



Revisión

Ayuno intermitente: efectos en diversos escenarios clínicos

Intermittent fasting: effects in diverse clinical settings

Alan Espinosa¹, Aquiles Rubio-Blancas², Anais Camacho Zamora³, Itzel Salcedo Grajales⁴, Ana Paula Bravo García⁵, Santiago Rodríguez-Vega⁶, Regina Barrera-Flores⁷, Fernanda Molina-Segui⁸, Abraham May-Hau⁸, Fernando Ferreyro-Bravo⁹, Sophia E. Martínez Vázquez¹⁰, Edna J. Nava-González⁷, Hugo Laviada-Molina⁸

¹Departamento de Nutrición. Escuela de Salud Pública. Universidad de Harvard. Boston, Massachusetts. Estados Unidos. ²Universidad Autónoma de la Ciudad de México. Ciudad de México, México. ³Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos. México. ⁴Centro de Nutrición y Bienestar. Villahermosa, Tabasco. México. ⁵Mary Mackillop Institute for Health Research. Australian Catholic University. Melbourne, Australia. ⁶MoviMED - Unidad Móvil de Atención Médica. Mérida, Yucatán. México. ⁷Facultad de Salud Pública y Nutrición. Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, México. ⁸Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad Marista de Mérida. Mérida, Yucatán. México. ⁹Universidad de las Américas Puebla. Puebla, México. ¹⁰Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: los esquemas de ayuno intermitente (AI) proponen limitar la ingestión de alimentos durante periodos específicos. Se han propuesto como estrategia dietoterapéutica para tratar distintas condiciones metabólicas en diversos padecimientos, sin embargo, la heterogeneidad entre cada contexto de ayuno intermitente pudiera generar diferentes resultados en parámetros metabólicos.

Objetivo: evaluar la aplicación clínica del ayuno intermitente y discernir si ofrece ventajas sobre otras estrategias tradicionales.

Métodos: se formularon preguntas estructuradas (PICO) y la metodología se apegó a las guías establecidas por la declaración PRISMA 2020. Se realizó una búsqueda de literatura científica en las plataformas de PubMed, Cochrane Library y Google Scholar.

Resultados: se encontraron 3.962 artículos, de los cuales se incluyeron finalmente 56, eliminando 3.906 trabajos que no contestaban directa o indirectamente las preguntas estructuradas.

Conclusiones: frente a las dietas convencionales, los diversos esquemas de AI no generan ventajas ni desventajas en cuanto a pérdida de peso o perfil lipídico, aunque en la variante a días alternos se producen mayores reducciones de insulina a las observadas en la restricción energética continua. La heterogeneidad de las intervenciones y poblaciones estudiadas, así como los comparadores, los desenlaces y el tipo de diseño imposibilitan extrapolar los efectos a todos los escenarios clínicos y generalizar las recomendaciones.

Palabras clave:

Ayuno intermitente. Dietas de restricción energética continua. Metabolismo energético.

Recibido: 30/05/2023 • Aceptado: 08/10/2023

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Espinosa A, Rubio-Blancas A, Camacho Zamora A, Salcedo Grajales I, Bravo García AP, Rodríguez-Vega S, Barrera-Flores R, Molina-Segui F, May-Hau A, Ferreyro-Bravo F, Martínez Vázquez SE, Nava-González EJ, Laviada-Molina H. Ayuno intermitente: efectos en diversos escenarios clínicos. *Nutr Hosp* 2024;41(1):230-243

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04790>

Correspondencia:

Hugo Laviada-Molina. Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad Marista de Mérida. Periférico Norte, tablaje catastral 13941, sin nombre de col. 27. 97300 Mérida, Yucatán. México
e-mail: hlaviada@marista.edu.mx

Resumen

Introduction: intermittent fasting plans propose to limit food intake during specific periods as nutritional therapeutic strategies to treat different metabolic conditions in various clinical entities. However, the heterogeneity between each context of intermittent fasting could generate different results in metabolic parameters.

Objective: to evaluate the clinical application of intermittent fasting and to discern whether it offers advantages over other traditional strategies.

Methods: structured questions were formulated (PICO), and the methodology followed the guidelines established by the PRISMA 2020 statement. The search was conducted in different databases (PubMed, Cochrane Library and Google Scholar).

Results: we found 3,962 articles, of which 56 were finally included; 3,906 articles that did not directly or indirectly answer the structured questions were excluded.

Conclusions: compared to conventional diets, the various AI schemes do not generate advantages or disadvantages in terms of weight loss and lipid profile, although in the alternate-day variant there are greater insulin reductions than those observed in the continuous energy restriction. The heterogeneity of the interventions, the populations studied, the comparators, the results, and the type of design make it impossible to extrapolate the effects found in all clinical scenarios and generalize the recommendations.

Keywords:

Intermittent fasting. Continuous energy restriction diets. Energy metabolism.

INTRODUCCIÓN

Existe un creciente interés por implementar estrategias dietéticas no convencionales. Se han descrito beneficios del ayuno intermitente (AI) en desenlaces metabólicos, y se propone como alternativa a intervenciones de restricción paulatina y continua de la energía consumida (1).

El mayor desafío que enfrenta el ayuno intermitente es la estandarización de su implementación, ya que existen diferentes esquemas que pueden ser clasificados de acuerdo con su programación y extensión (2). La tabla I sintetiza las características de cada variante, puesto que no se cuenta con una definición universal de dicha práctica. El ayuno favorece cambios en las señales bioquímicas y hormonales, procesos metabólicos, producción de sustratos energéticos y cambios en la composición corporal (3) (Tabla II).

La gran heterogeneidad de variantes en la implementación del AI puede generar diferentes resultados en parámetros metabólicos. Se han evaluado estas intervenciones en poblaciones desiguales y en una alta variabilidad en los comparadores y desenlaces. Actualmente, la mayoría de los ensayos que comparan la exposición al AI vs. otras intervenciones o controles lo hacen simplemente como dos variables discretas, en lugar de considerar la alimentación como una variable más compleja que contemple las condiciones contextuales que rodean a la intervención.

La implementación de AI como estrategia dietoterapéutica para tratar diversas condiciones metabólicas hace relevante una revisión exhaustiva de la literatura que permita contextualizar su aplicación práctica y discernir si esta pudiera ofrecer ventajas sobre otras estrategias. El objetivo de esta revisión narrativa fue evaluar el efecto del AI contrastado con dietas convencionales en diferentes etapas de la vida y situaciones de salud y enfermedad.

Tabla I. Tipos de ayuno intermitente en función de su programación y extensión (6)

Esquema de ayuno intermitente	Descripción
Alimentación con restricción de tiempo (<i>Time restricted eating</i>)	Se limita la ingestión de alimentos en periodos específicos del día La relación entre las horas de restricción y de consumo varía entre 12:12, 16:8 y 20:4, respectivamente
Ayuno en días alternos (<i>Alternate day fasting</i>)	Propone intercalar un día de alimentación <i>ad libitum</i> con un día de ayuno, o bien, un aporte energético del 25 % de los requerimientos en este último
Ayuno de día entero (<i>Whole day fasting</i>)	Sugiere consumir alimentos de manera habitual durante cinco días de la semana y ayunar de forma consecutiva o no consecutiva los dos días restantes Este escenario también se conoce como 5:2

Tabla II. Mecanismos fisiológicos y metabólicos del ayuno

Cambios	Mecanismos específicos	Descripción
Señales bioquímicas y hormonales	Disminución de la glucemia	Por debajo de 75 mg/dl, se asegura el aporte cerebral y de órganos vitales, aumentando las hormonas contrarreguladoras y el péptido natriurético. Igualmente, disminuyen la leptina y la insulina, con activación de la glucogénesis, proteólisis, lipólisis, gluconeogénesis y cetogénesis

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (cont.). Mecanismos fisiológicos y metabólicos del ayuno

Cambios	Mecanismos específicos	Descripción
Señales bioquímicas y hormonales	Disminución de la insulinemia	Entre 70-75 mg/dl, la insulina disminuye, asegurando el suministro de glucosa al cerebro y a los glóbulos rojos mediante transportadores no insulino-dependientes (GLUT-1 y GLUT-3). Simultáneamente, los niveles elevados de cortisol y noradrenalina promueven la proteólisis
	Aumento de las hormonas contrarreguladoras	Los glucocorticoides y la adrenalina contribuyen a las adaptaciones metabólicas, regulando los niveles de glucosa. Esto aumenta de manera temporal los niveles de la hormona de crecimiento para incrementar la gluconeogénesis y la lipólisis y así disminuir la captación de glucosa periférica
	Disminución de la leptinemia	Al disminuir la leptina, aumentan los niveles de adiponectina, que incrementa la oxidación de ácidos grasos
	Aumento de las concentraciones de neuropéptido Y	La hipoinsulinemia y la hipoleptinemia ejercen una señal hipotalámica, produciendo el aumento del orexigénico neuropéptido Y, lo que desencadena activación simpática que estimula la lipólisis
Procesos metabólicos	Glucogenólisis y gluconeogénesis	El glucagón activa la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepática mediante el uso de alanina, glicina y prolina como principales sustratos (participan en la liberación de glicerol, utilizado en la gluconeogénesis)
	Cetogénesis	La β -oxidación produce acetil CoA, lo que deriva en la formación de cuerpos cetónicos (acetacetato y β -hidroxibutirato). Posteriormente, se metabolizan para ingresar al ciclo de Krebs y generar adenosín trifosfato (ATP). El β -hidroxibutirato activa factores de transcripción de distintos genes, para la proliferación, diferenciación y supervivencia de las neuronas
Productos energéticos	Ácidos grasos libres (AGL)	Los AGL ingresan a la circulación y son transportados a los hepatocitos. El hígado produce cuerpos cetónicos, y a partir de ellos y de su oxidación se obtiene energía necesaria para proporcionarla a otros tejidos
	Glucosa	A medida que el organismo utiliza los AGL y los cuerpos cetónicos como energía, la producción de glucosa se va reduciendo. Esta transición de la utilización de glucosa de la glucogenólisis a ácidos grasos y cetonas ocurre entre las 12 y las 36 h de ayuno
	Cuerpos cetónicos	Los cuerpos cetónicos aumentan después de un periodo de entre 8 y 12 h de ayuno, alcanzando niveles altos a las 24 h. Son la principal fuente de energía del cerebro y los músculos. Regulan la expresión y actividad de moléculas como el coactivador del receptor gamma 1-alfa, el factor de crecimiento de fibroblasto y el nicotinamida adenina dinucleótido (NAD+), que participan en el estrés celular, la reparación de ADN, la biogénesis y la autofagia mitocondrial

Recuperado y adaptado de Albero y cols. (3), Asencio-Peralta (4), Anton y cols. (6), De Cabo y cols. (7), Álvarez y cols. (10), Von Oettinger y cols. (57), Nencioni y cols. (58).

MÉTODOS

Este trabajo, por su naturaleza en el diseño, no requirió registro ni protocolo previos. Se desarrolló una revisión narrativa que respondió a la formulación de preguntas PICO enfocadas a analizar el uso de AI en distintas poblaciones de adultos de ambos sexos (por ejemplo, aparentemente sanas, que viven con diabetes *mellitus* u obesidad), en el contexto de diversos comparadores: dietas de restricción energética continua y alimentación *ad libitum*, aislando los desenlaces de interés (por ejemplo, aquellos correspondientes al metabolismo energético,

en las diferentes etapas de la vida y componentes del estilo de vida):

1. ¿Cuál es el efecto en el peso corporal?
2. ¿Cuál es el efecto en el metabolismo glucémico?
3. ¿Cuál es el efecto en el metabolismo lipídico?
4. ¿Cuáles son los efectos adversos?
5. ¿Cuál es el efecto en el periodo de gestación?
6. ¿Cuál es el efecto en el envejecimiento?
7. ¿Cuál es el efecto en la microbiota intestinal?
8. ¿Cuál es el efecto sobre los diferentes componentes del estilo de vida (ejercicio físico y conducta alimentaria)?

FUENTES DE INFORMACIÓN Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se realizó una búsqueda de literatura científica en las plataformas de PubMed, Cochrane Library y Google Scholar. Se encontraron 3.962 artículos, de los cuales se incluyeron finalmente 56 y se eliminaron 3.906 trabajos que no contestaban directa o indirectamente las preguntas estructuradas (Fig. 1). Se descartaron artículos duplicados, de revisión narrativa o editoriales. Se incluyeron ensayos en modelos animales, los cuales fueron considerados solamente para describir las bases teóricas e hipótesis generadas en torno al AI. Se priorizaron revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados (ECA) y de estudios observacionales, ubicados a través de las siguientes palabras clave: *intermittent fasting, diabetes, glycemic metabolism, glucose, lipid metabolism, nutritional deficiencies, reproductive health, gestation, aging, microbiome, gut microbiota, exercise, eating behavior*.

Para calificar la evidencia analizada, existen metodologías que, en función de su diseño y los potenciales sesgos, permiten evaluar la calidad y la certeza de la evidencia agrupada. Sin embargo, dada la inclusión de diversos diseños, realizados en modelos animales y en humanos, la heterogeneidad de los estudios incluidos imposibilita la síntesis de la calidad de la evidencia.

Las conclusiones que se generaron al final de cada sección se tabularon y los resultados de los estudios correspondientes a cada pregunta se sintetizaron.

FISIOLOGÍA DEL AYUNO

Durante el ayuno, el organismo emplea mecanismos que garantizan el aporte energético para mantener la homeostasis celular, que involucra distintos órganos y hormonas moduladoras de rutas metabólicas (3). Estas adaptaciones dan inicio con la disminución de la glucosa circulante (< 70-75 mg/dl) secundaria al ayuno.

El páncreas libera glucagón, que activa la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática mediante el uso de alanina, glicina y prolina como sustratos (3,4), las cuales participan en la liberación del glicerol proveniente de los adipocitos, que se utiliza en la gluconeogénesis (5). Además, se reducen las concentraciones séricas de insulina, lo que produce una menor captación de glucosa por el hígado, el músculo y los adipocitos (3,9). Todo ello ocurre en conjunto con el aumento en los niveles de cortisol y noradrenalina, propiciando la proteólisis para satisfacer las necesidades energéticas (3).

La lipólisis inicia cuando el glucógeno hepático se agota. El hígado almacena triglicéridos (TAG), actuando como un depósito de sustratos energéticos. La utilización de estos TAG genera ácidos grasos libres (AGL) y glicerol, los cuales se oxidan y son usados como fuente de energía por el hígado y el músculo. Los hepatocitos metabolizan los AGL a través de la α -oxidación para producir cetonas (α -hidroxibutirato, acetoacetato), las cuales son transportadas a células con alta actividad (miocitos y células nerviosas), donde son metabolizadas a acetil Co-A, que ingresa

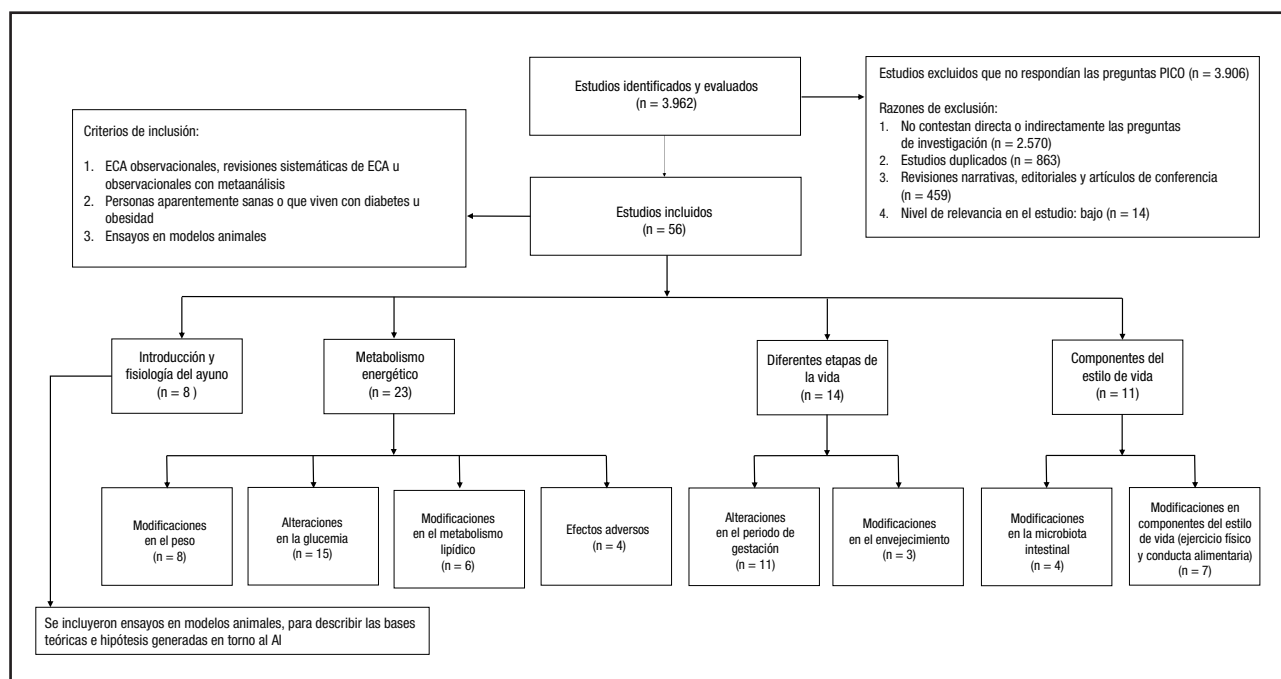


Figura 1.

Diagrama de flujo de búsqueda de literatura (ECA: estudios controlados aleatorizados; AI: ayuno intermitente).

al ciclo de Krebs para producir ATP. Ello ocurre entre las 12 y las 36 horas de ayuno, dependiendo del contenido de glucógeno hepático y de la magnitud del gasto energético por actividad física de cada individuo (6). Lo anterior resulta en una relación de intercambio respiratorio reducido, lo que conlleva una mayor flexibilidad y eficiencia de la producción de energía a partir de ácidos grasos y cuerpos cetónicos (7). Estos últimos se utilizan como fuente de energía en el sistema nervioso central y los músculos esquelético y cardíaco (8).

Durante el ayuno, los cuerpos cetónicos influyen en las vías celulares produciendo efectos sobre el metabolismo sistémico. Entre ellos, regulan la expresión y la actividad de proteínas y otras moléculas (por ejemplo, coactivador 1 α [PGC-1 α] del receptor activado por proliferador de peroxisomas y [PPAR γ], factor de crecimiento de fibroblastos 21 [FGF-21]). Cuanto mayor sea el tiempo de ayuno, mayor síntesis de cuerpos cetónicos se tendrá en el organismo (6).

La biosíntesis de adipoquinas, neuropéptidos e incretinas con acciones anorexigénicas se ve inhibida transitoriamente durante el ayuno (3,9,10). Esto aumenta la síntesis en las hormonas orexigénicas incrementando el apetito y disminuyendo compensatoriamente el gasto energético (10).

EFFECTOS SOBRE EL METABOLISMO ENERGÉTICO

PESO Y COMPOSICIÓN CORPORAL

Las estrategias dietoterapéuticas empleadas para la reducción de masa adiposa se centran en su mayoría en el balance energético negativo. El AI se ha sugerido como alternativa a tratamientos convencionales para la reducción de peso (1).

Ayuno con restricción de tiempo

Horne y cols. (11) evaluaron diversos escenarios de ayuno con restricción de tiempo como estrategia para modular el peso corporal. Encontraron reducciones significativas en quienes seguían un régimen de AI y dichos resultados se atribuyeron al único ECA incluido que evaluó peso corporal como desenlace. Sin embargo, el grupo control seguía una alimentación *ad libitum*. El reducido tamaño de muestra ($n = 16$ para cada grupo) y el muestreo no probabilístico imposibilitan extender la inferencia más allá de los sujetos incluidos en el ensayo. Otro elemento por considerar es la inclusión tanto de participantes con sobrepeso como de voluntarios delgados. En estos últimos no es frecuente constatar reducciones de peso corporal.

En concordancia con lo anterior, Fernando y cols. (12) no encontraron variaciones significativas en el porcentaje de grasa de pacientes normopeso sometidos a un esquema de ayuno con restricción de tiempo (10-17 h, $-0,41$ %; IC 95 %: $-1,45$ a $0,63$ %; $p = 0,436$), pero sí en aquellos con sobrepeso u obesidad ($-1,46$ %; IC 95 %: $-2,57$ % a $-0,35$ %; $p = 0,010$).

Concluyeron que existen reducciones transitorias en el peso corporal y la masa grasa de personas con índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m² que practican ayuno con restricción de tiempo. Es relevante puntualizar que dicho trabajo incluyó únicamente estudios observacionales que no permiten establecer relaciones de causalidad y son proclives a causalidad reversa.

A pesar de ello, dichos hallazgos coinciden con el metaanálisis encabezado por Moon y cols. (13), que reportó una discreta pérdida de peso entre la medición basal y final de los sujetos ($n = 294$) intervenidos con ayuno por tiempo restringido ($-0,90$ kg; 95 % IC: $-1,71$ kg a $-0,10$ kg; $p = 0,028$). El efecto fue atribuido únicamente al subgrupo de participantes con alteraciones metabólicas ($-3,19$ kg; 95 % IC: $-4,62$ kg a $-1,77$ kg; $I^2 = 0$ %), mientras que los estudios que incluían sujetos aparentemente sanos no presentaron cambios significativos ($0,17$ kg; 95 % IC: $-0,81$ kg a $1,15$ kg; $I^2 = 0$ %).

Ambos metaanálisis (12,13) sugieren que el AI con restricción de tiempo genera reducciones significativas en el peso corporal. Sin embargo, tienen limitaciones metodológicas al no contrastarse con un grupo control, lo que imposibilita establecer si el ayuno por tiempo restringido ofrece beneficios adicionales a las dietas convencionales.

Atendiendo esas limitantes, Pellegrini y cols. (14) evaluaron el efecto sobre el peso corporal en 485 sujetos con sobrepeso u obesidad comparado con restricción energética continua. Se encontró mayor pérdida de peso en aquellos sometidos a ayuno con restricciones de tiempo ($-1,07$ kg, 95 % IC: $-1,74$ kg a $-0,40$ kg; $p = 0,002$; $I^2 = 56,2$ %). Estos hallazgos son consistentes al agrupar estudios epidemiológicos ($-2,05$ kg; $p < 0,001$) y ensayos clínicos ($-0,38$ kg; $p = 0,026$). No obstante, esta reducción adicional en el peso corporal fue atribuida a pérdidas de masa libre de grasa ($\sim 1,3$ kg) y no de masa adiposa. Otro estudio mostró que el AI implementado en voluntarios con sobrepeso y obesidad disminuyó el peso corporal a expensas de masa magra, comparado con intervenciones de restricción energética continua (15).

Ayuno en días alternos

En 2018, Harris y cols. (16) metaanalizaron seis ECA > 12 semanas. Los autores examinaron la efectividad clínica del ayuno en días alternos (≤ 800 kcal/día de 1-6 días/semana) vs. dieta convencional (restricción energética de ~ 25 %), en adultos ($n = 400$) con IMC ≥ 25 kg/m². No se encontró diferencia entre los grupos ($p = 0,156$), con una reducción promedio de ~ 7 kg en ambos casos. Sin embargo, los sujetos sometidos a AI resultaron favorecidos con reducciones en la circunferencia de cintura ($-2,14$ cm; $p = 0,002$) y masa grasa ($-1,38$ kg; $p = 0,014$).

Un análisis más extenso encabezado por Cioffi y cols. (1) que incluyó once ECA > 4 semanas de intervención incluyó 528 participantes con exceso de peso sometidos a ayuno en días alternos (ingestión de ~ 600 kcal/día) o dietas con restricción energética continua (déficit de ~ 500 kcal/día). No se encontraron diferencias en la pérdida de peso entre ambos grupos ($-0,61$ kg;

$p = 0,27$). Consistentemente, no se observaron diferencias al realizar subanálisis en función del tipo y las características del ayuno o de los controles. El tamaño del efecto estimado para cambios en el peso corporal y el porcentaje de pérdida de peso no mostró diferencias entre intervenciones ($-0,08$ kg; 95 % IC: $-0,23$ kg a $0,07$ kg; $p = 0,29$ y $-0,38$ %; 95 % CI: $-1,16$ % a $0,40$ %; $p = 0,34$, respectivamente). Cuando se comparó la composición corporal de los participantes de ambas intervenciones, no se encontraron diferencias estadísticas ($p > 0,05$).

En aras de disipar la discrepancia en los resultados obtenidos entre los diferentes esquemas de AI, Dinu y cols. (17) sintetizaron el efecto de seis metaanálisis de ECA que evaluaron el efecto en el peso corporal. Los resultados no muestran diferencias en la dirección del efecto ($-1,36$ kg, 95 % IC: $-3,23$ kg a $0,51$ kg; $p > 0,05$) y confirman que no existen diferencias en la magnitud de pérdida de peso entre los esquemas convencionales y AI.

Conclusión

Los esquemas de AI no producen beneficios adicionales en la pérdida de peso frente a dietas convencionales con restricción energética continua. Ello no limita su uso para tal finalidad, puesto que se esperan reducciones equivalentes en el peso corporal con ambas intervenciones, pudiendo elegirse aquella que se adapte mejor a la situación clínica individualizada.

METABOLISMO GLUCÉMICO

Ayuno en días alternos en sujetos sin diabetes mellitus

Harvie y cols. (18) realizaron un ECA en mujeres premenopáusicas (≥ 25 kg/m²) evaluando el efecto de seis meses de ayuno frente a una dieta de restricción energética continua. Ambos grupos redujeron a los seis meses los niveles de insulina e índice HOMA-IR con respecto a sus valores basales. Estas mejorías se acentuaron en el grupo intervenido con AI ($p = 0,04$). También se reportó un modesto aumento de adiponectina ($\sim 1,1$ μ U/ml) en el grupo de AI, asociado a mayor sensibilidad a la insulina.

En 2016, un estudio (19) asignó una relación de 5:2 para días de ingesta *ad libitum* y días de consumo del 25 % de los requerimientos energéticos. Cincuenta y cuatro participantes fueron divididos en terciles de acuerdo con su grado de resistencia insulínica (HOMA-IR: 0,8-2,4 primer tercil, 2,5-3,6 segundo tercil y 3,7-12,4 tercer tercil). Se reportaron mejorías entre la medición basal y final de insulina sérica y el índice HOMA-IR en los terciles 2 y 3. Además, se observaron diferencias significativas en el porcentaje de cambio entre el primer y tercer tercil. Dicho estudio no reportó aumentos en los niveles de adiponectina circulante en los terciles superiores de resistencia insulínica. Paradójicamente, los sujetos del primer tercil, sin mejoras en marcadores glucémicos, sí aumentaron significativamente los niveles de adiponectina.

Un año después, Trepanowski y cols. (20) asignaron aleatoriamente a 100 adultos con obesidad y sin diabetes mellitus (DM) a esquemas de ayuno (consumo del 25 % de los requerimientos energéticos en días de "ayuno" y 125 % en días de alimentación), restricción energética continua (ingestión del 75 % de las necesidades energéticas diarias) o dieta control (sin intervención) durante 12 meses. No se encontraron diferencias en glucosa, insulina ni resistencia a la insulina al comparar el ayuno de días alternos con la restricción energética continua. En 2019, Trepanowski y cols. (21) realizaron un análisis secundario examinando a los mismos individuos (HOMA-IR $> 2,73$). La intervención con ayuno de días alternos produjo mayores reducciones en la insulina sérica a los seis (-44 ± 6 %) y 12 meses (-52 ± 9 %) que lo observado con restricción energética continua y dieta control. El mismo patrón se observó con HOMA-IR a los seis (-48 ± 6 %) y 12 meses (-53 ± 9 %). Estos resultados suponen que este esquema de AI pudiera ser más efectivo únicamente en sujetos con resistencia a la insulina que no viven con DM.

Harris y cols. (16) metaanalizaron seis ECA de > 12 semanas de duración en adultos con sobrepeso u obesidad. Los autores encontraron una reducción significativa únicamente en las concentraciones de insulina ($p = 0,041$) en favor del ayuno en días alternos, comparado con la restricción energética continua.

Ayuno en días alternos en sujetos que viven con DM

En 2018, Carter et al. (22) analizaron la glucemia de 137 adultos durante 12 meses asignados a ayuno de 5:2 (días con dieta habitual y días no consecutivos de consumo de 500-600 kcal, respectivamente) o dieta de restricción energética continua (~ 1.500 kcal/día). Se reportaron reducciones en los niveles de HbA1c con ambas intervenciones, pero sin diferencia entre los grupos ($p = 0,65$). Se encontró que las mejorías clínicas para ambos fueron atribuidas exclusivamente a los participantes con descontrol glucémico (HbA1c > 8 %; $p < 0,001$).

Cioffi y cols. (1) evaluaron el efecto de once ECA con una duración de entre 8-24 semanas, que combinan poblaciones con y sin diagnóstico de DM. Los autores reportaron reducciones en concentración media de insulina en ayuno de $-0,89$ μ U/ml ($p = 0,009$) en favor del AI (5:2) vs. dieta de restricción energética continua ($\sim 1,500$ kcal). Sin embargo, no se encontraron diferencias en la glucosa, HbA1c o índice HOMA-IR.

Consistentemente, una revisión paraguas (17) encontró un efecto significativo hacia la reducción de la insulina sérica de $-2,24$ μ U/ml (95 % IC: $-2,66$ μ U/ml a $-1,82$ μ U/ml) en el contexto de AI vs. restricción energética continua, pero no reportó diferencias en glucosa o HbA1c.

Ayuno por tiempo restringido en sujetos sin DM

Se realizó un ECA cruzado (23) en 15 adultos sin DM (IMC = $33,9 \pm 0,8$ kg/m²), asignados a AI por tiempo restringido

temprano (alimentación entre las 8:00 y las 17:00 h) o tardío (alimentación entre las 12:00 y las 21:00 h) durante siete días. En ambos grupos se observó una reducción de ~36 % del área bajo la curva de glucosa ($-1,6 \pm 0,4$ mmol/l/h; $p = 0,001$). Esto sugiere que las modificaciones en el metabolismo glucémico suceden sin importar el momento en el que el ayuno comience o termine.

Moon y cols. (13) evaluaron los cambios en la glucosa en ayuno preintervención vs. postintervención en sujetos sin DM siguiendo AI por tiempo restringido. La diferencia de medias resultó significativamente menor ($-2,96$ mg/dl; 95 % IC: $-5,60$ mg/dl a $-0,33$ mg/dl), atribuible únicamente a los participantes que ya presentaban alteraciones metabólicas.

Además, un estudio con diseño cruzado (24) evaluó hombres con prediabetes asignados a AI (6 h/d de comida, con cena antes de las 15:00 horas) seguido de alimentación control (con ventana ampliada a 12 horas de ingestión). Cada intervención tuvo una duración de cinco semanas, separadas por un periodo de lavado de siete semanas. El AI disminuyó la insulina en ayuno en $3,4 \pm 1,6$ mU/l ($p = 0,05$) y a los 60 y 90 minutos después de una carga oral de glucosa ($p \leq 0,01$). Además, redujo significativamente ($p = 0,01$) los valores medios y máximos de insulina en 26 ± 9 mU/l y 35 ± 13 mU/l, respectivamente. También se analizó la respuesta de las células β , encontrando que el AI aumentó el índice insulínogénico en 14 ± 7 U/mg ($p = 0,05$) y disminuyó la resistencia a la insulina, medida por la curva de tolerancia oral de tres horas.

Pellegrini y cols. (14) compararon el efecto del AI por tiempo restringido frente a dieta hipocalórica convencional. Encontraron una reducción de las concentraciones de glucosa en ayunas de

$2,45$ mg/dl (95 % IC: $-4,72$ mg/dl a $-0,17$ mg/dl; $p = 0,03$; $I^2 = 0$ %) en los sujetos siguiendo AI, pero no hubo diferencia en la insulina ni en el índice HOMA-IR.

Ayuno por tiempo restringido en sujetos que viven con DM

Un estudio retrospectivo (25) aleatorizó a 66 sujetos sometidos a AI por tiempo restringido ($\sim 16,5$ h/d durante un mes) y a 71 que no ayunaron. Se evaluaron la HbA1c y la glucosa plasmática en ayunas y posprandial, sin encontrar diferencia significativa entre los grupos ni entre los valores basales y finales del grupo de AI. El estudio no demostró beneficios, pero tampoco efectos negativos en la glucemia de sujetos con DM siguiendo AI por tiempo restringido.

Interacción con fármacos hipoglucemiantes

El riesgo inmediato del AI en personas que viven con DM es el potencial efecto hipoglucemiante incrementado por la utilización de fármacos como insulina y secretagogos. La tabla III resume las particularidades de cada fármaco y su riesgo de hipoglucemia en el contexto de AI, especificando ajustes en la dosificación si fuese necesario. Es importante el monitoreo de glucosa, especialmente en los periodos prolongados de ayuno, así como garantizar una adecuada hidratación, en particular, en personas con tratamiento que incluya inhibidores de SGLT2 (26).

Tabla III. Consideraciones al seguir un esquema de ayuno intermitente en consumidores de fármacos hipoglucemiantes

Tipo de medicamento	Fármaco	Riesgo de hipoglucemia	Ajuste de dosis	Notas
Biguanidas	Metformina	Bajo	Ninguno	-
Tiazolidinedionas	Pioglitazona Rosiglitazona	Bajo	Ninguno	-
Sulfonilureas	Gliburida Glipizida Glimepirida	Alto	Evitar utilizar para un ayuno de 24 horas Para un ayuno de medio día, utilizar media dosis (cuando exista un tiempo de comida durante el ayuno intermitente)	Una acción precavida para la media dosis es que es posible que se requiera una educación y una monitorización continuas para evitar la hipoglucemia Otro estudio omitió la dosis completa en cualquier día de ayuno parcial, siendo más conservador y cauteloso
Meglitinidas	Nateglinida Repaglinida	Moderado	Evitar antes de los tiempos de comida que no contengan carbohidratos	-

(Continúa en página siguiente)

Tabla III (cont.). Consideraciones al seguir un esquema de ayuno intermitente en consumidores de fármacos hipoglucemiantes

Tipo de medicamento	Fármaco	Riesgo de hipoglucemia	Ajuste de dosis	Notas
Inhibidores de la DPP4	Saxagliptina Sitagliptina Alogliptina Linagliptina	Bajo	Ninguno (también puede evitarse en el día de ayuno)	La dosis se puede omitir porque no hay ningún beneficio para tomarla y esto reduciría los costos de atención médica para el paciente
Inhibidores de SGLT2	Dapagliflozina Empagliflozina Canagliflozina Ertugliflozina	Bajo	Puede evitarse el día de un ayuno de 24 horas, o bien debe evitarse si existe preocupación de deshidratación	La dosis se puede omitir porque no hay ningún beneficio para tomarla y esto reduciría los costos de atención médica para el paciente
Análogos del receptor GLP-1, semanalmente	Dulaglutida Albiglutida Semaglutida Exenatida-XR	Bajo	Ninguno	-
Análogos del receptor GLP-1, diariamente	Liraglutida Lixisenatide	Bajo	Ninguno	Únicamente la dosis de lixisenatide se puede omitir en ayuno de 24 horas
Inhibidores de la alfa glucosidasa	Arcabosa Miglitol	Bajo	Omita la dosis si el paciente no come hidratos de carbono en ese tiempo de comida	-
Secuestradores de ácidos biliares	Colesevelam	Bajo	Evitar	Si la indicación primaria es para reducción de niveles de colesterol, se debe continuar
Agonistas de dopamina	Bromocriptina	Bajo	Ninguno	-
Insulina basal	NPH Levemir Glargina U-100	Alto	Utilizar un tercio de la dosis habitual (67 % menor) para un paciente controlado Utilizar la mitad de la dosis habitual (50 % menor) para el paciente no controlado	Establecer la definición de paciente controlado y no controlado a discreción del médico tratante según el riesgo de hipoglucemia Supervisar de forma cercana y proactiva
	Glargina U-300 Degludec	Moderado	Inicialmente ninguna	Controlar de cerca y de forma proactiva Reducir la dosis si la glucosa en ayuno está por debajo de un número preespecificado
Insulina prandial	Lispro Aspart Glulisina	Alto	Omitir la dosis si el paciente no come hidratos de carbono en ese tiempo de comida	Monitorear de cerca y proactivamente
Bomba de insulina		Alto	Ajustar la frecuencia basal a partir del 10 % y reducir aún más en función del control de la glucosa Ajustar el bolo en función de la ingesta de hidratos de carbono en la siguiente comida	Monitorear de cerca y proactivamente
Combinaciones de insulinas	70/30, 75/25, 50/50	Alto	Omitir la dosis según las directrices anteriores para insulina prandial	-
Amilinaiméticos	Pramlintide	Bajo		Tomar en cuenta si el paciente está utilizando insulina prandial

Recuperado y adaptado de Grajower y cols. 2019 (26).

Ya que los pacientes con diabetes tipo 1 son proclives a desarrollar cetosis y presentan mayor labilidad a cambios hiperglicémicos e hipoglicémicos, serían objeto de mucho mayor riesgo. Por ello, la implementación de esquemas de AI está contraindicada (27).

Conclusión

El ayuno de días alternos produce reducciones de insulina plasmática superiores a la restricción energética continua. Estos efectos suelen ser más pronunciados en sujetos que presentan niveles más altos de resistencia insulínica. En el contexto de ayuno por tiempo restringido se aprecian también menores niveles de glucosa y mejor sensibilidad a la insulina únicamente en personas sin DM. En pacientes con DM pudiera haber modestos beneficios en reducciones de Hb_{A1c}, pero estos no superan los obtenidos con regímenes de reducción energética continua. El AI en personas que viven con diabetes tipo 1 está contraindicado.

METABOLISMO LIPÍDICO

El AI provoca modificaciones favorables en la lipemia, incluidos cambios en la distribución y/o tamaño de las subfracciones de LDL hacia partículas más grandes y menos aterogénicas (28). Durante el periodo de realimentación después de un ayuno prolongado (36 horas), la partición posprandial de ácidos grasos permanece desplazada hacia la cetogénesis hepática y oxidación, lo que se traduce en una reducción marcada de la lipemia posprandial (28).

Ayuno de días alternos

Cioffi y cols. (1) no encontraron variaciones significativas en las concentraciones de tolerancia a la glucosa alterada (TGA), colesterol total o C-HDL o LDL entre el esquema de AI de días alternos vs. restricción energética continua. Harris y cols. (16) coinciden con dichos resultados, evaluando sujetos con sobrepeso u obesidad. Al realizarse un subanálisis de acuerdo con el tipo de dieta durante los periodos de realimentación, se encontró que los sujetos sometidos a AI combinado con “dieta balanceada” experimentaron aumentos significativos de colesterol HDL (2,88 mg/dl; $p = 0,011$) (1). Estos resultados fueron asociados a la inclusión de una alimentación nutricionalmente adecuada y no a su ingestión intermitente.

Ayuno por tiempo restringido

La evidencia que ha contrastado intervenciones de AI para restringir el consumo de energía de forma continua vs. tiempo restringido reporta que ambas estrategias lograron mejoría en todos los marcadores diagnósticos de síndrome metabólico (29).

Un ECA en personas con DM tipo 2 encontró que el ayuno disminuyó más los niveles séricos de los lípidos, a excepción del hidroxibutirato (30). Al respecto, una revisión sistemática que evaluó el papel del ejercicio como modulador del metabolismo energético reportó que tanto la glucosa como la insulina se modificaron por el ejercicio aeróbico, produciendo un aumento en la movilización de lípidos, especialmente durante el estado de ayuno (31).

Conclusión

El AI fomenta cambios en la distribución y el tamaño de las subfracciones de LDL hacia partículas menos aterogénicas. Estas modificaciones son equiparables a las reportadas en dietas de reducción continua de energía, pudiendo elegirse aquella que se adapte mejor a la situación clínica individualizada.

EFFECTOS ADVERSOS REPORTADOS Y POTENCIALES

Los ensayos clínicos que han evaluado seguridad como desenlace subrogado no reportan efectos adversos importantes. Una minoría de voluntarios sometidos a AI refleja cansancio crónico, cefalea, sensación de frío, estreñimiento, halitosis, falta de concentración, disforia e hiperfagia intensa, que mejoran después de las primeras semanas (1, 18).

No se reportan efectos deletéreos en sujetos sometidos a periodos estrictos de AI de 36 horas durante más de seis meses, seguidos de intervalos de 12 horas con consumo de alimentos *ad libitum* (32). A pesar de que el AI no se ha vinculado con efectos adversos reportables, es relevante evaluar indicadores de desnutrición, especialmente cuando se practica con frecuencia y durante periodos extendidos, o cuando existe una patología o condición fisiológica particular. La prevalencia de enfermedades infecciosas, daño moderado a órganos, anemia, diarrea crónica y otras reacciones adversas que pudieran comprometer la salud deberá ser igualmente contemplada (11).

Cioffi y cols. (1) encontraron que los participantes sometidos a un régimen de AI por días alternos no compensaban la ingestión de alimentos en los días establecidos para dieta *ad libitum*. Los autores sugieren que incluso en los periodos de “alimentación”, los practicantes de AI están bajo un escenario limitado en nutrientes y energía, a diferencia del AI por tiempo restringido, ya que este limita la ingestión de alimentos por periodos cortos, sin necesariamente alterar la calidad nutricional o reducir la energía consumida en el balance diario. Ello implicaría que habrá que vigilar más cuidadosamente los riesgos de desnutrición en los esquemas de AI de días alternos.

Conclusión

Se han reportado efectos adversos que mejoran después de las primeras semanas. Estas posibles repercusiones son menos

prevalentes en el AI por tiempo restringido, que limita la ingestión por periodos cortos. En caso de que los contextos clínico y sociocultural individuales permitan sugerir algún esquema de AI, este deberá ser implementado bajo estricto control médico-nutricional, y no como una recomendación generalizada. También es pertinente vigilar cuidadosamente la calidad de la composición de la dieta en las ventanas de alimentación para prevenir desequilibrios por exceso o por insuficiencias nutricionales.

AYUNO INTERMITENTE EN DIFERENTES ETAPAS DE LA VIDA

EMBARAZO

La mayor parte de la evidencia proviene de estudios realizados en mujeres gestantes durante el periodo del Ramadán. Los desenlaces evaluados en la etapa de gestación tales como movimiento fetal, flujo arterial uterino, estrés oxidativo y peso corporal al nacer no han reportado cambios significativos (33-35). Sin embargo, cuando se han evaluado indicadores de largo plazo en los niños producto de esos embarazos, genera inquietud la estatura disminuida en la adolescencia o la puntuación más baja en evaluaciones cognitivas. Se ha reportado un incremento del 22-30 % de riesgo de mortalidad en los primeros cinco años de vida en hijos de madres que realizaron AI durante el periodo de preconcepción y a lo largo del primer trimestre (36-39).

Mirghani y cols. (40) reportaron un incremento en la tasa de diabetes gestacional, inducción de trabajo de parto prematuro, requerimiento de cesáreas o mayor necesidad de cuidados hospitalarios neonatales. Sin embargo, otros trabajos han mostrado lo contrario: menor frecuencia de diabetes gestacional y disminución de la grasa abdominal, así como cambios beneficiosos en los niveles de C-HDL, insulina sérica, HbA1c y presión arterial en mujeres que participaron durante su embarazo en el Ramadán (41,42).

La evidencia más sólida y robusta es la de Glazier y cols. (43), que incluyó 31.374 embarazos, de los cuales 19.030 estuvieron expuestos a AI durante el Ramadán. No se encontraron afectación del peso al nacer (diferencia de medias = 0,03 kg; $p < 0,0001$) ni riesgo de parto pretérmino (OR = 0,99; 95 % IC: 0,72 a 1,37). Sin embargo, el peso de la placenta fue significativamente menor en las madres que ayunaron (diferencia de medias = -0,94 kg; $p < 0,0001$). El menor peso placentario se ha relacionado con disminución de la transferencia de nutrientes al feto y mayor frecuencia de desenlaces adversos en el producto.

Conclusión

La limitada evidencia ha evaluado mujeres gestantes durante el periodo del Ramadán. No se han reportado desenlaces adversos en relación con el movimiento fetal, el flujo arterial uterino, el estrés oxidativo y el peso corporal al nacer. Sin embargo, se

han hallado menor peso placentario y algunos desenlaces adversos en la vida extrauterina. Con la información existente, parece razonable desalentar la práctica del AI durante el embarazo. Sin embargo, es posible que ciertas subpoblaciones pudiesen beneficiarse. Sería necesario realizar estudios focalizados en estos subgrupos poblacionales.

ENVEJECIMIENTO

Las células responden al AI adaptándose al estrés con mayor expresión de defensas antioxidantes, reparación del ADN, control de la calidad de las proteínas, biogénesis y autofagia mitocondrial, así como regulación para disminuir la inflamación (7). Pero, los resultados obtenidos en modelos de laboratorio no son extrapolables al contexto clínico como mecanismo de longevidad en humanos.

Se ha sugerido que los programas de AI pudieran exacerbar la pérdida muscular en adultos mayores. Lowe y cols. (44) contrastaron el impacto del AI de 16 horas combinado con alimentación *ad libitum* vs. dieta convencional sobre la composición musculoesquelética en mujeres en etapa posmenopáusica. Encontraron reducciones significativas en la masa magra (-1,10 kg; $p < 0,001$) en el grupo intervenido con AI. Este deterioro, sin embargo, no se observó en el grupo control y la diferencia entre grupos también resultó significativa (-0,47 kg; $p = 0,009$).

La reducción de masa magra apendicular se asocia con deterioro del estado físico-nutricional y puede provocar debilidad, discapacidad y detrimento de la calidad de vida. Ello es especialmente relevante en adultos mayores proclives a sarcopenia. Otros estudios (45) no reportan afecciones en el funcionamiento muscular en adultos mayores siguiendo esquemas de AI ($n = 10$).

Conclusión

Los posibles beneficios observados en modelos animales que sugieren un efecto de antienviejimiento asociado al AI no han sido transferibles al contexto clínico. Persiste la preocupación por la potencial exacerbación de la sarcopenia en el adulto mayor.

COMPONENTES DEL ESTILO DE VIDA Y AYUNO INTERMITENTE

EJERCICIO FÍSICO

Con respecto al rendimiento físico en entrenamiento de fuerza, un ECA realizado en hombres ($n = 18$) evaluó un esquema de AI (20 horas, cuatro días a la semana) vs. dieta sin ayuno durante un mes. Ambos grupos mejoraron su rendimiento y fuerza en la parte superior e inferior del cuerpo (medido en máxima repetición en prensa). Sin embargo, el grupo con AI demostró mejorías en las pruebas de prensa horizontal y "hip sled" (46). Otro ECA realizado en mujeres (47) analizó los efectos del AI (-7,5 h/d) en

entrenamiento de fuerza. No se encontraron beneficios adicionales del AI contra un plan de alimentación en donde se controla la ingesta calórica-proteica.

Aird y cols. (48) documentaron que el 54 % de los estudios incluidos refieren que alimentarse antes del entrenamiento tiene un beneficio en el rendimiento en el ejercicio de resistencia (> 60 minutos). Esto se ve reforzado por Galloway y cols. (49), cuyo trabajo sugiere que el consumo de hidratos de carbono antes del entrenamiento disminuye el agotamiento durante el ejercicio de alta intensidad y corta duración, comparado con el entrenamiento hecho en ayuno.

Conclusión

El AI no produce mejoría en el rendimiento en deportes de larga duración al compararlo con el consumo de hidratos de carbono previo al evento. Tampoco se han encontrado beneficios en cuanto a hipertrofia o fuerza en deportes anaeróbicos.

MICROBIOTA INTESTINAL

El AI tiene un impacto en la composición y abundancia del microbioma intestinal, con un enriquecimiento particular de bacterias benéficas (50). Dentro de los estudios realizados en humanos (51), se han encontrado aumento en las especies *Akkermansia muciniphila* y *Bacteroides fragilis* en adultos sanos que practicaron AI durante el Ramadán. En concordancia con lo anterior, se observaron aumentos de las cepas de *Prevotellaceae* y *Bacteroidaceae* en adultos jóvenes sanos del sexo masculino ($n = 80$) expuestos a AI con restricción de tiempo (52).

Dichos hallazgos no han sido replicados al evaluar sujetos con obesidad. Gabel y cols. (53) evaluaron el efecto del AI por restricción de tiempo en adultos con obesidad, sin encontrar cambios significativos en ninguna de las cepas evaluadas.

Conclusión

El estudio del microbioma ha sido realizado por diversos métodos y evaluando diversas cepas. Adicionalmente, el AI está acompañado de macro y micronutrientes presentes en la dieta durante los periodos de alimentación, que también tienen influencia determinante sobre la microbiota. Otros factores poco controlados también pueden modular la composición microbiana. Ello dificulta establecer una relación causal entre los esquemas de AI y cambios en la microbiota intestinal.

IMPLICACIONES EN LA CONDUCTA ALIMENTARIA

Existe la inquietud en torno al AI como potencial desencadenante o exacerbante de trastornos de la conducta alimentaria

(TCA) (54). La literatura refiere mecanismos compensatorios tras la abstinencia prolongada de ingestión de alimentos que pudieran incrementar el riesgo de trastorno por atracón (55). Sin embargo, la constante restricción dietética por periodos extendidos podría fomentar comportamientos asociados a anorexia nervosa y bulimia (54).

Cuccolo y cols. (56) describieron la sintomatología, severidad y frecuencia de trastornos de la conducta alimentaria en 64 personas que seguían algún esquema de AI. En ellos, se encontraron comportamientos asociados a TCA superiores a poblaciones sin restricciones en la temporalidad de las ingestas, incluidos episodios por atracón (96,9 %), uso de laxantes como método purgativo (18,8 %) y vómitos autoinducidos (15,6 %). Algunos participantes siguiendo esquemas de AI cumplieron incluso con criterios establecidos por el DSM-5 para el diagnóstico de trastornos de la conducta alimentaria.

Conclusión

El empleo de esquemas de AI en personas con diagnóstico franco de cualquier TCA está contraindicado. En personas sin este diagnóstico, algunos mecanismos compensatorios tras la abstinencia prolongada y repetida de alimentos podrían incrementar el riesgo de trastorno por atracón y se podrían fomentar comportamientos asociados TCA.

DISCUSIÓN

LIMITACIONES EN LA EVIDENCIA ANALIZADA Y SEGURIDAD

La heterogeneidad en las intervenciones y en los comparadores hace que las ventajas y desventajas de cada esquema y de cada contexto clínico dificulten la generalización de las recomendaciones, siendo indispensable que las conclusiones generadas en esta revisión sean interpretadas en el contexto de las características de cada población y tipo de AI. Es necesario individualizar el escenario de cada estudio para aplicarlo a poblaciones similares en caso que se practique ayuno, y que este sea supervisado por personal de salud. Es importante identificar con claridad poblaciones de riesgo en las cuales no se debe alentar esta práctica, como es el caso de ancianos, mujeres gestantes, poblaciones con inseguridad alimentaria, personas que viven con diabetes tipo 1 o TCA, niños o pacientes sometidos a tratamientos oncológicos.

Es claro que existen vacíos de información en algunos de los rubros analizados en esta revisión, como también existen dificultades para evaluar y aislar el efecto del AI sobre la microbiota. Igualmente, se hace patente la insuficiencia de los diseños experimentales en humanos para estudiar la variable antienviejamiento. Esto hace necesario que se diseñen estudios evaluando desenlaces mejor definidos para estandarizar la práctica de AI con dichos propósitos.

CONCLUSIONES FINALES

Los esquemas de AI no suponen beneficios adicionales en la pérdida de peso frente a dietas convencionales. No se evidencian mejoras en el rendimiento deportivo de larga duración al compararlo con el consumo de hidratos de carbono previo al evento, ni beneficios en la hipertrofia o ejercicios de fuerza en deportes anaeróbicos. Sin embargo, el AI parece mejorar la biogénesis mitocondrial, lo que

incrementa la lipólisis. El ayuno de días alternos produce reducciones de insulina plasmática superiores a la restricción energética continua en quienes presentan insulinoresistencia. En definitiva, en personas con diagnóstico de cualquier TCA, personas que viven con diabetes tipo 1 y mujeres gestantes, el AI está contraindicado. La implementación y el monitoreo de cualquier esquema de AI deberán realizarse bajo estricto control médico-nutricional. Las conclusiones aparecen sintetizadas en la tabla IV.

Tabla IV. Conclusiones específicas de cada pregunta PICO

P	I	C	O	Conclusiones
1. Personas aparentemente sanas	Ayuno con restricción de tiempo	Dietas de restricción energética continua o <i>ad libitum</i>	Peso y composición corporal	Mayor reducción de peso atribuida a la pérdida de masa libre de grasa
	Ayuno en días alternos			No existen diferencias en la magnitud de pérdida de peso entre los esquemas convencionales y el AI
2. Personas que viven sin DM	Ayuno en días alternos	Dietas de restricción energética continua o <i>ad libitum</i>	Metabolismo glucémico	Reducción significativa únicamente en las concentraciones de insulina en adultos con sobrepeso u obesidad
	Ayuno con restricción de tiempo	Dietas de restricción energética continua o <i>ad libitum</i>	Metabolismo glucémico	Reducción en la glucosa en ayuno en AI; sin embargo, no se observa lo mismo sobre la insulina y el índice HOMA-IR Desenlace atribuible únicamente a sujetos que ya presentaban alteraciones metabólicas
2. Personas que viven con DM	Ayuno en días alternos	Dietas de restricción energética continua o <i>ad libitum</i>	Metabolismo glucémico	Reducción en la insulina sérica; sin embargo, no se observa diferencia en glucosa ni en la HbA1c
	Ayuno con restricción de tiempo	Dietas de restricción energética continua o <i>ad libitum</i>	Metabolismo glucémico	El AI no demostró beneficios, pero tampoco efectos negativos en el metabolismo glucémico
	Ayuno intermitente	NA	Interacción con fármacos hipoglucemiantes	El AI puede condicionar a hipoglucemias y se requiere un monitoreo constante de la glucosa, en especial, en ayuno prolongado Sin embargo, en personas que viven con DM1 generalmente está contraindicado
3. Personas aparentemente sanas	Ayuno en días alternos	Dietas de restricción energética continua o <i>ad libitum</i>	Metabolismo lipídico	No hay variaciones significativas en el metabolismo lipídico; aún se evalúan sujetos con sobrepeso u obesidad Sin embargo, al combinarlo con "dieta balanceada", se observó aumento del c-HDL, pero esto está asociado a la inclusión de una alimentación adecuada
3. Personas que viven con DM2	Ayuno con restricción de tiempo	Dietas de restricción energética continua o <i>ad libitum</i>	Metabolismo lipídico	El AI disminuyó los niveles séricos de los lípidos, a excepción del hidroxibutirato
4. Personas aparentemente sanas o con alguna patología	Ayuno en días alternos o restricción de tiempo	NA	Efectos adversos	Los efectos adversos mejoran después de las primeras semanas y son menos prevalentes en el AI por tiempo restringido, que limita la ingestión por periodos cortos sin alterar la calidad nutricional ni reducir la energía consumida en el balance diario

(Continúa en página siguiente)

Tabla IV (cont.). Conclusiones específicas de cada pregunta PICO

P	I	C	O	Conclusiones
5. Mujeres aparentemente sanas	Periodo de Ramadán	Dietas de restricción energética continua o <i>ad libitum</i>	Embarazo	No se reportan efectos adversos en relación a movimiento fetal, flujo arterial uterino, estrés oxidativo o peso corporal al nacer. Sin embargo, se observan menor peso placentario y algunos desenlaces adversos en la vida extrauterina del producto.
6. Adultos mayores	Ayuno intermitente	NA	Envejecimiento	El AI reduce significativamente la masa magra en mujeres posmenopáusicas. Además, el efecto anti-envejecimiento asociado al AI no ha sido transferible al contexto clínico.
7. Personas aparentemente sanas u obesidad	Ayuno intermitente	Dietas de restricción energética continua	Microbiota intestinal	No se puede establecer una relación causal entre los esquemas de AI y los cambios en la microbiota intestinal, debido a que la dieta durante los periodos de alimentación tiene influencia sobre la composición microbiana.
8. Personas aparentemente sanas	Ayuno intermitente	Dietas de restricción energética continua	Ejercicio físico	El AI no produce mejorías en el rendimiento en deportes de larga duración. Tampoco se ha encontrado evidencia de beneficios en hipertrofia o fuerza en deportes anaeróbicos.
8. Personas con TCA	Ayuno intermitente	NA	Implicaciones en la conducta alimentaria	Los esquemas de AI están contraindicados en personas con diagnóstico franco de cualquier TCA.

DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DM1: diabetes mellitus tipo 1; AI: ayuno intermitente; TCA: trastornos de la conducta alimentaria; NA: no aplicable. 1-8: preguntas PICO.

BIBLIOGRAFÍA

- Cioffi I, Evangelista A, Ponzio V, Ciccone G, Soldati L, Santarpia L, et al. Intermittent versus continuous energy restriction on weight loss and cardiometabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Transl Med* 2018;16(11):371. DOI: 10.1186/s12967-018-1748-4
- Jamshed H, Beyl RA, Della DL, Yang ES, Ravussin E, Peterson CM. Early time-restricted feeding improves 24-hour glucose levels and affects markers of the circadian clock, aging, and autophagy in humans. *Nutrients* 2019;11(6):1234. DOI: 10.3390/nu11061234
- Albero R, Sanz A, Playán J. Metabolismo en el ayuno. *Endocrinol Nutr* 2004;51(4):139-48. DOI: 10.1016/S1575-0922(04)74599-4
- Asencio Peralta C. Fisiología de la nutrición. McGraw-Hill; 2012.
- Cherif A, Roelands B, Meeusen R, Chamari K. Effects of intermittent fasting, caloric restriction, and Ramadan intermittent fasting on cognitive performance at rest and during exercise in adults. *Sports Med* 2016;46:35-47. DOI: 10.1007/s40279-015-0408-6
- Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee S, Mainous AG, et al. Flipping the metabolic switch: understanding and applying the health benefits of fasting. *Obesity* 2018;26:254-68. DOI: 10.1002/oby.22065
- De Cabo R, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *N Engl J Med* 2019;381(26):2541-51. DOI: 10.1056/NEJMr1905136
- Lima-Martínez MM, Betancourt L, Bermúdez A. Glucagón: ¿un simple espectador o un jugador clave en la fisiopatología de la diabetes? *Av Diabetol* 2011;27:160-7. DOI: 10.1016/j.avdiab.2011.09.002
- Dhillon WS. Appetite regulation: an overview. *Thyroid* 2007;17:433-45. DOI: 10.1089/thy.2007.0018
- Álvarez M, González L, Gil M, Fontans S, Romani M, Vigo E, et al. Las hormonas gastrointestinales en el control de la ingesta de alimentos. *Endocrinol Nutr* 2009;56:317-30. DOI: 10.1016/S1575-0922(09)71946-1
- Horne BD, Muhlestein JB, Anderson JL. Health effects of intermittent fasting: hormesis or harm? A systematic review. *Am J Clin Nutr* 2018;102(2):464-70. DOI: 10.3945/ajcn.115.109553
- Fernando HA, Zibellini J, Harris RA, Seimon RV, Sainsbury A. Effect of Ramadan fasting on weight and body composition in healthy non-athlete adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2019;1-24. DOI: 10.3390/nu11020478
- Moon S, Kang J, Hyun S, Kim SH, Chung HS, Kim YJ, et al. Beneficial effects of time-restricted eating on metabolic diseases: a systemic review and meta-analysis. *Nutrients* 2020;12(5):1267. DOI: 10.3390/nu12051267
- Pellegrini M, Cioffi I, Evangelista A, Ponzio V, Goitre I, Ciccone G, et al. Effects of time-restricted feeding on body weight and metabolism. A systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;21(1):17-33. DOI: 10.1007/s11154-019-09524-w
- Roman YM, Domínguez MC, Easow TM, Pasupuleti V, White M, Hernández AV. Effects of intermittent versus continuous dieting on weight and body composition in obese and overweight people: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes* 2019;43(10):2017-27. DOI: 10.1038/s41366-018-0204-0
- Harris L, Hamilton S, Azevedo L, Olajide J, De Brún C, et al. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults: a systematic review and meta-analysis. *JBISRIR-2016-003248*
- Dinu M, Pagliai G, Angelino D, Rosi A, Dall'Asta M, Bresciani L, et al. Effects of popular diets on anthropometric and cardiometabolic parameters: an umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials. *Adv Nutr* 2020;11(4):815-33. DOI: 10.1017/S0029665120006217
- Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, Frystyk J, Dillon B, Evans G, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int J Obes* 2011;35(5):714-27. DOI: 10.1038/ijo.2010.171

19. Hoddy KK, Bhutani S, Phillips SA, Varady KA. Effects of different degrees of insulin resistance on endothelial function in obese adults undergoing alternate day fasting. *Nutr Healthy Aging* 2016;4(1):63-71. DOI: 10.3233/NHA-1611
20. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK, et al. Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017;177(7):930-8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.0936
21. Gabel K, Kroeger CM, Trepanowski JF, Hoddy KK, Cienfuegos S, Kalam F, et al. Differential effects of alternate-day fasting versus daily calorie restriction on insulin resistance. *Obesity* 2019;27(9):1443-50. DOI: 10.1002/oby.22564
22. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. Effect of intermittent compared with continuous energy restricted diet on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *JAMA Netw Open* 2018;1(3). DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0756
23. Hutchison AT, Regmi P, Manoogian ENC, Fleischer JG, Wittert GA, Panda S, et al. Time-restricted feeding improves glucose tolerance in men at risk for type 2 diabetes: a randomized crossover trial. *Obesity* 2019;27(5):724-32. DOI: 10.1002/oby.22449
24. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell Metab* 2018;27(6):1212-21. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.04.010
25. Karatoprak C, Yolbas S, Cakirca M, Cinar A, Zorlu M, Kiskac M, et al. The effects of long term fasting in Ramadan on glucose regulation in type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(18):2512-6. Available from: www.europeanreview.org/article/5224
26. Grajower MM, Horne BD. Clinical management of intermittent fasting in patients with diabetes mellitus. *Nutrients* 2019;11(4):873. DOI: 10.3390/nu11040873
27. Al-Ozairi E, El Samad A, Al Kandari J, Aldibbiat AM. Intermittent fasting could be safely achieved in people with type 1 diabetes undergoing structured education and advanced glucose monitoring. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:849. DOI: 10.3389/fendo.2019.00849
28. Antoni R, Johnston KL, Collins AL, Robertson MD. Effects of intermittent fasting on glucose and lipid metabolism. *Proc Nutr Soc* 2017;76(3):361-8. DOI: 10.1017/S0029665116002986
29. Kunduraci YE, Ozbek H. Does the energy restriction intermittent fasting diet alleviate metabolic syndrome biomarkers? A randomized controlled trial. *Nutrients* 2020;12:3213. DOI: 10.3390/nu12103213
30. Nuttall FQ, Almokayyad RM, Gannon MC. Circulating lipids in men with type 2 diabetes following 3 days on a carbohydrate-free diet versus 3 days of fasting. *Physiol Rep* 2020;8(19):e14569. DOI: 10.14814/phy2.14569
31. Vieira AF, Costa RR, Macedo RCO, Coconcelli L, Krueel LFM. Effects of aerobic exercise performed in fasted v. fed state on fat and carbohydrate metabolism in adults: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2016;116(7):1153-64. DOI: 10.1017/S0007114516003160
32. 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 Metab* 2019;30(3):462-76. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.07.016
33. Dikensoy E, Balat O, Cebesoy B, Ozkur A, Cicek H, Can G. Effect of fasting during Ramadan on fetal development and maternal health. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:494-8. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2008.00814.x
34. Ozturk E, Balat O, Ugur M, Yazicioglu C, Pence S, Erez Ö, et al. Effect of Ramadan fasting on maternal oxidative stress during the second trimester: a preliminary study. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:729-33. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01419.x
35. Mirghani HM, Salem M, Weerasinghe SD. Effect of maternal fasting on uterine arterial blood flow. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33:151-4. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2007.00500.x
36. Kunto YS, Mandemakers JJ. The effects of prenatal exposure to Ramadan on stature during childhood and adolescence: evidence from the Indonesian Family Life Survey. *Econ Hum Biol* 2019;33:29-39. DOI: 10.1016/j.ehb.2018.12.001
37. Karimi SM, Basu A. The effect of prenatal exposure to Ramadan on children's height. *Econ Hum Biol* 2018;30:69-83. DOI: 10.1016/j.ehb.2018.05.001
38. Majid MF. The persistent effects of in utero nutrition shocks over the life cycle: evidence from Ramadan fasting. *J Dev Econ* 2015;117:48-57. DOI: 10.1016/j.jdeveco.2015.06.006
39. Stein AD. Invited commentary: Ramadan, pregnancy, nutrition, and epidemiology. *Am J Epidemiol* 2018;187:2095-7. DOI: 10.1093/aje/kwy089
40. Mirghani HM, Hamud OA. The effect of maternal diet restriction on pregnancy outcome. *Am J Perinatol* 2006;23:021-4. DOI: 10.1055/s-2005-923435
41. Safari K, Piro TJ, Ahmad HM. Perspectives and pregnancy outcomes of maternal Ramadan fasting in the second trimester of pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019;19:128. DOI: 10.1186/s12884-019-2275-x
42. Gur EB, Turan GA, Ince O, Karadeniz M, Tatar S, Kasap E, et al. Effect of Ramadan fasting on metabolic markers, dietary intake and abdominal fat distribution in pregnancy. *Hippokratia* 2015;19(4):298-303.
43. Glazier JD, Hayes D, Hussain S, D'Souza S, Whitcombe J, Heazell A, et al. The effect of Ramadan fasting during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18:1-11. DOI: 10.1186/s12884-018-2048-y
44. Lowe DA, Wu N, Rohdin-Bibby L, Holliston Moore A, Kelly N, En Liu Y, et al. Effects of time-restricted eating on weight loss and other metabolic parameters in women and men with overweight and obesity: the TREAT randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020;180(11):1491-9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.4153
45. Anton SD, Lee SA, Donahoo WT, McLaren C, Manini T, Leeuwenburgh C, et al. The effects of time restricted feeding on overweight, older adults: a pilot study. *Nutrients* 2019;11:1500. DOI: 10.3390/nu11071500
46. Tinsley GM, Forsse JS, Butler NK, Paoli A, Bane AA, La Bounty PN, et al. Time-restricted feeding in young men performing resistance training: a randomized controlled trial. *Eur J Sport Sci* 2017;17(2):200-7. DOI: 10.1080/17461391.2016.1223173
47. Tinsley GM, Moore ML, Graybeal AJ, Paoli A, Kim Y, Gonzales JU, et al. Time-restricted feeding plus resistance training in active females: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2019;110:628-40. DOI: 10.1093/ajcn/nqz126
48. Aird TP, Davies RW, Carson BP. Effects of fasted vs fed-state exercise on performance and post-exercise metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports* 2018;28:1476-93. DOI: 10.1111/sms.13054
49. Galloway SDR, Lott MJE, Toulouse LC. Preexercise carbohydrate feeding and high-intensity exercise capacity: effects of timing of intake and carbohydrate concentration. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2014;24(3):258-66. DOI: 10.1123/ijsem.2013-0119
50. 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. *Cell Metab* 2018;27(6):1222-35. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.05.006
51. Özkul C, Yalınay M, Karakan T. Islamic fasting leads to an increased abundance of Akkermansia muciniphila and Bacteroides fragilis group: a preliminary study on intermittent fasting. *Turk J Gastroenterol* 2019;30:1030-5. DOI: 10.5152/tjg.2019.19185
52. Zeb L, Wu X, Chen L, Fatima S, Haq IU, Chen A, et al. Effect of time-restricted feeding on metabolic risk and circadian rhythm associated with gut microbiome in healthy males. *Br J Nutr* 2020;123:1216-26. DOI: 10.1017/S0007114519003428
53. Gabel K, Marcell J, Cares K, Kalam F, Cienfuegos S, Ezepeleta M, et al. Effect of time restricted feeding on the gut microbiome in adults with obesity: a pilot study. *Nutr Health* 2020;26:79-85. DOI: 10.1177/0260106020910907
54. Stice E, Davis K, Miller NP, Marti CN. Fasting increases risk for onset of binge eating and bulimic pathology: a 5-year prospective study. *J Abnorm Psychol* 2008;117:941-6. DOI: 10.1037/a0013644
55. De Young KP, Lavender JM, Crosby RD, Wonderlich SA, Engel SG, Mitchell JE, et al. Bidirectional associations between binge eating and restriction in anorexia nervosa. An ecological momentary assessment study. *Appetite* 2014;83:69-74. DOI: 10.1016/j.appet.2014.08.014
56. Cuccolo K, Kramer R, Petros T, Thoenes M. Intermittent fasting implementation and association with eating disorder symptomatology. *Eating Disorders* 2021;30:1-21. DOI: 10.1080/10640266.2021.1922145
57. Von Oetinger A, Trujillo LM. Beneficios metabólicos de realizar ejercicio en estado de ayuno. *Rev Chil Nutr* 2015;42:145-8. DOI: 10.4067/S0717-75182015000200005
58. Nencioni A, Caffa I, Cortellino S, Longo VD. Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. *Nat Rev Cancer* 2018;18:707-19. DOI: 10.1038/s41568-018-0061-0