

**UNIVERSIDAD NORBERT WIENER**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE NUTRICIÓN HUMANA**



**Universidad  
Norbert Wiener**

**REVISIÓN CRÍTICA: EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON OMEGA-3 EN  
LA REACTIVIDAD AL ESTRÉS DE BIOMARCADORES DE ENVEJECIMIENTO  
CELULAR EN ADULTOS DE MEDIANA EDAD**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
NUTRICIÓN CLÍNICA CON MENCIÓN EN NUTRICIÓN ONCOLÓGICA**

**AUTOR**

**Lic. RUTH ZURAMA RODRÍGUEZ VILLANUEVA**

**ASESOR**

**Mg. MIGUEL ANGEL INOCENTE CAMONES**

**Código ORCID: 0000-0003-0397-4356**

**LIMA, 2022**

## **DEDICATORIA**

A mi universo, quien me guía en mis ideales de vida y crecimiento, quien me bendice con el apoyo incondicional de mi madre y familiares.

## **AGRADECIMIENTO**

A todos los compañeros de estudios quienes compartieron sus grandes conocimientos y me encantó poderlos conocer.

A todos los docentes quienes brindaron su tiempo y dedicación para transmitir su conocimiento de vida.

A la Universidad Norbert Wiener quien nos acogió en sus aulas y al equipo que conforma la Segunda Especialidad en Nutrición clínica quienes solucionaron pertinentemente lo requerido.

## ÍNDICE

	<b>Página</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>7</b>
<b>CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO</b>	
1.1. Tipo de investigación	9
1.2. Metodología	9
1.3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)	12
1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta	12
1.5. Metodología de búsqueda de información	13
1.6. Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas	15
<b>CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO</b>	
2.1. Artículo para revisión	16
2.2. Comentario crítico	20
2.3. Importancia de los resultados	22
2.4. Nivel de evidencia y grado de recomendación	23
2.5. Respuesta a la pregunta	23
<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>24</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>25</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>28</b>

## RESUMEN

El envejecimiento es la pérdida gradual de la potencialidad de nuestras células y organismo. Las células están en constante renovación a lo largo de toda nuestra vida. Cuando las células empiezan a fallar en el proceso de renovación, las nuevas células dejan de replicarse idénticamente a la célula madre, sufriendo una mutación. La presente investigación secundaria titulada como Revisión crítica: Suplementación con omega-3 y reactividad al estrés de biomarcadores de envejecimiento celular en adultos de mediana edad, tuvo como objetivo analizar el impacto de la suplementación con omega-3 en la reactividad al estrés y la telomerasa. La pregunta clínica fue: ¿Cuál es el efecto de la suplementación con omega-3 en la reactividad al estrés del cortisol y la telomerasa en pacientes de mediana edad? Se utilizó la metodología de nutrición basada en evidencia (NuBE). La búsqueda de información se realizó en la base de datos PubMed y Cochrane, encontrando 236 artículos, siendo seleccionados 5, los cuales han sido evaluados por la herramienta para lectura crítica CASPE, seleccionando finalmente el ensayo clínico aleatorizado titulado: “Omega-3 supplementation and stress reactivity of cellular aging biomarkers: an ancillary substudy of a randomized, controlled trial in midlife adults”, el cual posee un nivel de evidencia de A I y grado de recomendación fuerte, de acuerdo al nivel de expertise de la investigadora. El comentario crítico permitió concluir que la intervención nutricional con omega-3 previene el envejecimiento celular en adultos de mediana edad.

**Palabras clave:** omega-3, reactividad al estrés, telomerasa, adultos mediana edad.

## ABSTRACT

Aging is the gradual loss of the potential of our cells and organism. Cells are in constant renewal throughout our lives. When the cells begin to fail in the renewal process, the new cells stop replicating identically to the mother cell, undergoing a mutation. This secondary research entitled Critical Review: Omega-3 Supplementation and Stress Reactivity of Biomarkers of Cellular Aging in Middle-Aged Adults, aimed to analyze the impact of omega-3 supplementation on stress reactivity and telomerase. The clinical question was: What is the effect of omega-3 supplementation on stress reactivity of cortisol and telomerase in middle-aged patients? The evidence-based nutrition methodology (NuBE) was used. The search for information was carried out in the PubMed and Cochrane databases, finding 236 articles, 5 being selected, which have been evaluated by the CASPE critical reading tool, finally selecting the randomized clinical trial entitled: "Omega-3 supplementation and stress reactivity of cellular aging biomarkers: an ancillary substudy of a randomized, controlled trial in midlife adults", which has a level of evidence of AI and a strong degree of recommendation, according to the level of expertise of the researcher. The critical comment allowed to conclude that nutritional intervention with omega-3 prevents cellular aging in middle-aged adults.

**Keywords:** omega-3, stress reactivity, telomerase, middle-aged adults.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años, en el campo de la nutrición clínica surgió el concepto de envejecimiento celular, existen pocos estudios que hayan evaluado la relación entre la calidad de la dieta y la integridad telomérica en humanos. Los telómeros son regiones de ADN no codificante que se encuentran en los extremos de los cromosomas, cuya longitud además de indicar la esperanza de vida, indica el estado global de salud. Se puede considerar que la longitud de los telómeros es un marcador del proceso de envejecimiento, pues estos se van acortando a medida que avanza la edad del individuo (1). Los telómeros más cortos están relacionados con una esperanza de vida más corta y un mayor riesgo de padecer enfermedades. La longitud de los telómeros también se ve influida por el género; los telómeros en las mujeres son más largos en comparación con los hombres (2). Las diferencias interindividuales en la longitud de los telómeros, que pueden heredarse fácilmente, sugieren que el acortamiento de los telómeros es un proceso modificable.

Es por eso que la identificación de factores que interfieran en la longitud del telómero puede tener un impacto en la salud y la longevidad (3). Algunos agentes asociados con estilos de vida específicos (tabaco, adiposidad, estrés, exposición a la polución, dieta, sedentarismo) y al estrés oxidativo, infecciones, enfermedades crónicas e inflamación pueden acelerar el acortamiento de los telómeros, induciendo daños en el ADN o, más específicamente, en telómeros y afectando a la salud o la esperanza de vida del individuo (2).

Se demostró por literatura que el consumo de ácidos grasos omega-3 puede reducir el envejecimiento acelerado y la mortalidad temprana. Los hombres y las mujeres del quintil superior de consumo de ácidos grasos omega-3 presentaban un 15% y 18% menos de mortalidad por enfermedades cardiovasculares respectivamente en comparación con los del quintil inferior (1).

A nivel celular, los niveles sanguíneos más altos de omega-3 rastrean con telómeros más largos (2,3), que son repeticiones de ADN al final de los cromosomas que ayudan a mantener la integridad del genoma durante la división celular (4), promoviendo así un envejecimiento celular saludable. Los resultados de los estudios de asociación de todo el genoma sugieren un papel causal de los

telómeros cortos en las enfermedades relacionadas con la edad, especialmente las cardiovasculares (5, 6). Por lo tanto, hay pruebas de que los omega-3 previenen la longevidad tanto a nivel epidemiológico como celular.

Una respuesta fisiológica al estrés desregulada es un factor de riesgo para muchas enfermedades físicas y mentales, incluida la depresión (7,8), y los omega-3 pueden reducir la morbilidad regulando los sistemas que responden al estrés. En un grupo de estudiantes universitarios con mayores niveles de omega-3 en suero fueron protegidos de un aumento de la liberación de citoquinas proinflamatorias estimuladas durante un período de exámenes de alto estrés (9). El aumento de la reactividad inflamatoria al estrés agudo puede aumentar el riesgo de depresión (10), por lo que las propiedades antiinflamatorias de los omega-3 pueden ayudar a romper el vínculo entre la exposición al estrés y la depresión.

Curiosamente, la suplementación con omega-3 también reduce la reactividad simpática y cardiovascular ante un factor de estrés agudo (11-13). En publicaciones anteriores de este estudio aleatorizado y controlado con placebo (ECA) demostró que 4 meses de suplementos de omega-3 redujeron inflamación basal y el estrés oxidativo (2,14). El cortisol y las citoquinas proinflamatorias aumentan de forma natural tras el estrés agudo, pero niveles altos de cortisol se asocian con telómeros más cortos tanto transversal como longitudinalmente (15,16), y las citoquinas proinflamatorias alimentan el estrés oxidativo (17,18), que acorta los telómeros (19).

La telomerasa es una enzima que mantiene y restaura los telómeros, y Epel et al. (20) encontraron diferencias en la respuesta a un estresor agudo de laboratorio: el Test de Estrés Social de Trier (TSST). Se predijo que los niveles de telomerasa no cambiarían tras un factor de estrés agudo entre los que tomaban omega-3. De acuerdo con la trayectoria posterior al estrés observada en el estudio de Epel et al. (20) en una cohorte de bajo estrés y sin cuidados, esperábamos que la telomerasa del grupo placebo aumentaría primero en 45 minutos y luego caería a los 120 minutos después del estrés. Es importante destacar que se investiga estos aspectos en una muestra sedentaria y con sobrepeso de adultos de mediana edad, un grupo de alto riesgo de envejecimiento acelerado (21).



# CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

## 1.1 Tipo de investigación

El presente trabajo es un tipo de investigación de fuente secundaria, que es un proceso sistemático de revisión de literatura científica primaria cuantitativa, siguiendo una metodología explícita y rigurosa, que dará respuesta a un problema planteado e identificado en el quehacer de la nutrición clínica.

## 1.2 Metodología

La metodología para la investigación se realizó según las 5 fases de la Nutrición Basada en Evidencias (NuBE) para el desarrollo de la lectura crítica:

### a) **Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática**

Se procedió a estructurar y concretar la pregunta clínica que se relaciona con la estrategia PS, donde (S) es la situación clínica con los factores y consecuencias relacionados, de un tipo de paciente (P) con una enfermedad establecida. Asimismo, se desarrolló una búsqueda sistemática de la literatura científica vinculada con palabras clave que derivan de la pregunta clínica.

La formulación de la pregunta surge del trabajo diario del profesional en nutrición, en este caso específico en la atención y evaluación nutricional de los pacientes de mediana edad en los centros hospitalarios de salud. Se observa que la mayoría llega para pedir consejos nutricionales para detener el envejecimiento, que muchas veces está ligada a problemas de estrés.

El proceso de atención nutricional del paciente comienza con una valoración para determinar el diagnóstico y posteriormente tomar decisiones en cuanto al tipo de intervención nutricional a aplicarse, para finalmente valorar si ha sido el más adecuado. Se conoce por la práctica profesional que una alimentación saludable y en cantidades adecuadas mejora el estado nutricional y por consiguiente el estado de salud de las personas.

Sin embargo, en los últimos años surgió el concepto de envejecimiento celular producto del estrés que está sometido el ser humano, que está cambiando la forma de realizar intervenciones nutricionales. Para dar respuesta a esta

interrogante es que se planteó la siguiente pregunta ¿La suplementación con omega-3 presenta efecto en la reactividad al estrés de biomarcadores de envejecimiento celular (cortisol y la telomerasa) en adultos de mediana edad?

Para elaborar la revisión crítica es necesaria la búsqueda de información científica primaria, mediante un procedimiento sistemático y estructurado, buscando la información más relevante para dar respuesta a la pregunta, utilizándose para ello bases de datos como PubMed y Cochrane.

**b) Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos**

Se fijaron los criterios para la elección preliminar de los artículos de acuerdo con la situación clínica establecida. Para limitar la búsqueda al tema estudiado se utilizó palabras claves como: Intervención nutricional con omega 3, calidad de dieta, telómeros y como operadores booleanos el and, or y and not, además, se utilizó búsquedas por tema y fecha, recuperándose, 5 artículos. Se consideró como criterios de elegibilidad que sean ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas que incluyan a pacientes de mediana edad.

**c) Lectura crítica, extracción de datos y síntesis**

Mediante la aplicación de la herramienta para la lectura crítica CASPe (Critical Appraisal Skills Programme Español) se valoró cada uno de los artículos científicos seleccionados anteriormente, según el tipo de estudio publicado. Mediante la lectura crítica se logró identificar 5 artículos similares a las características del problema planteado y luego de realizar la síntesis de la evidencia encontrada a través de la guía de herramientas de análisis para ECAS, revisiones sistemáticas y otros estudios clínicos según CASPe, quedaron reducidos a un (1) estudio, a los mismos fueron aplicados la lista de chequeo CASPe, la cual permitió identificar el estudio primario y objetivar criterios de calidad con la cual se abordó la presente revisión crítica y responder a la pregunta planteada en esta revisión.

**d) Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones**

Los artículos científicos que se evaluaron por CASPe son evaluados considerando un nivel de evidencia (tabla 1) y un grado de recomendación

(tabla 2) para cada uno de ellos. Con la respuesta obtenida en los procesos anteriores respecto a la influencia que tienen las intervenciones nutricionales con omega 3 en los pacientes de mediana edad, se procederá a aplicar el mejor tratamiento para controlar el envejecimiento celular de acuerdo con el tipo de tratamiento y conocer por anticipado cuál será el mejor pronóstico del paciente.

**Tabla 1. Nivel de Evidencia para evaluación de los artículos científicos**

<b>Nivel de Evidencia</b>	<b>Categoría</b>
I	Ensayos clínicos: Responde al menos las preguntas N° 1, 2, 3, 4,
II	7, 9, y 11 de la herramienta para lectura crítica CASPE
III	Ensayos clínicos: Responde al menos las preguntas N° 1, 2 y 3

**Tabla 2. Grado de Recomendación para evaluación de los artículos científicos**

<b>Grado de Recomendación</b>	<b>Estudios evaluados</b>
FUERTE	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas N° 7, 9 y 11; o revisiones sistemáticas que respondan consistentemente al menos las preguntas N° 3, 6 y 8
MODERADO	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta N° 7
DÉBIL	Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta N° 9; o revisiones sistemáticas que respondan consistentemente la pregunta N° 8

e) **Aplicación, evaluación y actualización continua**

Paralelamente a la fase anterior se buscará comprobar si ese cambio que se ha introducido en la práctica es efectivo y proporciona mejores resultados que la práctica anterior. Esto se desarrollará al final de la revisión crítica.

### 1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Paciente-Situación Clínica)

Se identificó el tipo de paciente y su situación clínica para estructurar la pregunta clínica, descrito en la tabla 3.

**Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS**

<b>PACIENTE</b>	Adultos de mediana edad
<b>SITUACIÓN CLÍNICA</b>	Efecto de la suplementación con omega-3 en la reactividad del estrés de envejecimiento celular (cortisol y la telomerasa)
La pregunta clínica es:	
- ¿La suplementación con omega-3 presenta efecto en la reactividad al estrés de biomarcadores de envejecimiento celular (cortisol y la telomerasa) en adultos de mediana edad?	

### 1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

Durante la práctica profesional del nutricionista, atender a los pacientes de mediana edad ya representa un desafío, por la carga física, emocional y psicológica con la que viene. En los últimos años se está informando que la longitud de los telómeros de las células circulantes (en su mayoría leucocitos) ha surgido como un marcador de envejecimiento biológico simple y fiable. La intervención dietética puede ser considerada como una herramienta poderosa para prevenir, o al menos retrasar, enfermedades crónicas y ayudar a mantener muchas de las condiciones relacionadas con la edad, la inflamación, el estrés oxidativo y la apoptosis.

Consideramos que el nutricionista en acción debe conocer la importancia de evaluar y diagnosticar al paciente, dar sus indicaciones nutricionales de acuerdo con su diagnóstico, para luego realizar el monitoreo de su intervención, para determinar su influencia positiva o negativa en el pronóstico de su paciente. Por tanto, consideramos la pregunta de la revisión viable de ser respondida y pertinente, porque con los resultados de este trabajo podrá aplicar en forma oportuna la mejor intervención y disminuir las complicaciones producto de la malnutrición.

## 1.5 Metodología para la búsqueda de información

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se describe las palabras clave (tabla 4), las estrategias de búsqueda (tabla 5) y se procede a la búsqueda de artículos científicos sobre estudios clínicos que respondan la pregunta clínica, mediante el uso de motores de búsqueda bibliográfica como Google Académico.

Luego del hallazgo de los artículos científicos, se procedió a realizar la búsqueda sistemática de artículos a manera precisa y no repetitiva utilizando como bases de datos a Pubmed, Cochrane

**Tabla 4. Elección de las palabras clave**

<b>PALABRAS CLAVE</b>	<b>INGLÉS</b>	<b>SIMILARES</b>
Intervención nutricional omega 3	Nutritional intervention omega-3	Suplemento nutricional con omega 3
Calidad dieta	nutrients or food groups OR food diet OR dietary pattern OR eating pattern OR dietary habits OR diet type)	Dieta Tipo de dieta Hábitos dietéticos Nutrición y alimentación
Telómeros	(telomere attrition OR telomere length trition)	Telómero Telomerasa

**Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos**

<b>Base de datos consultada</b>	<b>Fecha de la búsqueda</b>	<b>Estrategia para la búsqueda</b>	<b>N° artículos encontrados</b>	<b>N° artículos seleccionados</b>
Pubmed	05/12/2021	Búsqueda en bases de datos virtuales, Internet	224	4
Cochrane	07/12/2021		12	1
<b>TOTAL</b>			236	5

Una vez seleccionados los artículos científicos de las bases de datos descritos en la tabla 5, se procedió a desarrollar una ficha de recolección bibliográfica que contiene la información de cada artículo (tabla 6).

**Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica**

<b>Autor (es)</b>	<b>Título del artículo en idioma original</b>	<b>Revista, año; volumen (número)</b>	<b>Link del artículo</b>
Farzaneh-Far R, Lin J, Epel ES, Harris WS, Blackburn EH, Whooley MA <sup>23</sup>	Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease	JAMA 2010;303(3):250-7.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20085953/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20085953/</a>
Kiecolt-Glaser JK, Epel ES, Belury MA, Andridge R, Lin J, Glaser R, et al <sup>24</sup>	Omega-3 fatty acids, oxidative stress, and leukocyte telomere length: a randomized controlled	Brain Behav Immun. 2013;28:16–24.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23010452/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23010452/</a>
Zhang Y, Zhuang P, He W, Chen J, Wang W, Freedman N, et al <sup>25</sup>	Association of fish and long-chain omega-3 fatty acids intakes with total and cause-specific mortality: prospective analysis of 421 309 individuals	J Intern Med. 2018;284:399–417	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30019399/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30019399/</a>
Kiecolt-Glaser JK, Belury MA, Andridge R, Malarkey WB, Hwang BS, Glaser R. <sup>26</sup>	Omega-3 supplementation lowers inflammation in healthy middle-aged and older adults: a randomized controlled trial	Brain Behav Immun. 2012;26:988–95.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22640930/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22640930/</a>

Madison AA, Belury MA, Andridge R, Renna ME, Shrout MR, Malarkey WB, Lin J, Epel ES, Kiecolt-Glaser JK. 27	Omega-3 supplementation and stress reactivity of cellular aging biomarkers: an ancillary substudy of a randomized, controlled trial in midlife adults	Molecular Psychiatry volume 23 034–3042 (2021)	<a href="https://doi.org/10.1038/s41380-021-01077-2">https://doi.org/10.1038/s41380-021-01077-2</a>
---	---	--	---

### 1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

A partir de los artículos científicos seleccionados (tabla 6) se evalúa la calidad de la literatura mediante la lista de chequeo de “Critical Appraisal Skills Programme Español” (CASPe) (tabla 7).

**Tabla 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPe**

Título del artículo de la tabla 6	Tipo de investigación metodológica	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease	Estudio prospectivo	I	Moderado
Omega-3 fatty acids, oxidative stress, and leukocyte telomere length: a randomized controlled	ECA. Prospectivo, aleatorio	I	Moderado
Association of fish and long-chain omega-3 fatty acids intakes with total and cause-specific mortality: prospective analysis of 421 309 individuals	ECA. Prospectivo, aleatorio y estratificado	I	Moderado
Omega-3 supplementation lowers inflammation in healthy middle-aged and older adults: a randomized controlled trial	ECA. Prospectivo, aleatorio	I	Moderado

Omega-3 supplementation and stress reactivity of cellular aging biomarkers: an ancillary substudy of a randomized, controlled trial in midlife adults	ECA. aleatorizado	Prospectivo	I	Fuerte
---	----------------------	-------------	---	--------

## CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

### 2.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** Omega-3 supplementation and stress reactivity of cellular aging biomarkers: an ancillary substudy of a randomized, controlled trial in midlife adults
- b) **Revisor:** Lic. Ruth Zurama Rodriguez Villanueva
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
- d) **Dirección para correspondencia:** [nutresalud.ruthrodriguez@gmail.com](mailto:nutresalud.ruthrodriguez@gmail.com)
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

Madison, A.A., Belury, M.A., Andridge, R. et al. Omega-3 supplementation and stress reactivity of cellular aging biomarkers: an ancillary substudy of a randomized, controlled trial in midlife adults. *Mol Psychiatry* 26, 3034–3042 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01077-2>

- f) **Resumen del artículo original:**

El texto seleccionado está redactado en idioma inglés y tiene como propósito estudiar la suplementación con omega-3 y la reactividad al estrés de los biomarcadores de envejecimiento celular en adultos mayores. Se indica que niveles altos de omega-3 van acompañados de telómeros más largos, menor inflamación y menor reactividad al estrés simpático y cardiovascular. Es un ensayo aleatorio y controlado donde se analiza el impacto de los suplementos de omega-3 en los biomarcadores relacionados con el envejecimiento celular después de un estrés.



Participaron 138 adultos mayores sedentarios (93 mujeres y 45 hombres), con sobrepeso y mediana edad (40–85 años). La junta de revisión institucional biomédica de la Universidad Estatal de Ohio aprobó este estudio. Cada participante dio su consentimiento informado por escrito. Se decidió estudiar a individuos sedentarios y con sobrepeso, incluyendo aquellos que realizaban <2 h de actividad física vigorosa a la semana y tenían un índice de masa corporal (IMC) entre 22,5 a 50. Los criterios de exclusión del estudio principal, descritos en otro lugar, dieron como resultado una muestra que no padecía enfermedades metabólicas, autoinmunes ni inflamatorias y que no tomaba medicamentos que alteraran el estado de ánimo, la función cardiovascular o la inmunitaria.

En todos los grupos, el 63% de los participantes eran mujeres, el 79% eran blancos y el 16% eran negros. La edad de los participantes oscilaba entre los 40 y los 85 años, con una media de 51 años. Utilizando el punto de corte del IMC de kg/m<sup>2</sup> 30 (91%) tenían sobrepeso.

En la visita inicial, los participantes fueron asignados aleatoriamente a un grupo mediante una secuencia de aleatorización en bloques permutados quienes recibieron 2.5 g/d de omega-3, 1.25 g/d de omega-3 o placebo en un periodo de 4 meses. y se les entregó el suministro del primer mes. En cada visita posterior, los participantes devolvían los suplementos no utilizados y recibían el suministro del mes siguiente. La adherencia fue alta y no difirió entre los grupos, con un 2.6%, 2,0% y 3.3% de suplementos no utilizados devueltos en los grupos de dosis altas, dosis bajas y placebo, respectivamente. Como se ha descrito anteriormente, los participantes y los experimentadores estaban adecuadamente cegados

En las visitas inicial y posterior a la intervención, los participantes llegaron al Centro de Investigación Clínica de la Universidad Estatal de Ohio, ubicado en el centro hospitalario, a las 07:45 am completaron cuestionarios sobre el estado de ánimo, luego tomaron un desayuno estandarizado, se les hizo una extracción de sangre inicial alrededor de las 08:50 am para evaluar los niveles de telomerasa y citoquinas previos al estrés, y proporcionaron saliva para una medición de cortisol inicial. Hacia las 10:10

am, los participantes. completaron un factor de estrés de 20 minutos, que se detalla a continuación. A los participantes se les extrajo sangre para medir los niveles de telomerasa y citoquinas 0,75 y 2h después del estrés. Los participantes también proporcionaron saliva para medir el cortisol inmediatamente después del estresor, así como 0,75, 1,25,1,75 y 2 h después del estrés. También informaron de sus niveles de ansiedad antes y después del estresor.

En este ECA de grupos paralelos de tres bloques, los participantes recibieron (a) 2,496 g/d de omega-3 (n = 46), (b) 1,25 g/d de omega-3 y placebo (n = 46), o (c) placebo (n= 46). Todos los participantes tomaron seis píldoras (3 g de aceite) al día. Para los dos grupos de suplementos, cada cápsula de gel de 500 mg contenía 347,5 mg de ácido eicosapentaenoico (EPA) y 58 mg de ácido docosahexaenoico (DHA). Así, el grupo de dosis alta tomó 2085 g/d de EPA y g/d348 de DHA y el grupo de dosis baja tomó g/d1042.5 de EPA y g/d174 de DHA. El placebo era una mezcla de aceites de palma, oliva, soja, canola y manteca de coco que se aproximaba a la proporción saturada: monoinsaturada: poliinsaturada.

El Trier Social Stress Tes (TSST) es un paradigma de estrés agudo de laboratorio psicosocial bien validado y ampliamente utilizado (22). Después de que los participantes recibieran instrucciones, tenían 10 minutos para preparar un discurso sobre por qué eran el mejor candidato a un puesto de trabajo. Sin utilizar notas ni ayudas, los participantes pronunciaron un discurso de 5 minutos ante una cámara de vídeo y un panel de dos jueces con batas blancas de laboratorio a los que se les pidió que mantuvieran una expresión facial neutra. Si los discursos de los participantes terminaban antes de tiempo, se les pedía que continuaran hasta completar los 5 minutos. Después del discurso, los participantes completaron una tarea de sustracción en serie de 5 minutos en voz alta frente al mismo panel. Cuando los participantes cometían errores, se les decía que volvieran a empezar desde el principio. El TSST provoca de forma fiable fuertes respuestas neuroendocrinas e inflamatorias (23).

Los participantes informaron de sus niveles de ansiedad estatal antes y después de la TSST con un instrumento ampliamente utilizado test de Spielberger et al. (24) Índice de Ansiedad Estatal de 20 ítems. El instrumento pide a los participantes que califiquen en una escala de cuatro puntos la intensidad con la que experimentan cada sentimiento (por ejemplo, calma, nerviosismo) "ahora mismo, en este momento", desde "nada" hasta "mucho".

El cortisol salival se analizó utilizando el Cortisol Coat-A Count Radioimmunoassay (Diagnostic Products Corporation). Este kit de plasma se modificó para medir el cortisol libre en la saliva según las instrucciones del fabricante. El ensayo se contó y calculó en el Packard Cobra II Gamma Counter (Packard Instrument Company). La sensibilidad fue de 0,025 ul/dl y la variación del coeficiente entre ensayos fue del 5,2%. Se tomaron muestras de saliva y de sangre periférica antes y después del factor de estrés para medir el cortisol salival, la telomerasa en los linfocitos de la sangre periférica y las citoquinas antiinflamatorias (interleucina-10; IL-10) y proinflamatorias (interleucina-6, IL-6, interleucina-12m, factor de necrosis tumoral-alfa) en suero.

Entre los resultados se debe resaltar que la suplementación con omega-3 altero la reactividad al estrés de la telomerasa y de la IL-10 ( $p < 0.05$ ); ambos grupos de suplementación estaban protegidos de los descensos del 24% y el 26% posteriores al estrés respecto al grupo placebo. Los omega-3 también han reducido el cortisol general y la IL-6 ( $p < 0.05$ ) a lo largo del factor de estrés; el grupo de 2.5 g/dl tuvo niveles generales de cortisol y niveles geométricos medios de IL-6 en un 19% y 33% menores respecto al grupo placebo.

Se concluye que al reducir la inflamación general y niveles de cortisol durante el estrés y potenciar los mecanismos de reparación de telómeros, los omega-3 pueden frenar el envejecimiento acelerado y reducir el riesgo de depresión.

## 2.2 Comentario Crítico

El objetivo del estudio destinado al análisis es un ensayo aleatorio y controlado que examinó el impacto de los suplementos de omega-3 en los biomarcadores relacionados con el envejecimiento celular después de una situación de estrés.

Esta investigación se puede mencionar que es de tipo prospectiva. Al respecto, se señala, que este tipo de investigaciones muestran un procedimiento bastante analítico, detalla con precisión cada uno de los hechos, cuantifica los resultados y relacionada sus variables. Al mismo tiempo, muestra diversas alternativas, resultados y herramientas que permiten se complementen los distintos procedimientos empleados en su conjunto para responder a la hipótesis planteada, la cual es el efecto de la suplementación con omega-3 en la reactividad al estrés del cortisol y la telomerasa en pacientes de mediana edad.

La muestra estuvo integrada por 138 participantes sedentarios, con sobrepeso donde el 63% de los participantes eran mujeres, el 79% eran blancos y el 16% eran negros. La edad de los participantes oscilaba entre los 40 y los 85 años, con una media de 51 años.

Metodológicamente se realizó una evaluación prospectiva, la muestra se dividió en tres grupos, quienes recibieron 2.5 g/d de omega-3, 1.25 g/d de omega-3 o placebo en un periodo de 4 meses. Posteriormente, se compararon los datos estadísticos arrojados de manera retrospectiva antes y después de la intervención en un periodo de 4 meses. Se tomaron como índices de valoración de cortisol salival, telomerasa en los linfocitos de la sangre periférica y las citoquinas antiinflamatorias (interleucina-10; IL-10) y proinflamatorias (interleucina-6, IL-6, interleucina-12m, factor de necrosis tumoral-alfa) en suero.

La suplementación con omega-3 afectó a la reactividad de la telomerasa ante un estresor agudo ( $p = 0,05$ ). La suplementación con 2.5 o 1,25 g/d de omega-3 evitó los cambios en la telomerasa tras un estresor agudo ( $p > 0,07$ ). Por el contrario, los del grupo placebo tuvieron un descenso del 24% en la media geométrica de la telomerasa de 45 a 120 minutos después del estresor ( $p = 0,001$ ). Para realizar la comparación de medias, se utilizó el análisis de varianza, este es un tipo de prueba considerada estadística y la cual permite

comparar grupos para comentar sus variables. Se trata de comparar k grupos y las variables cuantificables de cada uno de ellos, en una distribución normal. Los posibles escenarios para la realización de estas pruebas son muestras independientes.

La suplementación con omega-3 influyó la reactividad al estrés de la IL-10 efecto interacción ( $p = 0,05$ ) pero no los niveles generales ( $p = 0,30$ ). En el grupo de placebo, la IL-10 disminuyó desde el momento previo al estrés hasta 120 minutos posteriores al mismo, pero la suplementación con omega-3 no tuvieron este descenso ( $p > 0,34$ ).

La suplementación con omega-3 no afectó a la reactividad al estrés de la IL-6 (efecto de interacción  $p = 0,11$ ), pero sí redujo los niveles generales de IL-6 (efecto principal  $F(2, 226) = 3,73$ ,  $p = 0,03$ ). El grupo de dosis alta tenía niveles de IL-6 más bajos que el grupo de placebo ( $p = 0,007$ ) pero no hubo otras diferencias de grupo ( $p > 0,10$ ).

En López Hernández et al., los resultados se contextualizan directamente con la investigación, mostrando el aval científico que de esta se tenga. Con información lógica y secuencial de la misma se describen los datos analizados, los experimentos y sus respectivos métodos y materiales empleados y se exponen la información de manera clara y visual (se emplean cuadros e imágenes para explicar, de forma abreviada y simplificada, los hallazgos encontrados) para que el lector los identifique a simple vista.

En lo que se refiere a la discusión, se indica que, en este ensayo clínico aleatorio, la administración de suplementos de omega-3 bloqueó las disminuciones relacionadas con el estrés en la telomerasa y la señalización celular antiinflamatoria, al tiempo que redujo los niveles generales de cortisol e IL-6 entre adultos sedentarios de mediana edad con sobrepeso.

En concreto, la dosis alta (2,5 g/d) redujo los niveles generales de cortisol e IL-6, mientras que la dosis de 1,25 g/d fue suficiente para evitar una caída de los niveles de telomerasa e IL-10 tras el estrés. Estos resultados complementan y amplían otras investigaciones, que demostró que los suplementos de omega-3 reducían la inflamación y el estrés oxidativo basal. Los hallazgos fueron

dependientes de la dosis, de modo que los que recibieron la dosis alta presentaron las mayores diferencias en comparación con el grupo de placebo, lo que sugiere una relación causal. En conjunto, estos resultados proporcionan una evidencia inicial de los omega-3 pueden tener un efecto único de amortiguación del estrés en los biomarcadores relevantes para el envejecimiento celular y la salud mental entre una muestra de mediana edad sedentaria y con sobrepeso. En este orden de ideas, se pone en práctica lo recomendado en torno a una discusión para que el lector interactúe con las ideas expuestas por el autor. En esta se deben presentar datos relevantes para que sea aclarado tanto el conocimiento científico o médico que se quiere presentar como la evolución que este tuvo durante su desarrollo. Se aporta con ello datos que apoyen la hipótesis inicial y que permitan relacionar el texto con las ideas derivadas de la exposición de las propuestas encontradas en el trabajo respaldadas, claramente, con el aval científico de la investigación.

En Day R. las conclusiones deben ser precisas, mostrar los resultados del estudio y elaborar, de forma consistente, las conclusiones como tal, evitando la sumatoria de otros resultados expuestos durante la investigación. En este sentido, en el texto abordado se pudo observar una conclusión bastante precisa, concisa, congruente y relacionada en su totalidad con los resultados obtenidos durante la investigación.

### **2.3 Importancia de los resultados**

Existe una gran necesidad de generar investigaciones relacionadas con esta temática y que caractericen, de manera más profunda. En este estudio, se evidencia que los niveles de telomerasa de los grupos que recibieron el suplemento no cambiaron en respuesta a un factor de estrés agudo. En cambio, la media geométrica de telomerasa del grupo de placebo descendió un 24% entre los 45 y los 120 minutos posteriores al factor de estrés. Al reducir la inflamación general y los niveles de cortisol durante el estrés y potenciar los mecanismos de reparación durante la recuperación, los omega-3 pueden frenar el envejecimiento acelerado.

## **2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación**

Desde la perspectiva de CASPe (Critical Appraisal Skills Programme España) se aprecia una investigación con un Nivel de evidencia I y evaluado por la guía de herramientas de análisis para ECAS su Grado de Recomendación es Fuerte. Debido a que la cantidad de evidencia encontrada posibilita la comparación de diversos puntos de vistas en los que se sustenta el estudio. Además de mostrar diversas formas metodológicas en las que se comparan su Grado de Evidencia y su recomendación, la cual es eficiente, cumple con los criterios estipulados y resaltan considerablemente todos aquellos cuestionamientos que pudiesen desestimar esta investigación. Por lo tanto, los criterios de selección para la misma se muestran soportados sobre una evidencia científica comprobada, en donde además se recomiendan prácticas clínicas específicas.

## **2.5 Respuesta a la pregunta**

Reconociendo la pregunta trazada: ¿ La suplementación con omega-3 presenta efecto en la reactividad al estrés de biomarcadores de envejecimiento celular (cortisol y la telomerasa) en adultos de mediana edad? Se puede señalar que, en este ECA, la administración de suplementos de omega-3 bloqueó las disminuciones relacionadas con el estrés en la telomerasa y la señalización celular antiinflamatoria, al tiempo que redujo los niveles generales de cortisol e IL-6 entre adultos sedentarios de mediana edad con sobrepeso. En concreto, la dosis alta (2,5 g/d) redujo los niveles generales de cortisol e IL-6, mientras que la dosis de g/d1.25 fue suficiente para evitar una caída de los niveles de telomerasa de IL-10 tras el estrés.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda:

- Realizar una valoración del estado nutricional previo al inicio de cualquier tratamiento médico, por un equipo multidisciplinario especializado en el área de nutrición.
- Ampliar este tipo de estudios en población peruana de mediana edad en la costa, sierra y selva.
- Brindar en la práctica clínica las recomendaciones nutricionales para cubrir los requerimientos de omega-3 a través de los alimentos y/o suplementos.
- Promocionar los beneficios de omega-3 a través de las autoridades competentes como ministerio de salud, ministerio de la producción, etc.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhang Y, Zhuang P, He W, Chen J, Wang W, Freedman N, et al. Association of fish and long-chain omega-3 fatty acids intakes with total and cause-specific mortality: prospective analysis of 421 309 individuals. *J Intern Med*. 2018;284:399–417.
2. Kiecolt-Glaser JK, Epel ES, Belury MA, Andridge R, Lin J, Glaser R, et al. Omega-3 fatty acids, oxidative stress, and leukocyte telomere length: a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun*. 2013;28:16–24.
3. Farzaneh-Far R, Lin J, Epel ES, Harris WS, Blackburn EH, Whooley MA. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2010;303:250–7.
4. Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*. 2015;350:1193–8.
5. Codd V, Nelson CP, Albrecht E, Mangino M, Deelen J, Buxton JL, et al. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease. *Nat Genet*. 2013;45:422–7.
6. Haycock PC, Burgess S, Nounu A, Zheng J, Okoli GN, Bowden J, et al. Association between telomere length and risk of cancer and non-neoplastic diseases: a Mendelian randomization study. *JAMA Oncol*. 2017;3:636–51.
7. Turner AI, Smyth N, Hall SJ, Torres SJ, Hussein M, Jayasinghe SU, et al. Psychological stress reactivity and future health and disease outcomes: a systematic review of prospective evidence. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;114:104599.
8. Kiecolt-Glaser JK, Renna ME, Shrout MR, Madison AA. Stress reactivity: what pushes us higher, faster, and longer—and why it matters. *Curr Dir Psychol Sci*. 2020;29:492–8.
9. Maes M, Christophe A, Bosmans E, Lin A, Neels H. In humans, serum polyunsaturated fatty acid levels predict the response of proinflammatory cytokines to psychologic stress. *Biol Psychiatry*. 2000;47:910–20.
10. Aschbacher K, Epel E, Wolkowitz O, Prather A, Puterman E, Dhabhar F. Maintenance of a positive outlook during acute stress protects against pro-

- inflammatory reactivity and future depressive symptoms. *Brain Behav Immun.* 2012;26:346–52.
11. Ginty AT, Conklin SM. Preliminary evidence that acute longchain omega-3 supplementation reduces cardiovascular reactivity to mental stress: a randomized and placebo controlled trial. *Biol Psychol.* 2012;89:269–72.
  12. Monahan KD, Wilson TE, Ray CA. Omega-3 fatty acid supplementation augments sympathetic nerve activity responses to physiological stressors in humans. *Hypertension.* 2004;44:732–8.
  13. Rousseau D, Moreau D, Raederstorff D, Sergiel JP, Rupp H, Müggli R, et al. Is a dietary n-3 fatty acid supplement able to influence the cardiac effect of the psychological stress? *Mol Cell Biochem.* 1998;178:353–66.
  14. Kiecolt-Glaser JK, Belury MA, Andridge R, Malarkey WB, Hwang BS, Glaser R. Omega-3 supplementation lowers inflammation in healthy middle-aged and older adults: a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun.* 2012;26:988–95.
  15. Steptoe A, Hamer M, Lin J, Blackburn EH, Erusalimsky JD. The longitudinal relationship between cortisol responses to mental stress and leukocyte telomere attrition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:962–9.
  16. Tomiyama AJ, O'Donovan A, Lin J, Puterman E, Lazaro A, Chan J, et al. Does cellular aging relate to patterns of allostasis? An examination of basal and stress reactive HPA axis activity and telomere length. *Physiol Behav.* 2012;106:40–5.
  17. De Biase L, Pignatelli P, Lenti L, Tocci G, Piccioni F, Riondino S, et al. Enhanced TNF $\alpha$  and oxidative stress in patients with heart failure: effect of TNF $\alpha$  on platelet O<sub>2</sub>-production. *Thromb Haemost.* 2003;90:317–25.
  18. Gidron Y, Russ K, Tissarchondou H, Warner J. The relation between psychological factors and DNA-damage: a critical review. *Biol Psychol.* 2006;72:291–304.
  19. Kurz DJ, Decary S, Hong Y, Trivier E, Akhmedov A, Erusalimsky JD. Chronic oxidative stress compromises telomere integrity and accelerates the onset of senescence in human endothelial cells. *J Cell Sci.* 2004;117:2417–26.
  20. Epel ES, Lin J, Dhabhar FS, Wolkowitz OM, Puterman E, Karan L, et al. Dynamics of telomerase activity in response to acute psychological stress. *Brain Behav Immun.* 2010;24:531–9.

21. Horvath S, Erhart W, Brosch M, Ammerpohl O, von Schönfels W, Ahrens M, et al. Obesity accelerates epigenetic aging of human liver. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111:15538–43.
22. Kirschbaum C, Pirke K-M, Hellhammer DH. The ‘Trier Social Stress Test’—a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology.* 1993;28:76–81.
23. Allen AP, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Biological and psychological markers of stress in humans: focus on the Trier Social Stress Test. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;38:94–124.
24. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R, Vagg P, Jacobs G. *Manual for the state-trait anxiety inventory.* Palo Alto, California: Consulting Psychologists Press; 1983

# ANEXO

## Nº 1

### VALIDACIÓN DE LOS ARTÍCULOS A TRAVÉS DE LAS 11 PREGUNTAS PARA ENTENDER UN ENSAYO CLÍNICO CASPE

Título del Artículo: Association of Marine Omega-3 Fatty Acid Levels With Telomeric Aging in Patients With Coronary Heart Disease		SÍ	NO SÉ	NO
<b>A/ ¿Son válidos los resultados del ensayo?</b>				
<b>Preguntas "de eliminación"</b>				
1	<b>¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? Una pregunta debe definirse en términos de:</b> - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados.	X		
2	<b>¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?</b> - ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?	X		
3	<b>¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?</b> - ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?	X		
<b>Preguntas de detalle</b>				
4	<b>¿Se mantuvo el seguimiento a:</b> - Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio?	X		
5	<b>¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</b> En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.	X		
6	<b>¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</b>	X		
<b>B/ ¿Cuáles son los resultados?</b>				
7	<b>¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</b> ¿Qué desenlaces se midieron? ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?		X	
8	<b>¿Cuál es la precisión de este efecto?</b> ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?	X		
<b>C/ ¿Pueden ayudarnos estos resultados?</b>				
9	<b>¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?</b> ¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?	X		
10	<b>¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?</b> En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?	X		
11	<b>¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?</b> Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?	X		

Título del Artículo: Omega-3 Fatty Acids, Oxidative Stress, and Leukocyte Telomere Length: A Randomized Controlled Trial		SÍ	NO SÉ	NO
<b>A/ ¿Son válidos los resultados del ensayo?</b>				
<b>Preguntas "de eliminación"</b>				
1	<b>¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? Una pregunta debe definirse en términos de:</b> - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados.	X		
2	<b>¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?</b> - ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?	X		
3	<b>¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?</b> - ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?	X		
<b>Preguntas de detalle</b>				
4	<b>¿Se mantuvo el seguimiento a:</b> - Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio?	X		
5	<b>¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</b> En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.	X		
6	<b>¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</b>	X		
<b>B/ ¿Cuáles son los resultados?</b>				
7	<b>¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</b> ¿Qué desenlaces se midieron? ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?		X	
8	<b>¿Cuál es la precisión de este efecto?</b> ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?	X		
<b>C/ ¿Pueden ayudarnos estos resultados?</b>				
9	<b>¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?</b> ¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?	X		
10	<b>¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?</b> En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?	X		
11	<b>¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?</b> Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?	X		

Título del Artículo: Association of fish and long-chain omega-3 fatty acids intakes with total and cause-specific mortality: prospective analysis of 421 309 individuals		SÍ	NO SÉ	NO
<b>A/ ¿Son válidos los resultados del ensayo?</b>				
<b>Preguntas "de eliminación"</b>				
1	<b>¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? Una pregunta debe definirse en términos de:</b> - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados.	X		
2	<b>¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?</b> - ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?	X		
3	<b>¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?</b> - ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?	X		
<b>Preguntas de detalle</b>				
4	<b>¿Se mantuvo el seguimiento a:</b> - Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio?	X		
5	<b>¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</b> En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.	X		
6	<b>¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</b>	X		
<b>B/ ¿Cuáles son los resultados?</b>				
7	<b>¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</b> ¿Qué desenlaces se midieron? ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?		X	
8	<b>¿Cuál es la precisión de este efecto?</b> ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?	X		
<b>C/ ¿Pueden ayudarnos estos resultados?</b>				
9	<b>¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?</b> ¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?		X	
10	<b>¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?</b> En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?	X		
11	<b>¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?</b> Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?	X		

Título del Artículo: Omega-3 Supplementation Lowers Inflammation in Healthy Middle-Aged and Older Adults: A Randomized Controlled Trial		SÍ	NO SÉ	NO
<b>A/ ¿Son válidos los resultados del ensayo?</b>				
<b>Preguntas "de eliminación"</b>				
1	<b>¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? Una pregunta debe definirse en términos de:</b> - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados.	X		
2	<b>¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?</b> - ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?	X		
3	<b>¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?</b> - ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?	X		
<b>Preguntas de detalle</b>				
4	<b>¿Se mantuvo el seguimiento a:</b> - Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio?	X		
5	<b>¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</b> En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.	X		
6	<b>¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</b>	X		
<b>B/ ¿Cuáles son los resultados?</b>				
7	<b>¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</b> ¿Qué desenlaces se midieron? ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?		X	
8	<b>¿Cuál es la precisión de este efecto?</b> ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?	X		
<b>C/ ¿Pueden ayudarnos estos resultados?</b>				
9	<b>¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?</b> ¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?	X		
10	<b>¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?</b> En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?	X		
11	<b>¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?</b> Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?	X		

Título del Artículo: Omega-3 supplementation and stress reactivity of cellular aging biomarkers: an ancillary substudy of a randomized, controlled trial in midlife adults		SÍ	NO SÉ	NO
<b>A/ ¿Son válidos los resultados del ensayo?</b>				
<b>Preguntas "de eliminación"</b>				
1	<b>¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? Una pregunta debe definirse en términos de:</b> - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados.	X		
2	<b>¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?</b> - ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?	X		
3	<b>¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?</b> - ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?	X		
<b>Preguntas de detalle</b>				
4	<b>¿Se mantuvo el seguimiento a:</b> - Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio?	X		
5	<b>¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</b> En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.	X		
6	<b>¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</b>	X		
<b>B/ ¿Cuáles son los resultados?</b>				
7	<b>¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</b> ¿Qué desenlaces se midieron? ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?	X		
8	<b>¿Cuál es la precisión de este efecto?</b> ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?	X		
<b>C/ ¿Pueden ayudarnos estos resultados?</b>				
9	<b>¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?</b> ¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?	X		
10	<b>¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?</b> En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?	X		
11	<b>¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?</b> Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?	X		



