los metaanálisis descritas anteriormente, la dirección recomienda tener en cuenta los resultados cuantitativos de los análisis como evidencia sólida que respalda la propuesta de establecer VRN-ENT para el EPA y el DHA por la reducción del riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica o de episodios de cardiopatías isquémicas mortales.

42. Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis han contribuido al progreso de la investigación científica y han servido de base para políticas. Debido a que sintetizan datos agregados, hay quienes los consideran la forma más autorizada de evidencia disponible. En general, los metaanálisis solo son válidos si también lo son los estudios que agrupan. Se trata de herramientas útiles para resumir un gran conjunto de evidencias, pero es importante reconocer sus limitaciones, tener en cuenta las fuentes de heterogeneidad o sesgo y examinar sus conclusiones dentro del contexto de otras publicaciones científicas pertinentes (A. Satija, 2015).

43. Por tanto, los resultados de los metaanálisis deben examinarse con cautela. En general, los AGPI omega 3 de cadena larga están entre los nutrientes más estudiados por sus posibles beneficios cardiovasculares. Existen pocos factores nutricionales distintos de este con una evidencia sólida y sistemática, y con plausibilidad biológica, de la reducción del riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica y de episodios de cardiopatías isquémicas mortales. Para poder aclarar más la relación entre EPA + DHA y mortalidad por cardiopatía isquémica, es necesario un mayor debate en el CCNFSDU sobre este asunto, incluyendo el examen de la conclusión de la FAO/OMS de 2010 en la que se indica que la evidencia es convincente.

44. Deseamos concluir esta parte sobre la evidencia derivada de los metaanálisis indicando que ninguno de los metaanálisis estudiados incorporaba ninguna evidencia que demostrara lo contrario ni mostraba falta de sistematicidad en el efecto, como sugirieron varios Estados miembros del Codex. Por el contrario, el resultado cuantitativo de los metaanálisis fue bastante uniforme. Queda por debatir en el Comité si la reducción en la tasa de mortalidad de origen cardíaco del 9 % detectada en los metaanálisis representa una diferencia significativa suficiente para considerarse un efecto favorable de la ingesta de EPA y DHA.

45. La dirección desea indicar que las limitaciones en los ensayos clínicos aleatorizados de intervención realizados con pescado o aceite de pescado afectan inevitablemente a las conclusiones de los metaanálisis llevados a cabo en los últimos años. Además, los resultados neutros de los estudios experimentales más recientes contrastan de manera acusada con los resultados sistemáticos de los estudios epidemiológicos, los estudios en animales y los posibles mecanismos de acción propuestos. El equipo de Walter Willett de la Escuela de Salud Pública de Harvard ha explicado el papel de la epidemiología nutricional en la inferencia de causalidad y la idoneidad y las limitaciones de los ensayos clínicos aleatorizados a la hora de determinar la relación entre régimen alimentario y enfermedad. Para inferir la causalidad e informar las políticas sobre nutrición puede utilizarse la totalidad de la evidencia procedente de distintos tipos de estudios, en particular, estudios de cohortes prospectivos con criterios de referencia clínicos objetivos y bien definidos y estudios experimentales con criterios de valoración intermedios. Además, los estudios observacionales llevados a cabo correctamente han tenido un papel fundamental en la elaboración de políticas. La investigación es un proceso que evoluciona y, a menudo, resulta difícil alcanzar un consenso. Un artículo publicado en el diario de la American Society for Nutrition (A. Satija, 2015) ayuda a aclarar algunos equívocos habituales sobre la epidemiología nutricional y cuestiona el paradigma del uso de ensayos clínicos en las investigaciones nutricionales en las que se empleen criterios de valoración patológicos que pueden tardar años o décadas en aparecer en la población general.

46. Para abordar el segundo criterio del PG 3.2.2.1, se preguntó al GTE si consideraba la ingesta de EPA + DHA suficientemente importante para la salud pública en los Estados miembros del Codex.

47. La mayoría de los Estados miembros (salvo los cinco que no consideraron convincente la evidencia) y todos los observadores del Codex convinieron en que cabe esperar unos beneficios sustanciales sobre la salud pública de la población general a nivel mundial derivados de un mayor consumo de EPA + DHA, y en que todos los datos científicos disponibles revisados justifican el establecimiento de un VRN-ENT para fines de etiquetado. Muchos de quienes se pronunciaron señalaron que las evaluaciones de las ingestas en el régimen alimentario y las correspondientes mediciones de los niveles de EPA y DHA en la población revelan un desajuste total entre la cantidad consumida realmente y las recomendaciones actuales.

48. Varios participantes proporcionaron referencias y ejemplos de la evidencia del beneficio para la salud pública, incluyendo los siguientes: la Unión Europea, en la que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte, ya que suponen el 40 % de las muertes totales, y en la que las ingestas de EPA + DHA son a menudo bajas y se encuentran muy por debajo de los niveles recomendados; y el estudio *The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle and metabolic risk factors*, de G. Danaei, E. L. Ding, D. Mozaffarian et ál., publicado en *PLoS Med* (2009) 6: e1000058. A pesar de que se trata de datos específicos de EE. UU., se consideró que no existía razón alguna para creer que el número de muertes no sería similar en otros países con ingestas bajas de EPA + DHA. En la Federación de Rusia, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de mortalidad y su tasa es una de las más elevadas del mundo.

49. El PG 3.2.2.2 establece lo siguiente: «*Debería disponerse de una evidencia científica pertinente y revisada por pares de los valores cuantitativos para la ingesta diaria fin de determinar los VRN-ENT aplicables a la población general*».

50. Basándose en las recomendaciones de los OCCR, la mayoría de los Estados miembros (salvo los cinco que no consideraron convincente la evidencia) y todos los observadores del Codex respaldaron el establecimiento de un único VRN-ENT armonizado a nivel internacional para el EPA + DHA para la población general, identificada como los individuos mayores de 36 meses, a fin de lograr una reducción primaria de las muertes por cardiopatía isquémica y los episodios de cardiopatías isquémicas mortales. El rango para dicho VRN-ENT debía estar entre 250 y 500 mg/día.

51. El PG 3.2.2.3 establece lo siguiente: «*Los valores de referencia de ingesta diaria de la FAO/OMS y otros organismos científicos competentes reconocidos que pueden tenerse en cuenta en la determinación de VRN-ENT incluyen valores expresados en cantidades absolutas o como porcentaje de la ingesta energética*».

52. Los miembros del GTE que respaldaron el nuevo trabajo para el establecimiento de VRN-ENT para el EPA + DHA indicaron que debía establecerse una cantidad absoluta expresada en mg/día.

53. El PG 3.2.2.4 establece lo siguiente: «*Para su aplicación práctica en el etiquetado nutricional, se debe establecer un único VRN-ENT para la población general de cada nutriente que cumpla los principios y criterios del presente Anexo*».

54. El PG 3.2.2.5 establece lo siguiente: «*Los VRN-ENT para la población general deben establecerse a partir de los valores de referencia de ingesta diaria para adultos, o, cuando se establezcan en función del sexo, a partir de la media para los hombres adultos y las mujeres adultas*».

55. La mayoría de los miembros del GTE se mostró a favor de los valores para la población general proporcionados en la consulta de expertos FAO/OMS de 2010 y por los OCCR.

56. El PG 3.3, «Uso de los valores de referencia de ingesta diaria para los niveles máximos», dispone lo siguiente: «*El establecimiento de VRN para la población general también debe tener en cuenta, cuando sea posible, los valores de referencia de ingesta diaria para los niveles máximos fijados por la FAO/OMS u otros organismos científicos competentes reconocidos (p. ej., la ingesta máxima o el intervalo aceptable de distribución de macronutrientes)*».

57. Recientemente, la EFSA (2012) concluyó que unas ingestas combinadas de EPA y DHA de hasta 5 g/día no parecen aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas y hemorragias espontáneas ni afectar a la homeostasis de la glucemia, el funcionamiento del sistema inmunitario o la peroxidación lipídica, siempre que la estabilidad oxidativa del EPA y el DHA esté garantizada.

58. En el estudio *Dietary Reference Intakes for Japanese 2010: Fat* (O. Ezaki, 2013), no se tuvo en cuenta ningún objetivo dietético (DG) máximo para el EPA y el DHA destinado a evitar las enfermedades relacionadas con el estilo de vida, ya que la ingesta diaria de los niveles habituales no ha dado como resultado un aumento en la prevalencia de efectos adversos significativos desde el punto de vista clínico.

59. El estudio GISSI Prevenzione de 1999, el estudio JELIS (Yokoyama et ál., 2007) y el estudio de GISSI-HF Investigators (2008) no encontraron efectos adversos clínicamente significativos en más de 35.000 personas. Hace más de diez años, la Agencia para el control de alimentos y fármacos de EE. UU. (FDA) determinó que unas ingestas de EPA y DHA de hasta 3 g/día resultaban inocuas para la población general. En 2011, el Comité Científico Noruego para la Seguridad Alimentaria llevó a cabo una revisión de la inocuidad del EPA y el DHA, y no encontró efectos adversos sobre el tiempo de sangría a unos niveles de 6,9 g/día (Froyland et ál., 2011).

60. Otras consideraciones: un Estado miembro del Codex propuso que el nuevo trabajo sobre los ácidos grasos omega 3 incluyera el ácido α -linolénico (ALA) además del EPA + DHA y que se llevara a cabo una evaluación de la solidez relativa de la evidencia. Conviene reseñar que el ALA no está incluido en el mandato para este trabajo, tal como se indica en el párrafo 5 del presente documento. Por tanto, ningún ácido graso distinto del EPA + DHA debería ser objeto de debate en el presente documento.

61. Un Estado miembro del Codex sugirió que todos los VRN-ENT establecidos se adecuaran a los principios generales 3.2.1.2 y 3.2.1.3 relativos a la población general a partir de los 4 años (mayores de 4 años), excluyendo a las mujeres embarazadas y lactantes.

62. Otras consideraciones: posibles mecanismos que podrían contribuir a los efectos del EPA + DHA sobre la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares. Los estudios sobre los marcadores del riesgo y los posibles mecanismos subyacentes quedan fuera del alcance de este nuevo trabajo. Sin embargo, los siguientes mecanismos biológicamente plausibles podrían explicar los principales beneficios cardiovasculares propuestos: reducción de las arritmias cardíacas, disminución de los triglicéridos en plasma, potencial antiaterosclerótico, disminución de la presión arterial tanto diastólica como sistólica, reducción de la rigidez arterial, efectos sobre la agregación plaquetaria y la hemostasia, y efectos sobre la función endotelial y la inflamación.

3. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

63. Teniendo en cuenta todos los datos científicos disponibles y la solidez de la evidencia, junto con las recomendaciones de la consulta de expertos FAO/OMS y otros OCCR designados, la mayoría de los miembros del GTE consideró que existía una evidencia sistemática y convincente/generalmente reconocida de la relación beneficiosa entre el consumo de los ácidos grasos omega 3 de cadena larga EPA más DHA en el régimen alimentario y la reducción del riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica o de episodios de cardiopatías isquémicas mortales. En los países con un consumo habitual de pescado bajo (es decir, menos de una o dos porciones de pescado graso por semana), la mayoría de la población general no alcanza las ingestas recomendadas mínimas de 250 mg de EPA + DHA al día.

64. Se recomienda que el CCNFSDU examine la posibilidad de establecer un VRN-ENT de 250 mg/día para el EPA y el DHA a fin de incluirlo en el párrafo 3.4.4.2, «VRN-ENT», de las *Directrices sobre etiquetado nutricional* (CAC/GL 2-1985), tal como se presenta en el Apéndice I.

65. Se solicita a los miembros que examinen los datos científicos de referencia y las conclusiones, y que realicen una valoración científica sobre el anteproyecto de VRN-ENT para el EPA y el DHA.

APÉNDICE I

ANTEPROYECTO DE VRN-ENT PARA EL EPA Y EL DHA A FIN DE INCLUIRLO EN LA SECCIÓN 3.4.4.2 DE LAS DIRECTRICES SOBRE ETIQUETADO NUTRICIONAL (CAC/GL 2-1985)

(El anteproyecto de VRN-ENT para el EPA y el DHA sobre el que deberán realizarse observaciones en el trámite 3 se presenta **en negrita y subrayado**)

3.4.4.2	VRN-ENT	
	<u>Niveles de ingesta que no se deben superar</u>	
	Ácidos grasos saturados	20 g ^{8,9}
	Sodio	2 000 mg ¹⁰
	 <u>Niveles de ingesta que se deben alcanzar</u>	
	Potasio	3 500 mg ¹⁰
	<u>Ácido eicosapentaenoico (EPA)</u>	<u>250 mg¹¹</u>
	<u>y ácido docosahexaenoico (DHA)</u>	

⁸ Este valor se basa en la ingesta energética de referencia de 8 370 kilojulios o 2 000 kilocalorías.

⁹ La selección de este nutriente para el establecimiento de un VRN se basó en «pruebas convincentes» de que existe relación con el riesgo de ENT, según lo presentado en el informe *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases*. Serie 916 de informes técnicos de la OMS. OMS, 2003.

¹⁰ La selección de estos nutrientes para el establecimiento de un VRN se basó en pruebas «de alta calidad» de que existe relación con un biomarcador del riesgo de ENT en adultos, según lo presentado en las respectivas directrices de la OMS de 2012 sobre la ingesta de sodio y potasio en adultos y niños.

¹¹ **El establecimiento de un VRN se basó en pruebas convincentes/generalmente reconocidas de que existe relación con el riesgo de ENT, según lo presentado en el informe *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases* (serie 916 de informes técnicos de la OMS; OMS, 2003) y en las consultas de expertos de la FAO/OMS (series 91 y 978 de informes técnicos de la OMS; OMS, 2010).**

APÉNDICE II

Consultas de expertos de la Organización para la Alimentación y la Agricultura y de la Organización Mundial de la Salud (FAO/OMS)**1. Organización Mundial de la Salud (2003): *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Joint WHO/FAO Expert Consultation (2002: Ginebra [Suiza]) (serie 916 de informes técnicos)***

Este informe de la OMS incluye recomendaciones para prevenir las enfermedades cardiovasculares, que son el principal contribuidor al problema mundial de las enfermedades no transmisibles. En la consulta de expertos se abordaron varios aspectos esenciales relacionados con el régimen alimentario, la actividad física y la enfermedad, incluidos, por ejemplo: a) el efecto diferido de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares, lo que significa que las tasas de mortalidad actuales son el efecto de una exposición previa a largo plazo a factores de riesgo relacionados con la conducta, como una nutrición inadecuada y una actividad física insuficiente; y b) la presentación de un resumen de la solidez de la evidencia de la relación entre factores relacionados con el estilo de vida y el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

El informe concluye que existen algunos factores que presentan una relación convincente con un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares, como el consumo de fruta y verdura, pescado y aceites de pescado (EPA y DHA), y alimentos ricos en ácido linoleico y potasio, así como la actividad física y un consumo de alcohol bajo a moderado. Por lo que respecta a la relación entre las grasas y las enfermedades cardiovasculares, especialmente, las cardiopatías isquémicas, el informe señala que se han llevado a cabo múltiples investigaciones y se han encontrado relaciones sólidas y sistemáticas en la numerosa evidencia obtenida en experimentos en animales, estudios observacionales, ensayos clínicos y estudios metabólicos llevados a cabo en distintas poblaciones humanas.

En lo referente a los ácidos grasos importantes desde el punto de vista nutricional, el informe señala que los AGPI omega 3 más importantes son el EPA y el DHA presentes en los pescados grasos. El texto indica lo siguiente: «Los efectos biológicos de los AGPI n-3 son muy amplios y afectan a los lípidos y las lipoproteínas, la tensión arterial, la función cardíaca, la elasticidad arterial, la función endotelial, la reactividad vascular y la electrofisiología cardíaca, además de tener potentes efectos antiplaquetarios y antiinflamatorios. Los AGPI n-3 de cadena muy larga (los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico) reducen pronunciadamente los triglicéridos séricos pero aumentan el colesterol-LDL del suero. Así pues, su efecto en la cardiopatía coronaria probablemente está mediado por vías distintas de la del colesterol sérico». Este mismo texto también señala: «La mayor parte de los datos epidemiológicos sobre los AGPI n-3 proceden de estudios del consumo de pescado en poblaciones o de intervenciones con dietas de pescado en ensayos clínicos».

A raíz de estas observaciones, se consideró probable que el consumo de EPA + DHA en el régimen alimentario resultara beneficioso para la prevención secundaria, esto es, para quienes ya padecieran una cardiopatía isquémica.

2. Organización Mundial de la Salud (2010). *Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. Ginebra (Suiza). (Serie 91 de informes técnicos de la OMS)*

http://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/fatsandfattyacids_humannutrition/en/

En esta consulta de expertos se reconoció que cada ácido graso puede presentar unas propiedades biológicas y unos efectos sobre la salud únicos, y que, a efectos del etiquetado de los alimentos, sería necesario especificar cada uno de los distintos ácidos grasos y sus cantidades.

Para la combinación de EPA y DHA, el intervalo aceptable de distribución de macronutrientes (AMDR) recomendado es de 0,250-2 g/día. La ingesta de 2 g/día está pensada para la prevención secundaria de las cardiopatías isquémicas. Los expertos acordaron los criterios para juzgar los niveles y la solidez de la evidencia necesaria para concluir que los ácidos grasos presentan efectos sobre importantes criterios de valoración relacionados con la salud y patológicos (esto es, evidencia convincente, probable, posible o insuficiente). Se concluyó que existe una evidencia «convincente» del riesgo reducido de episodios de cardiopatías isquémicas mortales asociado a la ingesta de EPA y DHA, y una evidencia «posible» de la reducción del riesgo de episodios de cardiopatías isquémicas y accidentes cerebrovasculares. En el caso de los hombres adultos y las mujeres adultas no embarazadas ni lactantes, se recomiendan 0,250 g/día de EPA más DHA, aunque la evidencia para establecer una ingesta mínima específica de EPA o de DHA es insuficiente. Por tanto, deben consumirse ambos tipos de ácidos grasos.

3. *Joint FAO/WHO Expert Consultation on the risks and benefits of fish consumption. 25-29 de enero de 2010. Roma (Italia). Informe n.º 978 del Departamento de Pesca y Acuicultura de la FAO. FIPM/R978, ISSN 2070-6987.*

En esta consulta de expertos se halló una evidencia convincente de una menor mortalidad provocada por cardiopatías isquémicas asociada al consumo de pescado en la población general. El informe recomienda que los Estados miembros hagan hincapié en los beneficios del consumo de pescado sobre la reducción de la mortalidad por cardiopatías isquémicas (y el riesgo de mortalidad por cardiopatías isquémicas asociado a la falta de consumo de pescado) en la población general adulta. En dichas conclusiones, se señala también que un consumo moderado de pescado graso (una o dos porciones semanales de 100 g) aportaría los máximos beneficios (dos porciones aportarían unos 250 mg de EPA + DHA), aunque los riesgos se reducirían con cualquier nivel de consumo de pescado estudiado (hasta siete porciones de 100 g semanales), salvo cuando los niveles de dioxinas fueran muy elevados.

Además, esta consulta de expertos no realizó ninguna distinción entre la solidez de la evidencia para la prevención primaria y secundaria, y se concluyó que toda la evidencia del efecto reductor de la ingesta de EPA y DHA sobre el riesgo de cardiopatía isquémica resultaba convincente, tal como se describe en el documento. Como se desprende de un gran número de estudios de cohortes prospectivos, es evidente que existe una evidencia consistente y convincente de los efectos beneficiosos del EPA y el DHA sobre la prevención primaria de las cardiopatías isquémicas.

APÉNDICE III

OCCR designados por el GTE

OCCR designado	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria	Instituto Nacional de Salud y Nutrición de Japón (NIHN)	Comité Científico Noruego para la Seguridad Alimentaria/Consejo de Ministros de los Países Nórdicos
1) Respaldado por uno o más Gobiernos o por autoridades nacionales o regionales competentes.	Estados miembros de la UE y Comisión Europea	Ministerio de Sanidad, Trabajo y Bienestar Social de Japón	Noruega, Dinamarca, Finlandia, Islandia y Suecia
2) Ofrece, previa solicitud, asesoramiento científico independiente, competente y transparente mediante la evaluación primaria de la evidencia científica.	El Panel sobre productos dietéticos, nutrición y alergias de la EFSA ha establecido unos valores dietéticos de referencia para la ingesta de carbohidratos, fibra dietética, grasas y agua. La opinión de la EFSA sobre las ingestas de nutrientes ofrece una importante base de evidencia que puede avalar las políticas nutricionales, el establecimiento de objetivos de salud pública relacionados con el régimen alimentario y el desarrollo de programas de educación e información a consumidores sobre los regímenes alimentarios sanos. El Panel adoptó las opiniones publicadas tras realizar consultas a los Estados miembros, la comunidad científica y otras partes interesadas. Las consultas aseguran que la EFSA haya podido beneficiarse del mayor número posible de opiniones diferentes para finalizar el trabajo y ofrecer el asesoramiento más actualizado, claro y completo posible a los responsables de la toma de decisiones de la UE.	Para obtener la evidencia más completa para la publicación <i>Dietary Reference Intakes for Japanese</i> , que el Ministerio de Sanidad, Trabajo y Bienestar Social de Japón revisa cada cinco años, y para fomentar una aplicación más eficaz de las recomendaciones incluidas en la misma, el NIHN trabaja en las tres actividades siguientes; 1. Investigaciones sobre nutrición que aportan pruebas para las ingestas dietéticas de referencia para la población japonesa e investigaciones prácticas sobre su aplicación. 2. La recopilación de los datos básicos necesarios para establecer ingestas dietéticas de referencia para la población japonesa, y la gestión de las bases de datos para la siguiente revisión. 3. La difusión de los valores de las ingestas dietéticas de referencia para la población japonesa a nivel nacional e internacional, y el fomento de su aplicación.	La opinión del Comité Científico Noruego para la Seguridad Alimentaria contiene una amplia bibliografía, incluidos estudios con aceites de pescado y ésteres etílicos de origen marino, y estudios con aceites vegetales. Aunque aún no se entienden totalmente los mecanismos de acción y existe menor evidencia para la prevención primaria que para la prevención secundaria, las conclusiones sugieren que un mayor consumo de ácidos grasos omega 3 procedentes del pescado o de un aporte complementario de aceite de pescado reduce las tasas de mortalidad de origen cardiovascular y cardíaco, y de muertes súbitas, independientemente de la causa de las mismas, y, posiblemente las tasas de accidentes cerebrovasculares; y que una ingesta suficiente de EPA y DHA es importante para conservar un buen estado de salud. El Comité Científico Noruego para la Seguridad Alimentaria también señala que se desconoce la dosis óptima y que la cantidad puede variar en las diferentes poblaciones dependiendo de las ingestas basales de ácidos grasos omega 3 y omega 6 en el régimen alimentario.

OCCR designado	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria	Instituto Nacional de Salud y Nutrición de Japón (NIHN)	Comité Científico Noruego para la Seguridad Alimentaria/Consejo de Ministros de los Países Nórdicos
3) ¿Es una organización cuyo asesoramiento sobre los VRID está reconocido al usarse en la elaboración de políticas en uno o más países?	Sí, mediante valores dietéticos de referencia para la población europea.	Sí, mediante valores dietéticos de referencia para la población japonesa.	Sí, mediante recomendaciones nutricionales adoptadas por las autoridades de Noruega, Dinamarca, Finlandia, Islandia y Suecia basadas en las recomendaciones del Comité.
Publicación del OCCR	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. <i>Scientific opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans-fatty acids and cholesterol. EFSA J</i> 2010; 8 (3): 1461.	<i>Dietary Reference Intakes for Japanese 2010: Fat.</i> J.Nutr. Sci Vitaminol, 59 , S44-S52, 2013 https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv/59/Supplement/59_S83/pdf	Consejo de Ministros de los Países Nórdicos. <i>Nordic Nutrition Recommendations 2012 - Part 1</i> (5.ª edición). Nord 2013:009. Disponible online en http://www.norden.org/en/publications/publicationer/nord-2013-009 [consultado el 11 de octubre de 2013].
Recomendación	250 mg para el EPA más DHA en adultos teniendo en cuenta su salud cardiovascular.	DG de 900 mg/día para reducir el riesgo de cardiopatía isquémica.	Al menos un 1 % de la ingesta energética, 222 mg/día en un régimen alimentario de 2.000 kcal.

APÉNDICE IV

Resumen de los 23 ensayos clínicos aleatorizados estudiados en los metaanálisis que incluían una estimación del efecto del EPA y el DHA sobre criterios de valoración cardiovasculares, incluida la mortalidad de origen cardíaco y cardiovascular

N.º	Año	Ensayo clínico aleatorizado	Número de personas	Riesgo de sesgo			Metaanálisis				
				Sin enmascaramiento para los participantes/personal	Ausencia de evidencia científica directa	Abandono del ensayo superior al 20 %	Chowdhury, 2014	Rizos, 2012	Kwak, 2012	Delgado-Lista, 2012	Trikalinos, 2012
1	2007	Yokoyama (JELIS) et ál.	18645	SÍ			*	*		*	*
2	2008	Tavazzi (GISSI-HF) et ál.	6975				*	*	*	*	*
3	2010	Einvik et ál.	563							*	*
4	2012	ORIGIN	12563		SÍ		*	*			
5	1995	Sacks et ál.	59			SÍ	*	*	*	*	*
6	1998	Leng et ál.	120			SÍ		*	*		
7	1999	Marchioli (GISSI) et ál.	11334							*	
8	1999	Von Schacky et ál.	223			SÍ	*	*	*	*	
9	2001	Nilsen et ál.	300				*	*	*	*	*

N.º	Año	Ensayo clínico aleatorizado	Número de personas	Riesgo de sesgo			Metaanálisis					
				Sin enmascaramiento para los participantes/personal	Ausencia de evidencia científica directa	Abandono del ensayo superior al 20 %	Chowdhury, 2014	Rizos, 2012	Kwak, 2012	Delgado-Lista, 2012	Trikalinos, 2012	
22	2012	Mozaffarian et ál. (OPERA)	1516				*					
23	2013	M. C. Roncaglioni et ál. (RPS)	12505				*					
Número total de ensayos clínicos aleatorizados incluidos en el análisis							14	13	11	13	14	
Porcentaje de estudios con riesgo de sesgo nulo							50	39	28	54	58	

El riesgo de sesgo se calcula según indiquen los autores de los metaanálisis. El riesgo por la falta de enmascaramiento fue evaluado por Chowdhury et ál. y Rizos et ál. Índice de abandono del estudio indicado por Kwak et ál.

APÉNDICE V

Cuadro de clasificación GRADE de la evidencia en los metaanálisis seleccionados

Comparación del aporte complementario de EPA/DHA con el suministro de placebo para reducir el riesgo de MORTALIDAD POR CARDIOPATÍA ISQUÉMICA O DE EPISODIOS DE CARDIOPATÍAS ISQUÉMICAS MORTALES

Evaluación de la calidad							N.º de pacientes		Efecto	Calidad
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Falta de sistematicidad	Ausencia de evidencia científica directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Aporte complementario de EPA/DHA	Placebo	Relativo (IC del 95 %)	
Asociación entre el aporte complementario de ácidos grasos omega 3 y el riesgo de episodios cardiovasculares importantes (Ritzos et ál., 2012)										
13	ensayos aleatorizados	grave ¹	no grave	grave ²	no grave	ninguno	1658/28097 (5,9 %)	1822/28070 (6,5 %)	RR de 0,91 (0,85 a 0,98)	⊕⊕○○ BAJA ^{1,2}
Eficacia de los aportes complementarios de ácidos grasos omega 3 (EPA y DHA) para la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares (Kwak et ál., 2012) (seguimiento: 1,2 años como promedio)										
11	ensayos aleatorizados	grave ^{3,4}	no grave	no grave	grave ⁵	ninguno	-/6984	-/6990	RR de 0,91 (0,84 a 0,99)	⊕⊕○○ BAJA ^{3,4,5}
Efectos del EPA y el DHA sobre la mortalidad en distintos escenarios: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos aleatorizados y estudios de cohortes prospectivos (Trikalinos et ál., 2012)										
14	ensayos aleatorizados	grave ^{1,6}	no grave	no grave	no grave	ninguno	N/D	N/D	RR de 0,89 (0,83 a 0,96)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^{1,6}

Evaluación de la calidad							N.º de pacientes		Efecto	Calidad
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Falta de sistematicidad	Ausencia de evidencia científica directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Aporte complementario de EPA/DHA	Placebo	Relativo (IC del 95 %)	
Ácidos grasos omega 3 de cadena larga y enfermedades cardiovasculares: revisión sistemática (Delgado-Lista et ál., 2012)										
13	ensayos aleatorizados	no grave	no grave	no grave	no grave	ninguno	1108/23409 (4,7 %)	1198/23328 (5,1 %)	RR de 0,91 (0,83 a 0,99)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Ácidos grasos procedentes del régimen alimentario, circulantes y procedentes de complementos alimentarios, y riesgo coronario (Chowdhury et ál., 2014)										
17	ensayos aleatorizados	grave ¹	no grave	no grave	no grave	ninguno	2426/38303 (6,3 %)	2548/38277 (6,7 %)	RR de 0,94 (0,86 a 1,03)	⊕⊕⊕○ MODERADA ¹

RR: riesgo relativo

1. Tres ensayos clínicos aleatorizados que representaban el 61 % de todos los datos del metaanálisis presentaban un elevado riesgo de sesgo debido a la falta de enmascaramiento.
2. El estudio ORIGIN 2012 aportaba el 29 % de los datos del metaanálisis pero únicamente estudiaba pacientes con diabetes, glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa.
3. El abandono del ensayo fue superior al 20 % en cinco ensayos clínicos aleatorizados que representaban el 40 % de los datos del metaanálisis.
4. Reducido tamaño de la muestra: entre 59 y 500 participantes.
5. Los ensayos clínicos aleatorizados analizados presentaban unos intervalos de confianza que no alcanzaban un RR del 0,75, lo que restaba solidez a la principal conclusión del análisis.

REFERENCIAS UTILIZADAS Y CITADAS POR EL GTE

1. Arkesteijn L, Eilander A, Zock P. Health and well-being science review: EPA + DHA for prevention of coronary heart disease. Available at <http://www.conferencedocs.com/SysFiles/UHW%20EPA%20+%20DHA%20for%20prevention%20of%20Coronary%20Heart%20Disease%20%282013-2%29.pdf>
2. Biesalski HK, Erdamn JW, Hathcock J, Ellwood K, Beatty S, Johnson E, Marchioli R *et al.* Nutrient reference values for bioactives: new approaches needed? A conference report. *Eur J Nutr* 2013; DOI 10.1007/s00394-013-0503-0.
3. Brenna JT, Salem N, Jr., Sinclair AJ, Cunnane SC. alpha-Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009;80:85-91.
4. Brenna JT. Efficiency of conversion of alpha-linolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:127-32.
5. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RN, Sweetnam PM *et al.* Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989;334:757-761.
6. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L *et al.* Association of dietary, circulating and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160(6):398-407.
7. Codex Alimentarius Commission. General Principles for Establishing NRVs Annex to the Codex Guidelines on Nutrition Labelling. 2013; CAC/GL2-1985.
8. Codex Committee on Nutrition and Foods for Special Dietary Uses. Draft revised and additional nutrient reference values for vitamins, minerals. Electronic Working Group, first consultation paper; February 2014.
9. Cohen JT, Bellinger DC, Connor WE *et al.* 2005. A quantitative risk-benefit analysis of changes in population fish consumption. *Am J Prev Med* 2005; 29(4): 325–334.
10. Complementary Healthcare Council of Australia. Fish oils for the secondary prevention of coronary heart disease. Deloitte Access Economics, February 2012.
11. Council for Responsible Nutrition USA, Frost & Sullivan. Smart Prevention—Health Care Cost Savings Resulting from the Targeted Use of Dietary Supplements: an Economic Case for Promoting Increased Intake of Key Dietary Supplements as a Means to Combat Unsustainable Health Care Cost Growth in the United States. 2013; available at: www.crnusa.org/CRNfoundation/HCCS/
12. Deckelbaum RJ, Calder PC. Dietary n-3 and n-6 fatty acids: are there “bad” polyunsaturated fatty acids? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:123–124.
13. Deckelbaum RJ, Calder PC. From where will all the omega-3 fatty acids come? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18:111-112.
14. DiNicolantonio JJ, O’Keefe JH, Lavie C.J. The big ones that got away: omega-3 meta-analysis flawed by excluding the biggest fish oils trials. *Arch Intern Med* 2012;172(18):1427.
15. Javier Delgado-Lista, Pablo Perez-Martinez, Jose Lopez-Miranda and Francisco Perez-Jimenez, Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a systematic review, *British Journal of Nutrition* (2012), 107, S201–S213
16. Elmadfa I, Kornsteiner M. Dietary fat intake—a global perspective. *Ann Nutr Metab* 2009;54 Suppl 1:8-14.
17. Engell RE, Sanman E, Lim SS, Mozaffarian D. Seafood omega-3 intake and risk of coronary heart disease death: an updated meta-analysis with implications for attributable burden. *Lancet* 2013;381: S45.
18. European Food Safety Authority. Scientific opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids and cholesterol. *EFSA J* 2010;8(3): 1461.
19. European Food Safety Authority. Scientific opinion on health benefits of seafood (fish and shellfish) consumption in relation to health risks associated with exposure to methylmercury. *EFSA J* 2014;12(7): 3761. Available at <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/3761.pdf>

20. European Food Safety Authority. Scientific opinion on the Tolerable Upper Intake level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA J* 2012;10(7): 2815.
21. EFSA Scientific Opinion on principles for deriving and applying Dietary Reference Values, *EFSA J*, 2010; 8(3): 1458. Available at http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/1458.pdf
22. EVIPnet, the WHO, Evidence brief of benefits of fatty acids EPA and DHA to determine a recommended intake reference value, on request by Ministry of Health, Chile, 2015
23. Fleming JA AND Kris-Etherton PM. The evidence for α -linolenic acid and cardiovascular disease benefits: comparisons with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid. *Adv Nutr* 2014;5:863S-876S.
24. Flock MR, Harris WS, Kris-Etherton PM Long-chain omega-3 fatty acids: time to establish a dietary reference intake. *Nutr Rev* 2013;71:692–707.
25. Foran SE, Flood JG, Lewandrowski KB (2003) Measurement of mercury levels in concentrated over-the-counter fish oil preparations: is fish oil healthier than fish? *Arch Path Lab Med* 2003;127:1603–1605.
26. Froyland L, Bentsen H, Graff IE et al. Evaluation of negative and positive health effects of n-3 fatty acids as constituents of food constituents of food supplements and fortified foods. Oslo: Steering Committee of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety; 2011.
27. Garbagnati F, Cairella G, De Martino A, et al. Is antioxidant and n-3 supplementation. Results from the Nutristroke Trial. *Cerebrovasc Dis.*2009;27(4):375-383.
28. GISSI-HF Investigators, Tavazzi AP, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG *et al.* 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;372:1223-1230.
29. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISS-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-455.
30. Global Organisation for EPA and DHA Global recommendations for EPA and DHA intake (revised 16th April 2014), personal communication; 2014.
31. Grieger JA, McLeod C, Chan L, Miller MD Theoretical dietary modelling of Australian seafood species to meet long-chain omega 3 fatty acid dietary recommendations. *Food Nutr Res* 2013;57. doi: 10.3402/fnr.v57i0.20737.
32. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ. GRADE guidelines 4: rating the quality of evidence - risk of bias. *J Clin Epidemiol.* 2011 Aug 12
33. Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, Devereaux P, Montori VM, Freyschuss B, Vist G, Jaeschke R, Williams JW Jr, Murad MH, Sinclair D, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Whittington C, Thorlund K, Andrews J, Schünemann HJ. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011 Aug 12
34. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, Alonso-Coello P, Falck-Ytter Y, Jaeschke R, Vist G, Akl EA, Post PN, Norris S, Meerpohl J, Shukla VK, Nasser M, Schünemann HJ; The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence - indirectness. *J Clin Epidemiol.* 2011 Aug 1
35. Harris WS. Are n-3 fatty acids still cardioprotective? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16:141-149.
36. Harris WS, Mozaffarian D, Lefevre M et al. Towards establishing dietary reference intakes for eicosapentaenoic acid and docosahexanoic acids. *J Nutr* 2009;139:804S–819S.
37. He K, Song Y, Daviglius ML et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004;109:2705-11.
38. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV *et al.* *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD003177.
39. Hu FB, Manson JE. Omega-3 fatty acids and secondary prevention of cardiovascular disease—is it just a fish tale? *Arch Intern Med* 2012;172(9):694-696.
40. Hughner RS, Maher JK, Childs NM. Review of food policy and consumer issues of mercury in fish. *J Am Coll Nutr* 2008;27:185–194.

41. James MJ, Sullivan TR, Metcalf RG, Cleland LG. Pitfalls in the use of randomised controlled trials for fish oil studies with cardiac patients. *Br J Nutr* 2014;112(5):812-820.
42. Konig A, Bouzan C, Cohen JT et al. A quantitative analysis of fish consumption and coronary heart disease mortality. *Am J Prev Med* 2005;29:335-46.
43. Kris-Etherton PM, Grieger JA, Etherton TD Dietary reference intakes for DHA and EPA. *Prostag Leukotr Essent Fatty Acids* 2009; 81:99–104.
44. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG; Korean Meta-analysis Study Group. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012 May 14;172(9):686-94.
45. Leon H, Shibata MC, Sivakumaran S, Dorgan M, Chatterley T, Tsuyuki RT. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ* 2008;337:a2931.
46. Lim SS, Vos T, Flaxman AD et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-60.
47. Lupton JR, Atkinson SA, Chang N, Fraga CG, Levy J, Messina M, Richardson DP, van Ommen B, Yang Y, Griffiths JC, Hathcock J. *Eur J Nutr* 2014; DOI 10.1007/s00394-014-0666-3
48. Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol* 2009;32:365-72.
49. Mentz A, de KL, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659-69.
50. Miller PE, Van Elswick M, Alexander DD. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 2014;27(7):885-96.
51. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;7:e10000252.
52. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants and human health: evaluating the risks and benefits. *JAMA* 2006;296:1885–1899.
53. Musa-Veloso K, Binns MA, Kocenas A, Chung C, Rice H, Oppedal-Olsen, Lloyd H, Lemke S. Impact of low v. Moderate intakes of long-chain n-3 fatty acids on risk of coronary heart disease. *Br J Nutr* 2011;106:1129-41.
54. Musa-Veloso K, Binns MA, Kocenas AC, Poon T, Elliot JA, Rice H, Oppedal-Olsen H, Lloyd H, Lemke S. Longchain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid dose-dependently reduce fasting serum triglycerides. *Nutr Rev*. 2010 Mar;68(3):155-67.
55. Nestel P, Clifton P, Colquhoun D, Noakes M, Mori TA, Sullivan D, Thomas B. Indications for omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid in the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Heart Lung Circ* 2015;24(8):769-779.
56. Osamu EZAKI, Yoshihiro MIYAKE, Shinichi SATO, Hiroyasu ISO, Dietary Reference Intakes for Japanese 2010: Fat, *J.Nutr. Sci Vitaminol*, **59**, S44-S52, 2013
57. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012 Sep 12;308(10):1024-33.
58. Sala-Vila A, Harris WS, Cofán M et al. Determinants of the omega-3 index in a Mediterranean population at increased risk for CHD. *Brit J Nutr* 2011;106: 425–431.
59. Satija A, Yu E, Willett WC, Hu FB. Understanding nutritional epidemiology and its role in policy. *Adv Nutr* 2015;6:5-18.
60. Skeaff CM, Miller J. Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomised controlled trials. *Ann Nutr Metab* 2009;55:173-201.

61. Thomas A. Trikalinos, Jounghee Lee, Denish Moorthy, Joseph Lau, Alice H. Lichtenstein, Mei Chung, Volume 4: Effects of Eicosapentanoic Acid and Docosahexanoic Acid on Mortality Across Diverse Settings: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials and Prospective Cohorts, Nutritional Research Series, Technical Review 17, 2012
62. U.S. Food and Drug Administration and Environmental Protection Agency. Fish: what pregnant women and parents should know. June 2014. Available at <http://www.fda.gov/Food/FoodbornenessContaminants/Metals/ucm393070.htm>
63. von Schacky C. Omega-3 intake and cardiovascular health. *Nutrients* 2014;6(2):799–814.
64. Von Schacky C. Omega-3 fatty acids in cardiovascular disease—an uphill battle. *Prostag Leukotr Essent Fatty Acids* 2015;92:41-47.
65. Wennberg M, Strömberg U, Bergdahl IA et al. Myocardial infarction in relation to mercury and fatty acids from fish: a risk-benefit analysis based on pooled Finnish and Swedish data in man. *Am J Clin Nutr* 2012;96(4):706–713.
66. Whelton SP, He J, Whelton PK, Muntner P. Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2004;93:1119-23.
67. WHO Handbook for Guideline Development, World Health Organization, 2014
68. World Health Organisation (2010) Fats and fatty acids in human nutrition Report of an expert consultation, (Geneva, Switzerland). Technical Report Series 91. Available at http://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/fatsandfattyacids_humannutrition/en/
69. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y et al. Japan EPA lipid intervention study (JELIS). *Lancet* 2007;369:1090-1098.
70. Zhao YT, Chen Q, Sun YX et al. Prevention of sudden cardiac death with omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med* 2009;41:301-10.

DIRECTRICES GENERALES PARA BRINDAR COMENTARIOS

Con el fin de facilitar la recopilación y preparar un documento de comentarios más útiles, se le solicita a Miembros y Observadores, que aún no lo hayan hecho, que brinden sus comentarios bajo los siguientes títulos:

- (i) Comentarios Generales
- (ii) Comentarios Específicos

Los Comentarios específicos deben incluir una referencia a la sección y/o párrafo pertinente del documento al que los comentarios se refieren.

Cuando se proponen cambios a párrafos específicos, se ruega a los Miembros y Observadores a brindar su propuesta de enmiendas acompañada de la justificación correspondiente. Los nuevos textos deberán presentarse en letra subrayada /**negrita** y el texto anulado en ~~letra tachada~~.

Con el fin de facilitar el trabajo de las Secretarías al compilar comentarios, se solicita a los Miembros y Observadores a abstenerse de utilizar texto en color/sombreado, ya que los documentos se imprimen en blanco y negro y a abstenerse de usar el modo de Control de Cambios, ya que podría perderse cuando se copian/pegan los comentarios en un documento consolidado.

Con el fin de reducir el trabajo de traducción y ahorrar papel, se solicita a los Miembros y Observadores a no reproducir el documento completo, sino sólo aquellas partes de los textos para los que se proponen cambios y/o modificaciones.