



# Revista Médica de Trujillo

Publicación oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo - Perú

## Revisión

### Ayuno intermitente en las enfermedades no transmisibles: evidencia actual

Intermittent fasting in non-communicable diseases: current evidence

Angie Nolly-Loyaga<sup>1, b</sup>, Sandra Perez-Mantilla<sup>1, b</sup>, Claudia Aguilar-Ydiáquez<sup>1, b</sup>, Lucio Otiniano-Ramos<sup>1, b</sup>,  
Antony Perez-Plasencia<sup>1, c</sup>, Indira Poma-Reyes<sup>1, b</sup>, Rosita Aguirre-Flores<sup>1, b</sup>, María Reyes-Beltrán<sup>1, a</sup>

1. Facultad de Medicina de la Universidad nacional de Trujillo, Perú

a. Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad nacional de Trujillo, Perú b. Estudiante de Pregrado de la Facultad de Medicina.

#### Correspondencia.

Angie Stephanie Nolly Loyaga

Teléfono: 924360648

Correo electrónico:

angienollyoyaga@gmail.com

Dirección: Mz 65 Lt 01 calle las  
Antaras - Víctor Raúl

Recibido: 06/02/21

Aceptado: 31/03/21

#### RESUMEN

La prevalencia a nivel mundial de enfermedades no transmisibles (ENT), ha ido en aumento, forzando la búsqueda de nuevas y eficaces soluciones dietéticas. Es así que actualmente el ayuno intermitente (AI) ha ganado gran popularidad. El AI se define como los períodos de abstinencia voluntaria de alimentos y bebidas. El objetivo de esta revisión fue examinar la evidencia de los efectos del ayuno intermitente en ENT, por lo cual se realizó una revisión bibliográfica sistemática cualitativa de los artículos relacionados con el ayuno intermitente encontrados en la base de datos Pubmed del NCBI (National Center for Biotechnology Information) publicados en los últimos 5 años. En conclusión, el ayuno intermitente tiene un impacto positivo en la prevención de muchas enfermedades no transmisibles como obesidad, enfermedades cardiovasculares, cánceres, artritis, asma e incluso enfermedades neurodegenerativas, además se postula como una alternativa coadyuvante en su tratamiento.

Palabras claves: Ayuno intermitente, obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, artritis, asma. (Fuente: MeSH)

#### SUMMARY

The global prevalence of noncommunicable diseases (NCDs) has been increasing, forcing the search for new and effective dietary solutions. Thus, intermittent fasting (IF) has now gained great popularity. IF is defined as periods of voluntary abstinence from food and beverages. The objective of this review was to examine evidence of the effects of intermittent fasting on NCDs, so a qualitative systematic bibliographic review of intermittent fasting-related articles found in the NCBI's Pubmed database (National Center for Biotechnology Information) published over the past 5 years was conducted. In conclusion, intermittent fasting has a positive impact on the prevention of many non-communicable diseases such as obesity, cardiovascular diseases, cancers, arthritis, asthma and even neurodegenerative diseases, and also postulates as a coadjuvant alternative in its treatment.

Keywords: Intermittent fasting, obesity, diabetes, cardiovascular disease, cáncer, neurodegenerative disease, arthritis, asthma

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades no transmisibles (ENT) son afecciones de larga duración, lenta progresión, que no se resuelven espontáneamente y rara vez logran una curación total (1). Entre las principales destacan las enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma) y diabetes (2). En Perú, representan el 58,5% de las enfermedades con mayor incidencia, y son las que producen mayor discapacidad. En el año 2004, según el estudio de carga de enfermedad, estas corresponden al 60,1% del total registrado, mientras que para el 2012 fue del 60,5% (3). Las ENT son consideradas un gran problema de salud pública, por ello dentro del tratamiento del paciente se incluye, además de farmacoterapia u otros métodos terapéuticos, los cambios en el estilo de vida que permitan un mayor manejo de los factores de riesgo, disminuyendo así su mortalidad (4,5).

En la actualidad, la dieta representa un factor modificable relevante, ya que permite reducir calorías y masa corporal (6). Además, en asociación con el manejo de factores de riesgo cardiovascular contribuye a la salud general del cerebro (7). Esta incluye una ingesta variada de alimentos, que incluyen ingesta de productos frescos, reducción del consumo de carnes rojas, bebidas azucaradas y alimentos procesados. Sin embargo, se han buscado nuevas y eficaces soluciones dietéticas, donde el ayuno intermitente (AI) ha ido ganando gran popularidad ya que representa una solución más viable y con resultados positivos demostrados en comparación con los métodos tradicionales de restricción calórica (4).

El AI se define como la abstinencia voluntaria o la fuerte limitación de la ingestión de calorías durante un período limitado. Cuando se inicia el ayuno temprano se liberan ácidos grasos del tejido adiposo, los que se dirigen al hígado para ser utilizados como fuente de energía y generar cuerpos cetónicos (8,9). A su vez, el ayuno activa un proceso fundamental para conservar homeostasis energética y el mantenimiento de la supervivencia celular, la autofagia, que consiste en la degradación de proteínas intracelulares, orgánulos y otros componentes celulares dentro de los lisosomas.(10) En este sentido, se reportan pérdida de peso, mejoras en la regulación de la glucosa y la sensibilidad de insulina, la presión arterial, el perfil lipídico; así como, un incremento en la resistencia ante estrés oxidativo y la reducción de los marcadores de inflamación sistémica. Sin embargo, existe

controversia en torno a la práctica del AI, pues no está indicado para todo tipo de pacientes, ya que puede generar hambre, irritabilidad y una capacidad reducida para concentrarse, así como la sobrealimentación posterior a los periodos de restricción (11,12). Aun así, recientes estudios han demostrado que el AI tiene un efecto beneficioso en las ENT como: obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares, neoplasias y enfermedades cerebrales neurodegenerativas, debido a que induce la alteración coordinada de mecanismos metabólicos y transcripcionales, frente a lo cual, los sistemas responden de diversas maneras permitiendo al organismo tolerar o superar el desafío y luego restaurar la homeostasis (13).

Ante este panorama, se realizó una revisión bibliográfica sistemática cualitativa de los artículos relacionados con el ayuno intermitente encontrados en la base de datos Pubmed del NCBI (National Center for Biotechnology Information) publicados en los últimos 5 años. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda en todas las combinaciones posibles: “intermittent fasting”, “intermittent energy restriction”, “periodic fasting” y “alternate-day fasting”. El objetivo de esta revisión es examinar la evidencia de los efectos del ayuno intermitente en enfermedades no transmisibles ya que cada día surgen nuevas investigaciones sobre su eficacia en la prevención y el tratamiento de estas.

## AYUNO INTERMITENTE

El AI se define como los períodos de abstinencia voluntaria de alimentos y bebidas. Además, abarca una variedad de programas que alternan el tiempo de las comidas utilizando ayunos a corto plazo para mejorar la composición corporal y la salud en general (14,15). Se clasifica en ayuno en días alternos, ayuno de día completo y alimentación con restricción de tiempo (16).

Ayuno en días alternos: Implica alternar días de alimentación a voluntad con días de ayuno, que generalmente consisten en 1 comida consumida a la hora del almuerzo que contiene aproximadamente el 25% de las necesidades calóricas iniciales del individuo (17). Además, utiliza ayunos modificados y puede implicar diferentes duraciones de ayunos modificados según el horario de cada individuo (13). El período de ayuno modificado, que contiene 1 comida pequeña, podría variar razonablemente de 30 a 40 horas (18). Alternativamente, también puede verse como dos ayunos separados (19,20).

Ayuno de día completo: Implica solo 1 o 2 días a la semana de abstinencia completa de alimentos o restricción calórica severa en lugar de alternar entre ingestas de alimentos más altas y más bajas cada día (17). Estos protocolos pueden ser tan simples como observar un ayuno de 24 horas por semana, aunque algunos incluyen ayunos múltiples cada semana y / o ayunos que duran más de 24 horas (17,18).

Alimentación con restricción de tiempo: Implica adherirse a una rutina diaria que requiere ayuno durante un cierto número de horas y alimentación durante las horas restantes en un período de 24 horas (21). Este régimen abarca una fase de "comer en exceso" de 20 horas seguida de una fase de "comer en exceso" de 4 horas durante cada período de 24 horas (22); y a diferencia de otros regímenes de ayuno, este no permite días completos a voluntad de la persona, sino sólo un número de horas voluntarias cada día (23,24).

El AI ha demostrado mayor reducción de la grasa corporal en comparación con la restricción energética tradicional, además otros estudios encontraron mayores reducciones en el colesterol total con el AI que con la restricción de energía isocalórica (25). En cuanto a la elección de los alimentos durante el ayuno, varían en función de cada paciente a quien está dirigida la dieta, considerando las necesidades y características de cada persona. Sin embargo, son las horas de ayuno, la frecuencia y la cantidad de días, los determinantes para establecer diferencias en los resultados.

## RESPUESTA CELULAR ADAPTATIVA ANTE EL AYUNO INTERMITENTE

La privación de nutrientes da como resultado la activación de la cascada de adenosin monofosfato quinasa (AMPK) y el desacoplamiento de la maquinaria de detección de nutrientes lisosomales (LYNUS) con la subsecuente inactivación del mTOR (diana de rapamicina en células de mamífero), generando desfosforilación y activación del factor de transcripción EB (TFEB), el cual permite la transcripción de genes de la vía de la autofagia y del lisosoma, mediada por el receptor alfa activado por proliferadores de peroxisoma (PPAR $\alpha$ ) y el coactivador 1-alfa del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisoma (PGC1 $\alpha$ ) (10). En esta vía, el PPAR- $\alpha$ , induce la expresión de genes que median la oxidación de ácidos grasos, que también regula la biogénesis mitocondrial y el metabolismo de la glucosa (9), mientras PGC1 $\alpha$ , desempeña su rol en la

modulación de genes implicados con el metabolismo de los carbohidratos y ácidos grasos libres (FFA) (25). Asimismo, ante la deficiencia de adenosin trifosfato (ATP) y el aumento de adenosin monofosfato (AMP) durante el AI, se activa la cascada AMPK (13), cuyo objetivo directo es la activación de la proteína 51 descoordinada como quinasa (ULK), la cual fosforila al mTOR y potencia su inhibición, permitiendo así, el catabolismo de proteínas y la autofagia (10,26).

Tras 10 a 14 horas de ayuno, se agotan las reservas de glucógeno hepático e inicia la lipólisis, cuyo producto final, los FFA, se transportan a los hepatocitos, en donde se producen los cuerpos cetónicos acetoacetato y  $\beta$ -hidroxibutirato ( $\beta$ -HB), los cuales se convierten en una fuente esencial de combustible metabólico (13,27). Estos tienen efectos sobre la regulación de la expresión de moléculas de proteínas como el factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21), nicotinamida adenina dinucleótido (NAD $^{+}$ ), ADP ribosilciclasa (CD38), las cuales influyen en la salud y el envejecimiento (28). Además, la ingesta total de energía y la duración del ayuno contribuyen a las oscilaciones en las proporciones de los niveles de los sensores bioenergéticos NAD $^{+}$  a NADH, ATP a AMP y acetil CoA a CoA (13).

## APLICACIONES CLÍNICAS

### Obesidad

La obesidad se relaciona con un mayor riesgo de contraer otras ENT; ante esto, la pérdida de peso podría cambiar la situación del obeso y conducirlo a una mejora del bienestar general y reducción de biomarcadores inflamatorios (29,30). En torno a ello, se han reportado estudios en ratones que demuestran la eficacia del AI en la reducción del peso, la masa grasa, los niveles de insulina y leptina en plasma, además de mejoras en la tolerancia a la glucosa. En humanos, existe evidencia de pérdida de peso y pequeñas reducciones en colesterol total, triglicéridos e insulina en ayunas (31). Actualmente, el pardeamiento del tejido adiposo blanco (WAT) hacia uno beige como respuesta al AI ha cobrado gran relevancia (32). Durante la obesidad se desarrolla una inflamación crónica asociada a un fenotipo proinflamatorio tipo 1 en el WAT, esta situación puede ser revertida por el AI, a través de una remodelación hacia un fenotipo antiinflamatorio M2, gracias a la activación alternativa del macrófago adiposo (33,34). Además, el adipocito beige cumpliría una función termogénica, mediada por la proteína desacoplante 1 (35). Al respecto, en un estudio realizado por Li y colaboradores, se observó

reducción de la masa grasa, con aumento de tejido adiposo pardo, un ascenso de la temperatura central circadiana, así como un mayor gasto energético total en murinos colocados en ayunas cada dos días (36). Por tales motivos, el pardeamiento del WAT adquiere gran relevancia como un enfoque para enfrentar la obesidad y las enfermedades metabólicas.

## Diabetes Mellitus tipo 2

Con el pasar de los años se ha investigado el efecto del AI, con fines terapéuticos, en pacientes con DM2. En un estudio observacional transversal de varios países, se encontró que la mayoría de pacientes con DM2, durante el Ramadán, llegaban a sufrir hipoglucemia, que se asoció al tratamiento con medicamentos hipoglucemiantes, por lo cual a muchos de los pacientes se les redujo la dosis, la frecuencia de los medicamentos y se les aumentó el seguimiento (37). En un ensayo controlado aleatorio, el ayuno aumentó la tasa de hipoglucemia a pesar de la reducción de la medicación (38). El cambio metabólico denominado así a “el cambio preferencial del cuerpo de la utilización de glucosa de la glucogenólisis a los ácidos grasos y cetonas derivadas de ácidos grasos” ocurre cuando se agotan las reservas de glucógeno en el hígado, entonces la lipólisis del tejido adiposo aumenta para producir más ácidos grasos libres, los cuales se transportan al hígado donde se oxidan a  $\beta$ -hidroxibutirato y acetoacético. Estos se convierten en energía a través de la beta-oxidación. La resistencia a la insulina prolonga el tiempo que se tarda en activar el interruptor metabólico y, por lo tanto, las personas con diabetes pueden tardar más en comenzar a usar ácidos grasos como energía, lo que explicaría el porqué de los eventos hipoglucémicos en las personas diabéticas que practican el AI (39).

Los estudios sugieren que el AI se asocia con una reducción de la masa grasa corporal y mejoras en los parámetros metabólicos en pacientes con DM2, sin embargo, su prescripción como métodos de rutina confiables, es aún peligroso, por el alto riesgo de eventos hipoglucémicos en pacientes con DM2 (40,41).

## Enfermedades cardiovasculares

El AI tiene efectos sobre muchos factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares y, por tanto, influyen en la aparición de estas. Ante el ayuno, los ácidos grasos y las cetonas se convierten en el principal combustible energético, debido al cambio metabólico de glucosa-cetona, lo cual influye positivamente en los parámetros del perfil de lípidos (5). Tinsley y Horne

(25) informaron la reducción del colesterol total, LDL y triglicéridos, en respuesta a programas de AI. No obstante, Moro y col (42) estudiaron el AI en atletas donde concluyen que el AI podría mejorar algunos biomarcadores relacionados con la salud muscular, disminuir la masa grasa y mantener la masa muscular. Sin embargo, algunos ensayos no demostraron ningún beneficio sobre el colesterol total o LDL, particularmente en individuos con concentraciones de lípidos normales, y la mejora de los triglicéridos parece depender de la cantidad de peso corporal perdido (25). Así mismo, durante el AI, las concentraciones plasmáticas de adiponectina aumentan, por lo que esta hormona podría inhibir el desarrollo de la placa aterosclerótica (5). Ante esta teoría, Uzhova y col (43) investigaron la asociación entre diferentes patrones de desayuno y factores de riesgo de aterosclerosis, en la que concluyen que saltarse el desayuno se asocia con un aumento de las probabilidades de aterosclerosis generalizada y no coronaria. Sin embargo, esto podría explicarse a la mayor proporción de individuos sedentarios entre el grupo que se saltaba el desayuno, además la mayoría de estos eran obesos, por lo que al hacer el ayuno podrían tener inestabilidad de peso (fluctuación de peso), lo que se asocia con un mayor riesgo de eventos coronarios y cardiovasculares. También se ha estudiado los efectos del AI sobre la presión arterial, al parecer el ayuno ocasiona el incremento del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), lo que hace que el nervio vago libere acetilcolina, el cual reduce la frecuencia de las contracciones cardíacas, dando como resultado una disminución de la presión arterial sistólica y diastólica al activar el sistema parasimpático (5), aunque esto ocurre cuando existe una pérdida de peso mayor al 6% durante el ayuno (25). Un estudio en varones prediabéticos tuvo una reducción de la presión arterial sistólica y diastólica después de 5 semanas de ayuno de 18 horas (44). De manera similar, un estudio observacional prospectivo de 82 musulmanes que celebran el Ramadán, mostró una reducción de 3 puntos en la presión arterial sistólica, aunque el cambio diastólico no fue significativo (45).

Como se reporta en la evidencia científica los biomarcadores se modifican ante el AI, esto debido al importante papel del tejido adiposo en la mediación de los efectos cardioprotectores (44). Sin embargo, recientemente se ha planteado al lisosoma como un orgánulo sensor de nutrientes, ya que, cumple un papel clave en la integración de la detección de nutrientes y la organización de los recursos intracelulares para mantener un suministro constante

de sustrato. Se ha observado que el AI activa la autofagia mediante el acoplamiento del mTOR, de esta manera se mantiene un nivel constante de ATP, conservando la homeostasis energética y la supervivencia celular en el sistema cardiovascular durante el ayuno (10). Sin embargo, hacen falta ensayos clínicos a largo plazo que permitan comprobar los efectos directos del AI sobre la enfermedad, de manera que se puedan esclarecer mejor los mecanismos exactos y para su mejor comprensión.

### Cáncer

Los estudios demuestran que las intervenciones dietéticas pueden reducir la incidencia de tumores y potenciar la eficacia de la quimio y la radioterapia en diferentes modelos de tumores (45). Al parecer el ayuno aumenta la producción de cetonas y reduce intermitentemente la disponibilidad de glucosa, glutamina y factores de crecimiento, de esta manera priva a las células cancerosas de sus principales combustibles y altera su capacidad de proliferación (26). Existen investigaciones en modelos de roedores que confirman esta teoría, Tinkum et al (46) demostraron que el AI facilita los mecanismos de activación de reparación del ADN y preserva la viabilidad de las células madre del intestino delgado (SI), así como la arquitectura del SI después de la exposición a dosis altas de etopósido, lo que sugiere que el ayuno se puede aplicar para reducir los efectos secundarios y la toxicidad de la quimioterapia; de igual manera, la combinación de IF y el inhibidor de la multitirosina quinasa sorafenib mostró un efecto inhibitorio de la proliferación de células del hepatocarcinoma y la captación de glucosa, así como en la regulación de la vía MAPK y la expresión génica de BIRC5, DKK1, TRIB3 y VEGF, que comúnmente se alteran en el hepatocarcinoma celdas (47). Asimismo, en un modelo de cáncer de colon en ratones, el AI inhibió el crecimiento del tumor sin causar una pérdida de peso permanente y disminuyó la polarización M2 de los macrófagos asociados con el tumor en ratones (48). Por su parte, Pietrocola y colaboradores (49) demostraron que el AI mejoró la respuesta quimioterapéutica a mitoxantrona y oxaliplatino en fibrosarcoma murino, reduciendo el crecimiento tumoral en ratones inmunocompetentes, también se demostró que el deterioro del crecimiento tumoral dependía tanto del sistema inmunológico celular como de la autofagia.

Por otra parte, los estudios sobre los efectos del ayuno en la prevención del cáncer en humanos, son limitados

(26). En una serie de casos en la que participaron 20 pacientes, incluido uno con cáncer de pulmón y cinco con cáncer de mama, el ayuno de 48 horas o más protegió a las células normales del daño del ADN, antes y durante la quimioterapia (50).

### Enfermedad neurodegenerativa

Actualmente, se ha demostrado un efecto ralentizador del AI frente a trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Huntington (EH) y esclerosis múltiple (EM) (51).

Los principales factores etiológicos de la EA son la neuroinflamación y la resistencia a la insulina cerebral, que se pueden ver exacerbados por la acumulación de  $\beta$ -amiloide en el hipocampo promovida por la obesidad y una dieta rica en grasas, así como la deficiencia de estrógenos. Al respecto, Shin y colaboradores (52), en un estudio con ratas ovariectomizadas, encontraron que el AI revierte estos procesos; además, modula los niveles de cortisol y grelina, hormonas implicadas en la función de la memoria. En un modelo de ratones adaptados al AI, Liu y colaboradores, demostraron la reducción del estrés oxidativo mitocondrial en las redes neuronales del hipocampo, mediada por la proteína mitocondrial desacetilasa sirtuina 3 (SIRT3), necesaria para el mantenimiento de la plasticidad sináptica, y la regulación positiva de la actividad GABAérgica que limita la hiperexcitabilidad neuronal, por lo que el AI también cobraría importancia en la inhibición de la actividad convulsiva en la epilepsia (53).

El AI disminuye la cantidad de células gliales en ratones con enfermedad de Parkinson e induce la producción de  $\beta$ -hidroxibutirato, cetona que estimula la transcripción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el cual promueve la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas; además, el AI previene el bloqueo de BDNF por IL-1 $\beta$  (51,54).

En cuanto a los efectos del AI en la EH, este retrasaría la neurodegeneración y la disfunción motora características, gracias al aumento de los niveles de BDNF estriatal y cortical, y la normalización del metabolismo de la glucosa (51). Adicionalmente, Ehrnhoefer y col (55) han demostrado que el AI induce autofagia en los cerebros de ratones con EH y ocasionan la degradación de la huntingtina mutante (mHTT), causante de dicho trastorno.

Respecto a la EM, diversos estudios reportan que el AI promueve la regeneración y remielinización de las células precursoras de oligodendrocitos en los axones, además reduce los niveles de microglia y células T que contribuyen a la autoinmunidad y encefalomiелitis (56,57).

A pesar de los alentadores estudios en animales, la falta de investigación en humanos impide el uso del AI como una intervención de salud.

### Artritis

La reducción del dolor y la inflamación en la artritis reumatoide (AR) se ha relacionado con el ayuno, aunque también se conoce que hay reanudación de los síntomas luego de restablecer los hábitos de alimentación regulares. Es por ello que se reconoce que los beneficios del ayuno en la AR, si los hay, son transitorios y parecen no causar efectos a largo plazo en la actividad de la enfermedad (58). Un estudio realizado específicamente en pacientes con artritis psoriásica (APs) evidenció que el ayuno intermitente tiene efectos beneficiosos sobre la actividad de la enfermedad de APs, incluso los trastornos relacionados con la APs, como la entesitis y la dactilitis, independientemente de la farmacoterapia implicada (59).

### Asma

En un estudio de pacientes asmáticos, que se adherieron al régimen de ayuno de días alternos, tenían un nivel sérico elevado de cuerpos cetónicos los días de restricción y perdieron peso durante un período de 2 meses, periodo en el cual se mitigaron los síntomas del asma y la resistencia de las vías respiratorias, el cual se asoció con las reducciones significativas de los niveles séricos de marcadores de inflamación y estrés oxidativo (60).

### CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS

A pesar de que la dieta de ayuno intermitente tiene muchos beneficios, el AI puede ser peligroso y no se recomienda para personas con desequilibrios hormonales, mujeres embarazadas y en período de lactancia y diabéticos. Tampoco se sugiere su práctica en poblaciones específicas como niños, ancianos y personas con IMC inferior a 18,5 (4). Los datos acerca de la consistencia, tolerabilidad y seguridad del AI entre la población general son aún limitados; sin embargo, los efectos adversos reportados suelen ser leves o mínimos; entre estos se incluye estreñimiento,

halitosis, fatiga, irritabilidad, debilidad, mareos y dolores de cabeza; además de abandono y dificultad para adherirse al régimen dietario (30,61).

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Con base en la información presentada en esta revisión, el ayuno intermitente tiene un impacto positivo en la prevención de muchas enfermedades no transmisibles como obesidad, enfermedades cardiovasculares, cánceres, artritis, asma e incluso enfermedades neurodegenerativas, además se postula como una alternativa coadyuvante en su tratamiento. Sin embargo, aún no se han esclarecido los mecanismos exactos en dichas enfermedades; por ello se recomienda, promover futuras investigaciones para mejorar el potencial del ayuno intermitente y para el desarrollo de terapias farmacológicas que imiten sus efectos.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Enfermedades no transmisibles [Internet]. Disponible en: [https://www.who.int/topics/noncommunicable\\_diseases/es/](https://www.who.int/topics/noncommunicable_diseases/es/)
2. Landrove-Rodríguez O, Morejón-Giraldoni A, Venero-Fernández S, Suárez-Medina R, Almaguer-López M, Pallarols-Mariño E et al. Enfermedades no transmisibles: factores de riesgo y acciones para su prevención y control en Cuba. Rev Panam Salud Publica. 2018; 42 (23): 1-8. Doi: 10.26633/RPSP.2018.23.
3. Bazalar J. Enfermedades crónicas no transmisibles: un enemigo emergente (carta al editor). In Crescendo. Institucional. 2017; 8(1): 156-158
4. Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A, Sokołowska MM, Socha M, Liczner G, et al. Intermittent Fasting in Cardiovascular Disorders—An Overview. Nutrients. 2019;11(3):673. doi:10.3390/nu11030673. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30897855/>
5. Jankowski, P. Principles of cardiovascular disease prophylaxis in 2018. Kardiol Inwazyjna 2017, 12, 42–48.
6. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. F1000Res. 2018; 7:1-9. doi: 10.12688/f1000research.14506.1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30135715/>
7. Gorelick PB, Furie KL, Iadecola C, Smith EE, Waddy SP, Lloyd-Jones DM, et al. American Heart Association/American Stroke Association. Defining Optimal Brain Health in Adults: A Presidential Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2017;48(10):284-303. doi: 10.1161/STR.000000000000148. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28883125/>
8. Wilhelmi de Toledo F, Grundler F, Sirtori C, Ruscica M. Unravelling the health effects of fasting: a long road from obesity treatment to healthy life span increase and improved cognition. Annals of Medicine. 2020;52(5):147-161. doi: [10.1080/07853890.2020.1770849](https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1770849). Disponible en:

- <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07853890.2020.1770849>
9. Anton S, Moehl K, Donahoo W, et al. Flipping the metabolic switch: understanding and applying the health benefits of fasting. *Obesity* (Silver Spring). 2018; 26(2): 254–268. doi: 10.1002 / oby.22065. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5783752/>
  10. Mani K, Javaheri A, Diwan A. Lysosomes Mediate Benefits of Intermittent Fasting in Cardiometabolic Disease: The Janitor Is the Undercover Boss. *Compr Physiol*. 2018; 8 (4): 1639-1667. Doi: 10.1002 / cphy.c180005. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30215867/>
  11. Canicoba M. Aplicaciones clínicas del ayuno intermitente. *Rev. Nutr. Clin. Metab*. 2020; 3(2): 87-94. doi: 10.35454/rncm.v3n2.174. Disponible en: <https://revistanutricionclinicametabolismo.org/index.php/nutricionclinicametabolismo/article/view/174>
  12. Barbera-Saz C, Bagues-Navarro G, Bisio-González M, Riera-García L, Rubio-Talens M, Pérez-Bermejo M. El ayuno intermitente: ¿la panacea de la alimentación? Actualización en Nutrición. 2020; 21(1): 25-32. Disponible en: <http://www.revistasan.org.ar/resumen.php?id=405#.YBLw4-hKJIU>
  13. De Cabo R, Mattson M. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med*. 2019; 381(26): 2541–2551. doi: 10.1056 / NEJMra1905136. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31881139/>
  14. Patterson R, Laughlin G, LaCroix A, et al. Intermittent Fasting and Human Metabolic Health. *J Acad Nutr Diet*. 2015; 115(8):1203-1212. doi: 10.1016/j.jand.2015.02.018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31881139/>
  15. Patterson R, Sears D. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annual Review of Nutrition*. 2017;37(1):371-393. Doi: 10.1146 / annurev-nutr-071816-064634. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28715993/>
  16. Tinsley G, La Bounty P. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutrition Reviews*. 2015;73(10):661-674. Doi: 10.1093 / nutrit / nuv041. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26374764/>
  16. Mattson M, Longo V, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Research Reviews*. 2017; 39:46-58. Doi: 10.1016 / j.arr.2016.10.005. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27810402/>
  17. Kalam F, Gabel K, Cienfuegos S, Wiseman E, Ezpeleta M, Steward M et al. Alternate day fasting combined with a low-carbohydrate diet for weight loss, weight maintenance, and metabolic disease risk reduction. *Obesity Science & Practice*. 2019;5(6):531-539. doi: 10.1002/osp4.367. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31890243/>
  18. Heilbronn L, Panda S. Alternate-Day Fasting Gets a Safe Bill of Health. *Cell Metabolism*. 2019;30(3):411-413. Doi: 10.1016 / j.cmet.2019.08.006. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31484053/>
  19. Stekovic S, Hofer S, Tripolt N, Aon M, Royer P, Pein L et al. Alternate Day Fasting Improves Physiological and Molecular Markers of Aging in Healthy, Non-obese Humans. *Cell Metabolism*. 2019;30(3):462-476.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2019.07.016. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31471173/>
  20. Gabel K, Varady K. Current research: effect of time restricted eating on weight and cardiometabolic health. *The Journal of Physiology*. 2020. Doi: 10.1113/JP280542.
  21. Wilkinson M, Manoogian E, Zadorian A, Lo H, Fakhouri S, Shoghi A et al. Ten-Hour Time-Restricted Eating Reduces Weight, Blood Pressure, and Atherogenic Lipids in Patients with Metabolic Syndrome. *Cell Metabolism*. 2020;31(1):92-104.e5. doi: 10.1016 / j.cmet.2019.11.004. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813824/>
  22. Waldman H, Renteria L, McAllister M. Time-restricted feeding for the prevention of cardiometabolic diseases in high-stress occupations: a mechanistic review. *Nutr Rev*. 2020;78(6):459-464. doi: 10.1093/nutrit/nuz090. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31774508/>
  23. Pellegrini M, Cioffi I, Evangelista A, et al. Effects of time-restricted feeding on body weight and metabolism. A systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord*.2020; 21: 17–33. doi: 10.1007/s11154-019-09524-w. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31808043/>
  24. Tinsley G, Horne B. Intermittent fasting and cardiovascular disease: current evidence and unresolved questions. *Future Cardiology*. 2018;14(1):47-54. Doi: 10.2217 / fca-2017-0038. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29199853/>
  25. Phillips M. Fasting as a Therapy in Neurological Disease. *Nutrients*. 2019 Oct 17;11(10):2501. Doi: 10.3390 / nu11102501. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6836141/>
  26. Rajpal A, Ismail-Beigi F. Intermittent fasting and “metabolic switch”: Effects on metabolic syndrome, prediabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Sep;22(9):1496–510. doi: 10.1111 / dom.14080. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32372521/>
  27. Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell Metab*. 2017 Feb 7;25(2):262–84. Doi: 10.1016 / j.cmet.2016.12.022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5313038/>
  28. Fisher FM, Maratos-Flier E. Understanding the Physiology of FGF21. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:223–41. doi: 10.1146 / annurev-fisiol-021115-105339. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26654352/>
  29. World Health Organization. Obesidad y sobrepeso [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
  30. Ganesan K, Habboush Y, Sultan S. Intermittent Fasting: The Choice for a Healthier Lifestyle. *Cureus*. 2018;10(7):e2947. Doi: 10.7759 / cureus.2947. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6128599/>
  31. Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, Pan Z, Catenacci VA, Melanson EL. Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss. *Nutrients*. 2019;11(10):2442. doi: 10.3390 / nu11102442. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31614992/>
  32. Liu K, Liu B, Heilbronn LK. Intermittent fasting: What questions should we be asking? *Physiol Behav*. 2020;218(1):112827. doi: 10.1016 /

- j.physbeh.2020.112827. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32014525/>
33. Verma N, Thakkar N, Phillips J, Ealey K, Sung H-K. Dynamic remodeling of white adipose tissue by intermittent fasting. *Curr Opin Food Sci.* 2020;34(1):21–9. Doi: 10.1016/j.cofs.2020.10.023. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2214799320301132>
  34. Kim K-H, Kim YH, Son JE, Lee JH, Kim S, Choe MS, et al. Intermittent fasting promotes adipose thermogenesis and metabolic homeostasis via VEGF-mediated alternative activation of macrophage. *Cell Res.* 2017;27(11):1309–26. doi: 10.1038 / cr.2017.126. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29039412/>
  35. Vega-Robledo GB, Rico-Rosillo MG. Tejido adiposo: función inmune y alteraciones inducidas por obesidad. *Rev Alerg México.* 2019;66(3):340. Doi: 10.29262/ram.v66i3.589. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2448-91902019000300340&script=sci\\_abstract](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2448-91902019000300340&script=sci_abstract)
  36. Li G, Xie C, Lu S, Nichols RG, Tian Y, Li L, et al. Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. *Cell Metab.* 2017;26(4):672-685.e4. doi: 10.1016 / j.cmet.2017.08.019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28918936/>
  37. Beshyah S, Hassanein M, Ahmedani Y, Shaikh S, Ebtesam M, Megallaa M. et al. Diabetic hypoglycemia during Ramadan fasting: A trans-national observational real-world study. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2019; 150: 315-321. doi: 10.1016 / j.diabres.2019.01.039. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30772384/>
  38. Corley B.; Carroll R.; Hall R.; Weatherall M.; Parry A; Krebs J. Intermittent fasting in Type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: a randomized controlled trial. *Diabetic Medicine.* 2018; 35 (5): 588-594. doi: 10.1111 / dme.13595. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405359/>
  39. Grajower M. Home B. Clinical Management of Intermittent Fasting in Patients with Diabetes Mellitus. *Nutrients.* 2019; 11 (4): 873. doi: 10.3390 / nu11040873. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31003482/>
  40. Borgundvaag E. Mak J. Kramer C. Metabolic impact of intermittent fasting in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of interventional studies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2020. doi: 10.1210 / clinem / dgaa926. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33319233/>
  41. Zubrzycki A.; Cierpka K.; Kmiec Z.; Wronska A. The role of low-calorie diets and intermittent fasting in the treatment of obesity and type-2 diabetes. *Journal of Physiology and Pharmacology.* 2018; 69 (5): 663-683. doi: 10.26402/jpp.2018.5.02. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30683819/>
  42. Moro, T., Tinsley, G., Bianco, A. et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males *J Transl Med.* 2016; 14(290): 1-10 doi: [10.1186/s12967-016-1044-0](https://doi.org/10.1186/s12967-016-1044-0). Disponible en: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-016-1044-0>
  43. Uzhova I, Fuster V, Fernández-Ortiz A, Ordovás J, Sanz J, Fernández-Friera J, López- B. Et al. The Importance of Breakfast in Atherosclerosis Disease: Insights From the PESA Study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017; 70(15): 1833-1842. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.027. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28982495/>
  44. Dong TA, Sandesara PB, Dhindsa DS, et al. Intermittent Fasting: A Heart Healthy Dietary Pattern?. *Am J Med.* 2020; 133 (8): 901-907. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.03.030. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32330491/>
  45. BaHamam AS, Almeneessier AS. Recent Evidence on the Impact of Ramadan Diurnal Intermittent Fasting, Mealtime, and Circadian Rhythm on Cardiometabolic Risk: A Review. *Nutr frontal.* 2020; 7:28. doi: 10.3389 / fnut.2020.00028. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219098/>
  46. Antunes F, Erustes A, Costa A, Nascimento A, Bincoletto C, Ureshino R et al. Autophagy and intermittent fasting: the connection for cancer therapy?. *Clinics [Internet].* 2018;73(1). doi: 10.6061/clinics/2018/e814s. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6257056/>
  47. Tinkum KL, Stemler KM, White LS, Loza AJ, Jeter-Jones S, Michalski BM, et al. Fasting protects mice from lethal DNA damage by promoting small intestinal epithelial stem cell survival. *Proc Natl Acad Sci US A.* 2015; 112 (51): E7148–54. doi: 10.1073/pnas.1509249112. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26644583/>
  48. Lo Re O, Panebianco C, Porto S, Cervi C, Rappa F, Di Biase S. et al. Fasting inhibits hepatic stellate cells activation and potentiates anti-cancer activity of Sorafenib in hepatocellular cancer cells. *J Cell Physiol.* 2018;233(2):1202-1212. doi: 10.1002/jcp.25987. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28471474/>
  49. Sun P, Wang H, He Z, Chen X, Wu Q, Chen W. Fasting inhibits colorectal cancer growth by reducing M2 polarization of tumor-associated macrophages. *Oncotarget.* 2017 ; 8 (43) :74649-74660. doi: 10.18632/oncotarget. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5650369/>
  50. Pietrocola F, Pol J, Vacchelli E, Rao S, Enot D, Baracco E. Caloric Restriction Mimetics Enhance Anticancer Immunosurveillance. *Cancer Cell.* 2016 ;30 (1) : 147 -160. doi: 10.1016/j.ccell.2016.05.016. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27411589/>
  51. Dorff T, Groshen S, Garcia A, Shah M, Tsao-Wei D, Pham H, Cheng C. et al. Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer.* 2016; 16:360. doi: 10.1186/s12885-016-2370-6. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-016-2370-6>
  52. Phillips MCL. Fasting as a Therapy in Neurological Disease. *Nutrients [Internet].* 2019;11(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6836141/>
  53. Shin BK, Kang S, Kim DS, Park S. Intermittent fasting protects against the deterioration of cognitive function, energy metabolism and dyslipidemia in Alzheimer's disease-induced estrogen deficient rats. *Exp Biol Med (Maywood).* 2018;243(4):334–43. doi: 10.1177/1535370217751610. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29307281/>



54. Liu Y, Cheng A, Li Y-J, Yang Y, Kishimoto Y, Zhang S, et al. SIRT3 mediates hippocampal synaptic adaptations to intermittent fasting and ameliorates deficits in APP mutant mice. *Nat Commun* [Internet]. 2019 [citado el 28 de enero de 2021];10. Doi: 10.1038/s41467-019-09897-1 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6478744/>
55. Lan Shi, Bing Xue, Fei Meng, Li Ying, Meng Chen, Ping Bo, Ping Li, Yang Qin, Cui Chun, Chen Xue, Qin Yan. Neuroprotection of Fasting Mimicking Diet on MPTP-Induced Parkinson's Disease Mice via Gut Microbiota and Metabolites. *Neurotherapeutics*. 2019; 16: 741-760. DOI: 10.1007/s13311-019-00719-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30815845/>
56. Ehrnhoefer DE, Martin DDO, Schmidt ME, Qiu X, Ladha S, Caron NS, et al. Preventing mutant huntingtin proteolysis and intermittent fasting promote autophagy in models of Huntington disease. *Acta Neuropathol Commun* [Internet]. 2018 [citado el 28 de enero de 2021];6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5839066/>
57. Cignarella F, Cantoni C, Ghezzi L, Salter A, Dorsett Y, Chen L, et al. Intermittent fasting confers protection in CNS autoimmunity by altering the gut microbiota. *HHS Public Access*. 2019;27(6):1222-35. doi: 10.1016/j.cmet.2018.05.006. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29874567/>
58. Choi IY, Piccio L, Childress P, Bollman B, Ghosh A, Brandhorst S, et al. A Diet Mimicking Fasting Promotes Regeneration and Reduces Autoimmunity and Multiple Sclerosis Symptoms. *Cell Rep*. 2016; 15(10):2136-2146. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.05.009. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27239035/>
59. Badsha H. Role of Diet in Influencing Rheumatoid Arthritis Disease Activity. *Open Rheumatol J*. 2018;12:19-28. doi: 10.2174/1874312901812010019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29515679/>
60. Adawi M, Damiani G, Bragazzi NL, Bridgewood C, Pacifico A, Conic RRZ, et al. The Impact of Intermittent Fasting (Ramadan Fasting) on Psoriatic Arthritis Disease Activity, Enthesitis and Dactylitis: A Multicentre Study. *Nutrients*. 2019;12;11(3):601. doi: 10.3390/nu11030601. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30871045/>
61. Han K, Nguyen A, Traba J, Yao X, Kaler M, Huffstutler RD, Levine SJ, Sack MN. A Pilot Study To Investigate the Immune-Modulatory Effects of Fasting in Steroid-Naive Mild Asthmatics. *J Immunol*. 2018 Sep 1;201(5):1382-1388. doi: 10.4049/jimmunol.1800585. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6103907/>
62. Freire R. Scientific evidence of diets for weight loss: Different macronutrient composition, intermittent fasting, and popular diets. *Nutrition*. 2020;69(1):110549. doi: 10.1016/j.nut.2019.07.001. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31525701/>

Citar como: Nolly-Loyaga A, Perez-Mantilla S, Aguilar-Ydiáquez C, Otiniano-Ramos L, Perez-Plasencia A, Poma-Reyes I, Aguirre-Flores R, Reyes-Beltrán M. Ayuno intermitente en las enfermedades no transmisibles: evidencia actual. *Rev méd Trujillo* 2021;16(2):129-37