



Facultad de **Medicina**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Dietas de ayuno en pacientes oncológicos

Fasting diets in oncology patients

Autor/a: María Escosura Fernández

Director/es: Ana Palanca Cuñado, Coral Montalbán Carrasco

Santander, 5 de junio 2024

ÍNDICE

1. Resumen	1
2. Objetivos	2
3. Metodología	3
4. Introducción	4
5. Definición, tipos de dietas de ayuno y efectos adversos	5
5.1 Dietas que imitan el ayuno	8
6. Mecanismos fisiológicos	9
6.1 Respuesta sistémica al ayuno.	9
6.2 Respuesta celular al ayuno.	10
6.3 Efectos generales sobre la salud	11
7. Efecto Warburg	13
8. Vías de señalización asociadas al ayuno y cáncer	15
9. Autofagia: sistema de reciclaje celular	18
10. Resistencia diferencial al estrés	20
11. Estudios clínicos oncológicos sobre dietas de ayuno	20
11.1 Ayuno, alimentación y cáncer de mama.....	21
11.2 Ayuno, alimentación y cáncer de próstata	23
11.3 Ayuno, alimentación y cáncer de pulmón	25
11.4 Ayuno, alimentación y cáncer colorrectal	27
11.5 Ayuno, alimentación y tumores ginecológicos	29
11.6 Ayuno, alimentación y tumores hematológicos	29
11.7 Ayuno, alimentación y tumores del sistema nervioso	30
11.8 Ayuno, alimentación y tumores cutáneos	30
12. Limitaciones en la investigación actual	33
12.1 Cribado y evaluación de la desnutrición	33
12.2 Nutrición en la cirugía oncológica.....	36
12.3 Ejercicio físico y actividad de mantenimiento muscular.....	37
12.4 Impacto psicológico de las intervención dietética.....	38
13. Conclusiones	39
14. Agradecimientos	41
15. Bibliografía	42

1. Resumen

La creciente evidencia preclínica en el campo de la oncología muestra que el ayuno protege de la toxicidad al tiempo que mejora la eficacia de una variedad de agentes quimioterapéuticos. Las nuevas estrategias se centran en analizar el metabolismo del ambiente tumoral, conocido como efecto Warburg, donde existe una preferencia de las células cancerosas por la glucólisis como fuente de energía. Las dietas de ayuno a través de la disminución de los factores de crecimiento interactúan con importantes rutas metabólicas: mTOR, AMPK y sirtrulinas, consecuentemente generando la activación de la autofagia. Asimismo, surge el concepto de resistencia diferencial al estrés de las células sanas, mientras que las células tumorales se vuelven aún más sensibles a los tratamientos oncológicos tradicionales.

Los datos *in vitro* e *in vivo* muestran que estas intervenciones dietéticas son seguras y eficaces, creando la necesidad de realizar más ensayos clínicos aleatorizados en humanos y obtener así resultados concluyentes para su posterior aplicación clínica. Esta revisión se centra en los antecedentes moleculares, el conocimiento actual y los ensayos clínicos que evalúan los efectos del ayuno en el tratamiento del cáncer. Además, se enumeran las limitaciones y áreas de mejora en la investigación actual.

Palabras clave: Ayuno, cáncer, quimioterapia, efecto Warburg, resistencia diferencial al estrés.

Abstract

The growing preclinical evidence in the oncology field shows that fasting protects from toxicity while enhancing the efficacy of a variety of chemotherapeutic agents. New strategies focus on analysing the metabolism of the tumor environment, called the Warburg effect, where cancer cells prefer glycolysis as their main energy source. Fasting diets, by decreasing levels grown factors, interact with important metabolic pathways: mTOR, AMPK, and sirtuins, consequently, autophagy is activated. In response to nutrient limitation, the concept of differential stress resistance of healthy cells emerges, while tumor cells become even more sensitive to traditional oncological treatments.

In vitro and animal data show that these dietary interventions are safe and effective, creating the need for more randomized clinical trials in humans to obtain conclusive results for subsequent clinical application. This review focuses on the molecular background, current knowledge, and clinical trials evaluating the effects of fasting in cancer treatment. It also lists the limitations and areas for improvement in current research.

Keywords: Fasting, cancer, chemotherapy, Warburg effect, differential stress resistance.

2.Objetivos

El cáncer constituye la segunda causa de mortalidad a nivel global. Los tratamientos predominantes incluyen la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía, aunque su efectividad puede ser limitada y están asociados a numerosos efectos adversos. Esta situación ha motivado la búsqueda de alternativas terapéuticas que ofrezcan mayor efectividad y seguridad.

La principal finalidad de este trabajo es analizar el impacto de las dietas de ayuno como adyuvante a las terapias convencionales, en particular de la quimioterapia. Para lograr esto, hemos llevado a cabo una revisión exhaustiva de la literatura sobre el funcionamiento del metabolismo molecular de las células cancerígenas, con el propósito de entender el papel de las restricciones nutricionales en su capacidad proliferativa y resistencia farmacológica.

Los objetivos se sintetizan en los puntos enumerados a continuación:

- Definir el concepto de ayuno y enumerar las dietas más empleadas en la práctica clínica. Determinar su mecanismo fisiológico a nivel celular y sistémico, el impacto general sobre la salud y las patologías más prevalentes, y sus efectos adversos.
- Conocer las alteraciones metabólicas que caracterizan el microambiente tumoral, concretamente el efecto Warburg, las vías de señalización asociadas a la restricción alimentaria y su relación con el sistema de autofagia celular.
- Describir el concepto de resistencia diferencial al estrés, con el propósito de relacionar el ayuno con la limitación de la toxicidad asociada a la quimioterapia.
- Sintetizar los estudios realizados en los últimos años sobre los tumores más frecuentes, así como extraer una conclusión de los resultados observados en cuanto a su efectividad y seguridad.
- Analizar las limitaciones de las intervenciones dietéticas en relación con el paciente oncológico.

Por consiguiente, comenzaré con una primera parte introductoria definiendo el comportamiento molecular que sustentará la acción terapéutica de las dietas de ayuno, para concluir enumerando los ensayos publicados y en desarrollo de los últimos años.

3. Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática de artículos científicos consultando la base de datos PubMed, Google académico y libros de texto de biología celular e histología. Aquellos artículos de interés no disponibles en formato abierto o accesibles desde el servicio de biblioteca de la UC fueron obtenidos por las directoras del presente trabajo.

La estrategia de búsqueda consistió en usar palabras clave como: *“fasting, cancer, chemotherapy, Warburg effect, autophagy, differential stress resistance”* para luego ir seleccionando la búsqueda hacia artículos más específicos a mi tema y por tanto más relevantes de forma que, finalmente, he seleccionado un total de 65 artículos.

Asimismo, las búsquedas iniciales han sido filtradas por publicaciones en los últimos 10 años, y de los artículos escogidos he revisado la bibliografía, por si hubiera algún artículo que, bajo mi punto de vista, pudiera ser útil y no apareciese en los resultados de las búsquedas realizadas con las palabras clave introducidas o porque fueran más antiguos.

En esta línea, los artículos anteriores a este rango que han sido incluidos son aún hoy citados por su gran relevancia en el campo oncológico, mientras que otros, han sido descartados por no guardar relación con el tema en cuestión.

4.Introducción

El cáncer se define como una entidad patológica caracterizada por la proliferación descontrolada y anormal de un grupo de células. Es una enfermedad multifactorial con una etiología compleja resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales, cuya incidencia continúa incrementándose, siendo una significativa carga para el sistema sanitario.

Los tratamientos convencionales han evolucionado con notables avances en la comprensión molecular de la enfermedad. Las modalidades incluyen cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapias dirigidas. Sin embargo, a pesar de estos progresos, la complejidad del cáncer y su capacidad de evadir el sistema inmunológico requiere ampliar el arsenal terapéutico.

La visión actual reconoce que esta desregulación genética no opera de manera aislada, sino que interactúa intrincadamente con el metabolismo celular. Las células cancerosas exhiben un metabolismo alterado conocido como efecto Warburg que facilita una replicación acelerada y proporciona una ventaja adaptativa que se ajusta a sus altos requerimientos energéticos (*Heiden et al. 2017*).

En este contexto se redefine la percepción tradicional, reconociendo el cáncer como una enfermedad metabólica y surge la investigación sobre las intervenciones dietéticas. Específicamente, nos centramos en el impacto del ayuno sobre el microambiente tumoral. Se presenta como una oportunidad prometedora para complementar las terapias convencionales y mejorar la eficacia global del tratamiento. No obstante, si bien ha suscitado un interés creciente, no está exento de limitaciones como:

- Heterogeneidad tumoral: La elevada diversidad histológica dificulta la generalización de los resultados y su aplicación uniforme.
- Interacciones con los tratamientos: La interacción del ayuno con la quimioterapia y radioterapia, plantea interrogantes sobre su seguridad. En el caso de la cirugía, se requiere un aporte nutricional constante para minimizar el riesgo de efectos secundarios y conseguir una recuperación precoz necesaria para enfrentar la agresividad terapéutica.
- Necesidad de individualización: La edad, el tipo de tumor, el estadio de la enfermedad y las condiciones médicas concomitantes, requieren una atención personalizada. No existen pautas claras para la caracterización del paciente el cual se beneficiaría de los regímenes de ayuno.

La integración de esta novedosa e incluso paradójica intervención, debe ser realizada de manera prudente, considerando meticulosamente las características individuales de cada paciente y manteniendo un enfoque multidisciplinario que involucre a diversos profesionales de la salud (*Brandhorst et al. 2016*).

5. Definición, tipos de dietas de ayuno y efectos adversos

El ayuno es el acto de abstención voluntaria o involuntaria de alimento, y dependiendo del caso, también de líquidos, durante un tiempo determinado. El cuerpo experimenta importantes cambios fisiológicos y ha sido objeto de estudio para explorar sus potenciales beneficios en la pérdida de peso, la salud metabólica y la longevidad.

Una de las premisas más relevantes es conseguir que el nivel de glucosa en sangre disminuya gradualmente, de esta forma el cuerpo pasa a utilizar como fuente principal de energía las reservas de grasa almacenadas y genera los cuerpos cetónicos, lo que permite mantener un suministro adecuado para el funcionamiento del organismo. Este proceso es fundamental para la supervivencia durante períodos de ayuno prolongado y es una adaptación evolutiva clave que ha permitido a los humanos enfrentar períodos de escasez de alimentos a lo largo de la historia. Este fenómeno, observado sobre las células sanas de nuestro organismo no es reproducible en las células cancerígenas, ya que éstas poseen mucha dificultad en adaptarse a este cambio, y es esta debilidad molecular es la diana terapéutica en la que se basan las dietas de ayuno (*De Cabo et al. 2019*).

Para definir las dietas de ayuno se tendrá en cuenta la intensidad de la restricción alimentaria, la frecuencia y la duración de los periodos de ayuno. La combinación de estas variables dificulta la comparación de los hallazgos obtenidos en los estudios y extraer conclusiones genéricas cuando el protocolo de ayuno ha sido diferente.

Las dietas de ayuno más estudiadas incluyen:

- I. Ayuno en días alternos (ADA): Consiste en alternar un día de ayuno con un día de alimentación. En el día de ayuno no se consumen calorías o se permite un máximo del 25% de las calorías diarias requeridas, y en los días de alimentación esta puede ser *ad libitum* o con ingesta controlada. Los efectos cardioprotectores del ADA probablemente estén asociados con una reducción del tejido adiposo visceral, un aumento de la concentración de adiponectina y una disminución de la leptina y lipoproteínas de baja densidad. Los individuos después de este período observaron un incremento del hambre durante el día, pero también una mayor saciedad después de cada comida (*Patterson et al. 2017*).
- II. Alimentación con restricción de tiempo (ART): La alimentación se restringe a un período llamado “ventana de alimentación”. Existen cuatro variantes 12/12, 16/8, 18/6 y 20/4 (horas de ayuno/horas de ventana nutricional). El protocolo puede variar según las preferencias individuales y no implica restricción calórica, pudiendo ser la ingesta *ad libitum*. La variante más empleada es la llamada “alimentación temprana”, con una ventana de ingesta de 8 horas, que implica

comer temprano en el día alineado con los ritmos circadianos. La dieta ART es de especial interés entre las personas físicamente activas debido a su efecto en la reducción de peso manteniendo la masa muscular (Moro et al. 2016).

- III. Ayuno de 24 horas: Consiste en períodos de ayuno de 24 horas dos o tres veces por semana, en días consecutivos o no consecutivos, con una ingesta sin restricciones los otros 4-5 días. Hay dos sistemas posibles, 5:2 o 4:3 (días de alimentación: días de ayuno). En la literatura se describe que durante los períodos de ayuno la restricción energética será del 75% de las calorías requeridas con un consumo aproximado de 400-600kcal/día (Carvajal et al. 2023).

Día de la semana	Protocolo ADA <i>Alternar un día de ayuno con un día de alimentación</i>	Protocolo ART <i>Ejemplo 16h de ayuno/8h de ventana nutricional</i>	Ayuno de 24 horas <i>Sistema 5:2, 5 días de alimentación, 2 ayuno</i>
Lunes	Alimentación	16h/8h	Alimentación
Martes	Ayuno	16h/8h	Alimentación
Miércoles	Alimentación	16h/8h	Ayuno
Jueves	Ayuno	16h/8h	Alimentación
Viernes	Alimentación	16h/8h	Alimentación
Sábado	Ayuno	16h/8h	Ayuno
Domingo	Alimentación	16h/8h	Alimentación

Figura 1. Comparación de los protocolos de ayuno intermitente. Modificada de Malinowski et al. 2019.

Asimismo, cabe resaltar la existencia de otras dietas que no se consideran de ayuno pero que poseen una importante respuesta metabólica y podrían actuar de manera sinérgica con las enumeradas anteriormente.

- I. Dieta de restricción calórica: Implica reducir la ingesta calórica diaria en un porcentaje específico, generalmente entre un 20-40%. Esta estrategia se centra en consumir alimentos altamente nutritivos con el objetivo de asegurar que las necesidades sigan cumpliéndose, manteniendo la frecuencia de las comidas (Fontana et al. 2015). A diferencia de la restricción calórica, el ayuno desencadena la liberación de glucógeno de las reservas hepáticas. Una vez que se agotan estas reservas, los aminoácidos y los ácidos grasos logran generar glucosa y cuerpos cetónicos (O'Flanagan et al. 2017).
- II. Dieta cetogénica: Implica reducir drásticamente la ingesta de carbohidratos se deben ingerir menos de 50gr al día, generalmente entre 20-30gr para mantener la cetosis. Esto lleva al cuerpo a un estado donde la principal fuente de energía es la quema de grasas (Paoli et al. 2015).

No obstante, es necesario vigilar la calidad de la composición de la dieta en las ventanas de alimentación para prevenir desequilibrios por exceso o por defecto. Los nutraceuticos contienen una variedad de sustancias beneficiosas para el organismo, entre estos compuestos, destacan los polifenoles, los carotenoides, el resveratrol, los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), la curcumina y el zinc. La inclusión de cantidades significativas de este tipo de nutrientes en la dieta puede influir en los resultados de los estudios. A continuación, se exponen sus principales beneficios.

Los polifenoles se encuentran en una amplia gama de alimentos, como por ejemplo las hojas de morera y el té negro, y pueden contribuir a la reducción del perfil lipídico. Por otro lado, los carotenoides presentes en alimentos como ciertas frutas y verduras poseen un potencial efecto antioxidante y antiinflamatorio. El resveratrol es un compuesto que aparece en alimentos como las uvas, los arándanos, los cacahuetes y los pistachos, que ha demostrado propiedades antioxidantes y cardioprotectoras. Además, se ha asociado su consumo con una disminución en los parámetros lipídicos y la inhibición del desarrollo de hipercolesterolemia. Los PUFA, especialmente los ácidos grasos omega-3 como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) presentes en el aceite de pescado, actúan mejorando la función endotelial y reduciendo los niveles de triglicéridos. En esta línea, la curcumina logra inhibir la acumulación de células espumosas y promueve la actividad de enzimas antioxidantes, mientras que el zinc ayuda a prevenir la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (*Scognamiglio et al. 2019*).

En resumen, la inclusión consciente de estos nutraceuticos en la dieta puede ser una estrategia efectiva para mantener la salud cardiovascular y reducir la aparición del síndrome metabólico. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para comprender completamente los mecanismos subyacentes y optimizar su uso clínico.

Las dietas de ayuno no están exentas de efectos adversos. Los períodos de restricción calórica a corto plazo se acompañan de cansancio crónico, cefalea, sensación de frío, estreñimiento, halitosis, falta de concentración, disforia e hiperfagia intensa, que mejoran después de las primeras semanas, ya que el cuerpo necesita tiempo para habituarse al empelo de cetonas (*Espinosa et al. 2023*).

Igualmente, estas dietas no se recomiendan a pacientes diabéticos sin una exhaustiva supervisión médica puesto que pueden debutar con hipoglucemias reactivas, más aún con el uso concomitante de fármacos antidiabéticos. En los ancianos, las fluctuaciones en la concentración de glucosa generan sensación de mareo e inestabilidad corporal, consecuentemente provoca un mayor número de caídas y posibles fracturas coincidiendo con una mayor prevalencia de osteoporosis. Además, la restricción excesiva de calorías genera una desregulación del control hormonal, dichas alteraciones pueden causar trastornos del ciclo menstrual en las mujeres y niveles reducidos de

testosterona en los hombres. Asimismo, el ayuno intermitente no debe ser utilizado en niños y mujeres embarazadas (*Malinowski et al. 2019*).

Es relevante evaluar el riesgo de desnutrición, especialmente cuando se practica el ayuno con frecuencia y durante largos periodos, o cuando existe una patología o condición particular en el paciente (*Espinosa et al. 2023*). Un estudio reveló que los participantes sometidos a un régimen de ayuno por días alternos (ADA) no compensaban la ingesta nutricional en los días establecidos para dieta *ad libitum*. Los autores sugieren que incluso en los periodos de alimentación, los practicantes están bajo un escenario limitado en nutrientes y energía, a diferencia del ayuno por tiempo restringido (ART), ya que este limita la ingestión de alimentos a los periodos ventana, sin necesariamente alterar la calidad nutrimental o reducir la energía consumida en el balance diario. Ello implicaría que habrá que supervisar con más detenimiento los riesgos de desnutrición en los esquemas de ayuno de días alternos (*Cioffi et al. 2018*).

5.1 Dietas que imitan el ayuno

Para algunos pacientes realizar un régimen de ayuno estricto puede resultar complicado y dificultar la adherencia terapéutica. Una opción disponible y más accesible, es la dieta que imita el ayuno. Esta se lleva a cabo de manera periódica, es de corta duración y se basa en la restricción del 30-50% del consumo de calorías habituales. Concretamente se define por un bajo consumo de azúcares y proteínas, pero alta en grasas no saturadas. Es menos restrictiva que el ayuno y proporciona los macronutrientes necesarios para que el organismo funcione y active los mecanismos de sensibilización y resistencia diferencial al estrés. La duración recomendada es de cinco días consecutivos al mes, dentro del periodo de la administración de la quimioterapia. Entre los beneficios observados están la reducción del peso corporal, de la presión sistólica, de factores que promueven el envejecimiento, el daño cardiovascular y reducción de niveles de IGF-1 (insulin-like growth factor 1), que tiene una estrecha relación con el crecimiento de las células tumorales (*de Groot et al. 2019*).

A todo ello cabría añadir que el ayuno estricto acompañado únicamente con agua es difícil de practicar y resultaba costoso encontrar individuos dispuestos a someterse a las pruebas clínicas, planteando serias dudas sobre el empleo seguro de esta técnica en pacientes oncológicos. Por lo tanto, se desarrolla la dieta que imita el ayuno con el fin de igualar, cuando no superar, los efectos antitumorales del ayuno solo con agua. Es importante recalcar que la dieta que imita el ayuno es una estrategia que aún se encuentra en investigación y no ha sido aprobada por la FDA (Food and Drug Administration), sin embargo, este régimen alimentario puede jugar un papel importante como tratamiento no farmacológico para el cáncer en adyuvancia a la quimioterapia (*Palomino-Pérez et al. 2022*).

6. Mecanismos fisiológicos

6.1 Respuesta sistémica al ayuno.

La respuesta al ayuno está controlada en su mayoría por los niveles circulantes de glucosa, insulina, glucagón, GH (hormona del crecimiento), IGF-1, glucocorticoides y adrenalina. El estado postabsortivo se inicia aproximadamente pasadas 4 horas de la ingesta. Durante la fase inicial de postabsorción; 6-24 horas, los niveles de insulina comienzan a disminuir al tiempo que los niveles de glucagón aumentan, lo que promueve la degradación de las reservas de glucógeno hepático y la consiguiente liberación de glucosa al organismo. El glucagón y los niveles bajos de insulina también estimulan la degradación de los triglicéridos, almacenados principalmente en el tejido adiposo, en forma de glicerol y ácidos grasos libres.

En el estado de ayuno, la mayoría de los tejidos utilizan ácidos grasos para obtener energía, mientras que el cerebro depende de la glucosa y de los cuerpos cetónicos producidos por los hepatocitos. Las cetonas se convierten en la principal fuente de energía de las células, esta transición se llama conmutación metabólica intermitente (IMS) o conmutación de glucosa-cetona (G a K). El cambio inverso, es decir, cetona-glucosa (K a G), ocurre después de la interrupción del ayuno y la ingesta de comida (*Malinowski et al. 2019*). Junto con el glicerol y los aminoácidos derivados de las grasas, los cuerpos cetónicos proporcionan la gluconeogénesis, que mantiene en rango los niveles de glucosa. El ayuno induce el aumento de hormonas contrarreguladoras como cortisol, glucagón y noradrenalina que contribuyen a mantener la glucemia y estimulan la lipólisis. Los adipocitos liberan ácidos grasos al torrente sanguíneo, donde son transportados a diferentes tejidos del cuerpo y metabolizados a través de la beta-oxidación. Durante este proceso, los ácidos grasos se descomponen en moléculas más pequeñas y se convierten en una forma de energía utilizable.

A medida que se incrementa la oxidación de ácidos grasos, el hígado también comienza a producir cuerpos cetónicos, como acetona, acetoacetato y beta-hidroxibutirato, a partir de los ácidos grasos liberados. Estos cuerpos cetónicos se utilizan como fuente alternativa de energía, especialmente por los tejidos que no pueden usar directamente los ácidos grasos, como por ejemplo el cerebro. La alimentación regula la secreción de GH, precozmente tras el ayuno se elevan sus niveles plasmáticos para aumentar la gluconeogénesis, la lipólisis y disminuir la captación periférica de glucosa. Sin embargo, se reducen los niveles de IGF-1 circulantes. Finalmente, disminuyen los niveles de leptina, hormona producida por los adipocitos que inhibe el hambre, al tiempo que aumenta los niveles de adiponectina, que estimula la oxidación de los ácidos grasos.

En resumen, las características distintivas de la respuesta sistémica de los mamíferos al ayuno son niveles bajos de glucosa e insulina frente a niveles altos de glucagón, cuerpos cetónicos y adiponectina, así como disminución de IGF-1 y leptina (*Albero et al. 2004*).

Señales bioquímicas y hormonales	Disminución de la glucemia	Niveles de glucosa por debajo de 75 mg/dl. Aumentan las hormonas contrarreguladoras. Disminuyen la leptina y la insulina. Activación de la glucogenólisis, proteólisis, lipólisis, gluconeogénesis y cetogénesis.
	Disminución de la insulinemia	Niveles de glucosa entre 70-75mg/dl. Disminuye la insulina. Los niveles elevados de cortisol y noradrenalina promueven la proteólisis.
	Aumento de las hormonas contrarreguladoras	Los glucocorticoides y la adrenalina regulan los niveles de glucosa. Esto aumenta de manera temporal los niveles de GH, para incrementar la gluconeogénesis y la lipólisis, disminuyendo la captación periférica de glucosa.
	Disminución de la leptinemia	Aumentan los niveles de adiponectina que incrementa la oxidación de ácidos grasos.
Procesos metabólicos	Glucogenólisis y gluconeogénesis	El glucagón activa la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepática.
	Cetogénesis	La beta-oxidación produce acetil-CoA que deriva en la formación de cuerpos cetónicos. Posteriormente se metabolizan para ingresar al ciclo de Krebs y generar ATP.
Productos energéticos	Ácidos grasos libres (AGL)	Ingresa a la circulación y son transportados a los hepatocitos. El hígado produce cuerpos cetónicos. A partir de su oxidación obtenemos energía.
	Glucosa	A partir de las 12-36h de ayuno. La producción de glucosa a partir de la glucogenólisis se reduce. El organismo utiliza AGL y cuerpos cetónicos como sustrato energético.
	Cuerpos cetónicos	A partir de las 8-12h de ayuno, valores máximos a las 24h. Principal fuente de energía de cerebro y músculos.

Figura 2. Resumen de cambios y mecanismos específicos del ayuno. Modificada de Carvajal et al. 2023.

6.2 Respuesta celular al ayuno.

La respuesta de las células sanas al ayuno es un herramienta que se ha ido conservando evolutivamente, incluso aportándoles cierto grado de protección.

La cascada de señalización IGF-1 es una vía clave en esta situación. Una nutrición normal confiere una elevación de los niveles de IGF-1 a través del consumo de proteínas y el aumento de los niveles de aminoácidos. Consecuentemente, se estimula la actividad de AKT y mTOR, impulsando la síntesis de macromoléculas. Por el contrario, con el ayuno, los niveles de IGF-1 disminuyen, así como todo la ruta de señalización posterior. Lo que se traduce en una reducción de la inhibición mediada por AKT sobre los factores de transcripción FOXO de los mamíferos al tiempo que se consigue la activación de enzimas como la hemooxigenasa 1 (HO1), la superóxido dismutasa (SOD) y catalasa que poseen actividades antioxidantes y efectos protectores sobre la células.

Varios tumores albergan mutaciones que favorecen la hiperactivación de estas rutas metabólicas, lo que permite el crecimiento, la supervivencia y la proliferación de las células tumorales. Las terapias dirigidas, al igual que el ayuno, pueden dar como resultado una regulación negativa, con una reducción en la activación de AKT y mTOR, lo que resulta en inducción de autofagia y muerte celular (*Albero et al. 2004*).

6.3 Efectos generales sobre la salud

Es incuestionable el interés de la comunidad científica sobre la posibilidad de aplicar las diferentes modalidades de dietas de ayuno en diferentes escenarios clínicos. En los últimos años han proliferado los estudios en los que el ayuno confiere una variedad de beneficios cardiometabólicos en humanos, sobre la pérdida de peso, mejoría de la homeostasis de la glucosa y del perfil lipídico y cambios favorables en la presión arterial. Existe sin embargo una gran heterogeneidad en los grupos estudiados, con tamaños muestrales bajos y ensayos de corta duración, por lo que muchos de los hallazgos nos son extrapolables a la población general.

Se propone que los beneficios obtenidos tendrían su base en la flexibilidad metabólica, que podría explicarse como el cambio de la utilización de glucosa hacia una utilización preferentemente de cuerpos cetónicos provenientes de la oxidación de ácidos grasos (G a K). A continuación, se exponen los resultados de las últimas publicaciones que exploran los beneficios a nivel de salud en distintos ámbitos.

- Impacto en la obesidad y metabolismo lipídico.

Un estudio financiado por el “National Key Research and Development Project” (*Liu et al. 2022*) compara la alimentación con tiempo restringido (ART) más restricción calórica con restricción calórica únicamente, en personas con obesidad durante un periodo de 12 meses. Los cambios en el peso no fueron significativamente diferentes en la evaluación durante el periodo de estudio. Los resultados de los análisis de circunferencia de cintura, IMC, grasa corporal, masa magra, presión arterial y factores de riesgo metabólico fueron similares en ambos grupos estudiados. Además, no hubo diferencias sustanciales entre los grupos en el número de eventos adversos. Entre los pacientes con obesidad, el régimen de alimentación con restricción de tiempo no fue más beneficioso con respecto a la reducción del peso corporal, la grasa corporal o los factores de riesgo metabólicos que la restricción calórica diaria. Estos resultados indican que la restricción de la ingesta calórica explicaría la mayoría de los efectos beneficiosos observados.

Según otros estudios realizados (*Bhutani et al. 2013*), el uso de ayuno en días alternos (ADA) mostró una reducción del peso corporal y masa grasa visceral. Además, disminuyeron los niveles de triglicéridos, colesterol total, colesterol de baja densidad y el tamaño de estas moléculas. Los cambios en estos parámetros limitan el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria.

- Impacto en los marcadores de inflamación.

En la misma línea, las dietas de ayuno contribuyen en la reducción de los factores proinflamatorios, como la homocisteína, la interleucina 6 o la proteína C reactiva que contribuyen al desarrollo de la placa aterosclerótica. La adiponectina es una proteína plasmática cuya concentración disminuye en el curso de la aterosclerosis, la resistencia a la insulina, la diabetes y la enfermedad coronaria. Existe una correlación inversa entre los niveles plasmáticos de adiponectina y el peso corporal, el ayuno intermitente favorece la secreción de adiponectina de los adipocitos (*Malinowski et al. 2019*).

- Impacto en la tensión arterial.

Igualmente, tiene un efecto beneficioso para reducir la presión arterial. La eficacia de la dieta se ha visto reflejada en estudios realizados en la clínica Buchinger Wilhelmi en Alemania (*Wilhelmi de Toledo et al. 2019*) donde se objetivó la reducción de la presión arterial sistólica y diastólica. También causa un aumento en el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), lo que resulta en una disminución de la presión arterial al activar el sistema parasimpático. Al mismo tiempo, el BDNF hace que el nervio vago libere acetilcolina, reduciendo la frecuencia de las contracciones cardíacas, disminuyendo la probabilidad de desarrollar hipertrofia cardíaca.

Sin embargo, los beneficios para la salud cardiovascular no duran más que el período de la dieta, una vez finalizado, los valores de presión arterial vuelven a sus valores iniciales.

- Impacto en la diabetes mellitus y resistencia a la insulina.

En cuanto al metabolismo de la glucosa, los efectos particularmente positivos de las dietas de ayuno se observaron en pacientes con diabetes tipo 2. La diabetes inducida por la obesidad se caracteriza por hiperglucemia, resistencia a la insulina e insuficiencia progresiva de las células beta. En el Ensayo Clínico de Remisión de Diabetes (*Leslie et al. 2016*) los participantes bajo supervisión médica constante consumieron comidas de aproximadamente 850Kcal/día durante 12 semanas demostrando que la pérdida de peso normaliza la glucemia en ayunas, reduce significativamente la hemoglobina glucosilada y aumenta la sensibilidad a la insulina. El mecanismo de este suceso está asociado a que la insulina estimula la rápida absorción de glucosa por parte de las células musculares y los hepatocitos durante el periodo de ayuno. No obstante, el regreso a las condiciones nutricionales normales resultó en que las concentraciones de glucosa en ayunas regresaron a los valores iniciales.

Existe la hipótesis de que el uso de las dietas de ayuno no aumenta la sensibilidad a la insulina, pero aumenta la masa de las células beta en los islotes pancreáticos. Otra hipótesis es la existencia de una mayor actividad de la autofagia en los islotes pancreáticos, lo que conduce a una mejora de la tolerancia a la glucosa como resultado de una mayor secreción de insulina (*Mauvais-Jarvis et al. 2018*).

Aunque los mecanismos de influencia de estas dietas en la evolución de la diabetes no se comprenden completamente, sus efectos beneficiosos pueden aplicarse como una terapia complementaria al tratamiento bajo la supervisión del profesional médico.

- Impacto en la enfermedad cerebrovascular.

También se han encontrado resultados prometedores en la prevención de las enfermedades cerebrovasculares. Este mecanismo está relacionado con la acción protectora del tejido cerebral contra el estrés oxidativo, a través de las vías AMPK y SIRT1 se regulan proteínas neuroprotectoras, previniendo procesos patológicos en las células cerebrales (*Wilhelmi de Toledo et al. 2019*).

Sintetizando, los mecanismos celulares por los cuales el ayuno intermitente mejora la salud y contrarresta procesos patológicos se debe a la activación de vías de señalización adaptativas de respuesta celular al estrés, mejorando la salud mitocondrial, la reparación del ADN y activando el sistema de autofagia. Según se ha expuesto en los últimos párrafos, varias líneas de evidencia científica respaldan el beneficio de las dietas de ayuno sobre determinados parámetros involucrados en la salud cardiovascular. A día de hoy, se requieren estudios aleatorizados para establecer el ayuno intermitente como un estilo de vida beneficioso para la salud de forma global y se precisa definir en qué poblaciones podría aplicarse con seguridad y eficacia.

7.Efecto Warburg

En condiciones normales y en presencia de oxígeno, las células emplean predominantemente la vía metabólica de la respiración celular, la cual culmina en la fosforilación oxidativa, permitiendo la generación eficiente de ATP. Sin embargo, en ausencia de oxígeno, las células cambian su estrategia metabólica hacia la glucólisis, donde la glucosa es convertida en ATP y piruvato. Este piruvato, en lugar de ser oxidado en la mitocondria, se convierte en lactato por acción de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH), y es excretado fuera de la célula.

Por el contrario, las células cancerosas exhiben un metabolismo peculiar, conocido como efecto Warburg, descrito por el Premio Nobel de Medicina Otto Warburg en 1931. Las células tumorales realizan la glucólisis incluso en presencia de oxígeno, esto significa que el piruvato resultante no ingresa a la mitocondria para participar en el ciclo de Krebs como acetil-CoA, sino que es desviado hacia la producción de ácido láctico.

Este comportamiento evita el inicio del ciclo de Krebs y permite que la célula mantenga un flujo glucolítico elevado a expensas de obtener energía directamente del azúcar y de forma independiente a las mitocondrias (Wang et al. 2023).

El postulado histórico de Otto Warburg refiere que las células cancerosas poseen mitocondrias con importantes alteraciones metabólicas. Estas cuentan con una tasa de absorción de glucosa de 10 a 40 veces mayor y una producción de lactato de 10 a 100 veces más rápida; lo que denominamos flujo glucolítico facilitado, para mantener su homeostasis energética.

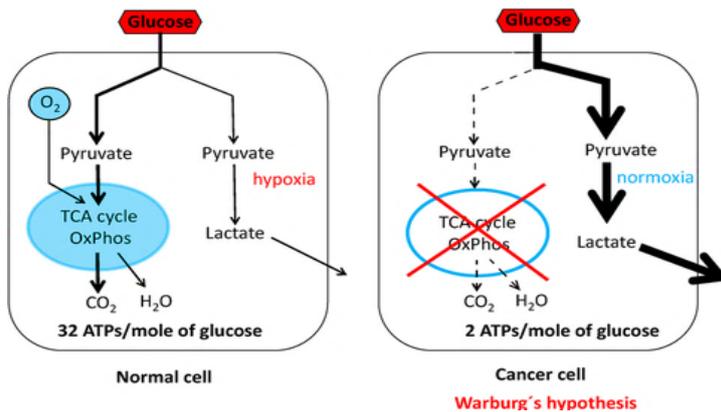


Figura 3. Postulado del efecto Warburg. Metabolismo mitocondrial en las células cancerígenas versus en células sanas (Vaupel et al. 2021).

Abreviaturas: ATP-trifosfato de adenosina, OxPhos-fosforilación oxidativa, TCA-ácido tricarbóxico.

Este fenómeno constituye una firma metabólica del 70-80% de los cánceres humanos, que resulta de la interacción entre la activación normóxica/hipóxica del factor de transcripción factor-1 inducible por hipoxia (HIF-1), la activación del oncogén, la pérdida de función de supresores de tumores, las rutas de señalización alteradas e interacción con componentes del microambiente tumoral, que a veces funcionan en conjunto con mecanismos epigenéticos. El efecto refleja un programa metabólico de las células tumorales que impulsa una proliferación sostenida y acelera la progresión maligna (Vaupel et al. 2021).

Planteamos la hipótesis de que el ayuno mediante la reducción de azúcares en sangre obligaría a las células tumorales a tratar desesperadamente de invertir este efecto para encontrar una fuente de energía alternativa. Efectivamente, el ayuno genera lo que al final denominamos efecto anti-Warburg: las células cancerígenas ante la escasez de glucosa se ven obligadas a buscar de nuevo energía en las mitocondrias, que son su motor de combustión.

La clave reside en que en muchos tipos de cáncer este orgánulo queda gravemente dañado y ya no es capaz de producir energía sin efectos colaterales. Al tratar de reactivar las mitocondrias se producen altos niveles de toxinas en forma de radicales libres que inducen la apoptosis, es decir, en su intento desesperado por sobrevivir, las células tumorales acaban provocando su muerte (Bianchi et al. 2015).

8. Vías de señalización asociadas al ayuno y cáncer

En una situación ayuno, el metabolismo celular experimenta una serie de complejas adaptaciones para mantener el microambiente energético y asegurar la supervivencia celular. Estas adaptaciones son mediadas por varias rutas de señalización interrelacionadas entre sí que detectan cambios en los niveles de nutrientes y energía disponibles en la célula (Kopeina et al. 2017).

Las principales vías que se ven alteradas incluyen:

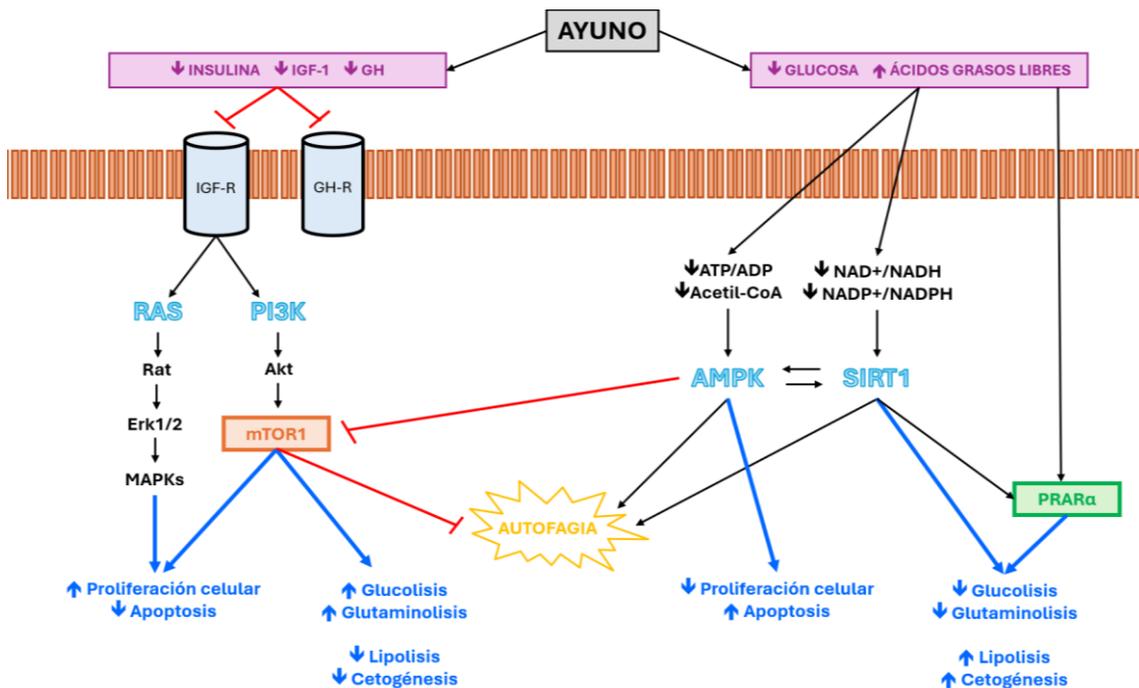


Figura 4. Vías de señalización alteradas en una situación de ayuno. Elaboración propia y modificada de Kopeina et al. 2017.

Durante la restricción de la ingesta se producen una serie de cambios bioquímicos y metabólicos en las células. Puesto que la presencia de glucosa en el exterior se ve reducida, al tiempo que en el interior celular disminuyen los balances de ATP/ADP y de poder reductor en forma de NAD⁺/NADH y NADP⁺/NADPH, se agotan precursores como el acetil-CoA, disminuye la producción de insulina, IGF-1 y GH. En estas condiciones no se activan sus respectivos receptores, bloqueándose las rutas de señalización mediadas por RAS y PI3K que en última instancia disminuyen el estímulo proliferativo y favorecen la apoptosis, reduciendo de esta forma la progresión tumoral.

En este sentido se sabe que patologías con mutaciones en el receptor GH; por ejemplo, el Síndrome de Laron, se observa una correlación directa con una baja incidencia de cáncer. El endocrinólogo pediátrico Jaime Guevara investigó acerca de una población ecuatoriana cuyos individuos poseen esta mutación, se alimentaban de un modo poco saludable y apenas practicaban ejercicio físico; por lo general eran más obesos (Longo 2023).

Sin embargo, sus niveles de glucosa en sangre eran normales, rara vez desarrollaban resistencia a la insulina o diabetes, además de presentar una baja incidencia de cáncer puesto que los niveles altos de insulina y glucosa pueden, o bien acelerar el envejecimiento y la aparición de tumores, o bien contribuir a la supervivencia y al crecimiento de las células cancerígenas.

Las personas con Síndrome de Laron, tienen menos posibilidades de desarrollar cáncer que sus parientes de primer grado y otros miembros de la familia convivientes con los mismos hábitos alimentarios, ya que ellos poseen un déficit en el receptor de la hormona de crecimiento (GHRD). Las revistas científicas aceptan estas conclusiones cuando son capaces de demostrar este fenómeno a escala celular y molecular. Para ello, someten células epiteliales humanas de individuos GHRD y de sus parientes a un agente cancerígeno.

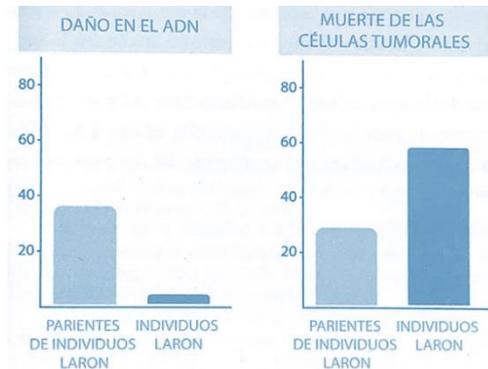


Figura 5. Daños en el ADN y muerte de las células tumorales en individuos con GHRD versus sus parientes, al exponer sus células a una sustancia cancerígena (Longo 2023).

- Vía PI3K/Akt/mTOR.

La ausencia de agonistas en el receptor IGF-R, bloquea a su vez la cascada de señales de la ruta PI3K/Akt/mTOR. Con la inhibición de esta, concretamente de mTOR1, se acelera el proceso de envejecimiento al impedir la progresión del ciclo celular, inhibiendo la angiogénesis y disminuyendo el metabolismo de la glucosa. La ausencia de señal en la vía de mTOR1 también estimula la autofagia; sistema de reciclaje celular (Pollak et al. 2008).

Debido al déficit de glucosa se fomenta la lipólisis, aumentando la concentración de ácidos grasos libres en el torrente sanguíneo, que a su vez provoca la activación del proliferador de peroxisoma activado mediante receptor α (PPAR α). PPAR α controla la expresión de genes que regulan la lipólisis y la producción de cuerpos cetónicos, generando un descenso del consumo de glucosa y glutamina. La glutamina desempeña un importante papel como transportador de carbono y nitrógeno entre tejidos, además se ha revelado como una poderosa señal celular. Es interesante resaltar que células de rápido crecimiento presentan un elevado consumo de glutamina, de tal manera que la glutaminólisis, junto con la glucólisis, son los procesos que más claramente definen su metabolismo y esta característica es observable en el desarrollo del cáncer. Muchos datos experimentales soportan la evidencia de que la reacción presidida por la glutaminasa activada por fosfato, el primer paso del proceso glutaminolítico, está relacionada con la malignidad en tumores. Esta enzima está muy regulada en su funcionamiento y su actividad alcanza

un máximo durante la fase exponencial de crecimiento de las células cancerígenas (Yang et al. 2017).

Este enfoque presenta perspectivas alentadoras ya que como nos indica el efecto Warburg, utilizan predominantemente la glucólisis como principal fuente de energía para obtener precursores de biomoléculas necesarias para su proliferación. Por añadidura, la activación de PPAR α puede tener efectos antitumorales a través de la producción de radicales libres, consecuencia de la estimulación de la lipólisis y oxidación de ácidos grasos, lo cual provocaría daños en las mitocondrias y la muerte celular (Cantley et al. 2002).

- Vía de la AMPK.

La vía de mTOR1 y la de AMPK tienen funciones antagónicas y se activa una u otra en función de la disponibilidad de nutrientes que posee la célula en ese momento. Por consiguiente, la activación de AMPK conduce a la supresión de la vía mTORC1 a través de la fosforilación de sus inhibidores RAPTOR y TSC-2.

Cabe señalar que tanto AMPK como mTOR1 modulan la autofagia, así mientras que mTOR1 estimula la síntesis de proteínas y la división celular e inhibe la autofagia, AMPK reduce la actividad proliferativa de las células e impulsa la autofagia. La AMPK es activada por SIRT1 o cuando la célula detecta un balance energético ATP/ADP reducido, como ocurre en una situación de ayuno. Una vez activada, actúa como supresora de tumores y pone en marcha un programa de compensación de energía promoviendo diferentes procesos catabólicos (Faubert et al. 2015).

- Vía Ras-PKA.

En condiciones de ayuno, se observa una disminución en la actividad de la vía Ras-PKA, debido a la reducción en los niveles circulantes de insulina e IGF-1. La inhibición de esta ruta metabólica puede limitar la proliferación celular y reducir la angiogénesis, lo que dificulta el suministro de nutrientes y oxígeno al tumor. Además, la reducción en la señalización de PKA promueve la apoptosis, contribuyendo así a la supresión del crecimiento tumoral (Kopeina et al. 2017).

- Vía de las Sirtuinas (SIRT).

Las sirtuinas son moduladores epigenéticos capaces de modular la actividad genética sin modificar la secuencia del ADN; aunque existen 7 tipos de sirtuinas en mamíferos, parece que sólo SIRT1, SIRT3 y SIRT6 están relacionadas con las modificaciones en el metabolismo inducidas por el ayuno. La disminución del balance NAD⁺/NADH y del nivel de acetil-CoA en la célula activan SIRT1. Esta enzima desacetila diferentes dianas como son enzimas glucolíticas, p53, FOXO, PPAR, PGC-1 α o proteínas que intervienen en la autofagia, y de esta forma estimula la oxidación de ácidos grasos, la gluconeogénesis hepática y la producción de cuerpos cetónicos. Por otra parte,

AMPK y SIRT1 se estimulan de forma recíproca ya que ambas favorecen el sistema de reciclaje celular (*Houtkooper et al. 2012*).

En relación con otras sirtuinas, la activación de FIH-1 α , que se produce generalmente en las células cancerosas debido al insuficiente aporte de oxígeno que estas experimentan, induce la expresión de enzimas glucolíticas y es SIRT3 la encargada de evitar la transcripción de estas enzimas en una situación de restricción de alimento (*Finley et al. 2012*). Por otra parte, se ha descubierto que SIRT6 limita el desarrollo de tumores al limitar el proceso de glucólisis en la célula (*Sebastián et al. 2012*).

Resumidamente, podemos observar que existe una estrecha relación entre las distintas rutas, la reducción de los niveles de glucosa debido a la exposición al ayuno provoca modificaciones en varios procesos de regulación celular. Se suprime la glucólisis y la lipogénesis y se estimula la cetogénesis para aportar energía a las células. En condiciones normales, las células sanas ante la falta de glucosa obtienen energía de cuerpos cetónicos sintetizados a partir del acetyl-CoA de la oxidación de ácidos grasos, sin embargo, las células cancerosas presentan déficit en el paquete enzimático que se ocupa de la utilización de cuerpos cetónicos como sustrato energético.

Por ende, la naturaleza del metabolismo glucolítico en las células cancerosas, junto con la deficiencia de las enzimas necesarias para el aprovechamiento de los cuerpos cetónicos, resulta en una restricción energética y la inducción de efectos adversos sobre estas. La disminución de los niveles de NAD⁺ y NADP⁺ conlleva una incapacidad de la célula para regular la producción de especies reactivas de oxígeno, mientras que la activación de AMPK, con su consiguiente inhibición de mTORC1, limita la síntesis proteica, suprimiendo la proliferación celular.

9. Autofagia: sistema de reciclaje celular

Existen distintos sistemas fisiológicos de degradación celular: los lisosomas (orgánulos catalíticos implicados en la degradación de oligosacáridos, proteínas, ácidos nucleicos y fosfolípidos), peroxisomas (orgánulos implicados en la degradación de lípidos y la detoxificación de alcoholes y aldehídos), proteasomas (que regulan la proteostasis celular en núcleo y citoplasma mediante ubiquitilación de sustrato proteico para su degradación en proteasoma) y los complejo-exosomas (degradación de diversos tipos de ARNs).

La autofagia se define como un proceso catabólico lisosomal conservado evolutivamente mediante el cual las células degradan y reciclan componentes intracelulares endógenos (orgánulos dañados, proteínas y macromoléculas mal plegadas o mutantes) y exógenos (virus y bacterias) para mantener la homeostasis celular (*L Kierszenbaum et al. 2020*).

El reciclaje celular comprende tres procesos: la macroautofagia convencional, la microautofagia y la autofagia mediada por chaperonas. En la macroautofagia, las vesículas de doble membrana llamadas autofagosomas secuestran componentes celulares y los entregan a los lisosomas, mientras que, en la microautofagia, los lisosomas engullen directamente los componentes celulares. En la autofagia mediada por chaperonas, la chaperona Hsc70 transporta proteínas diana a los lisosomas para su degradación. Los productos de degradación incluyen azúcares, nucleósidos/nucleótidos, aminoácidos y ácidos grasos que pueden redirigirse a nuevas rutas metabólicas para el mantenimiento de la célula. Ocurre en condiciones fisiológicas y también puede regularse positivamente en respuesta a estímulos estresantes como hipoxia, privación nutricional, daño al ADN y agentes citotóxicos (Antunes et al. 2018).

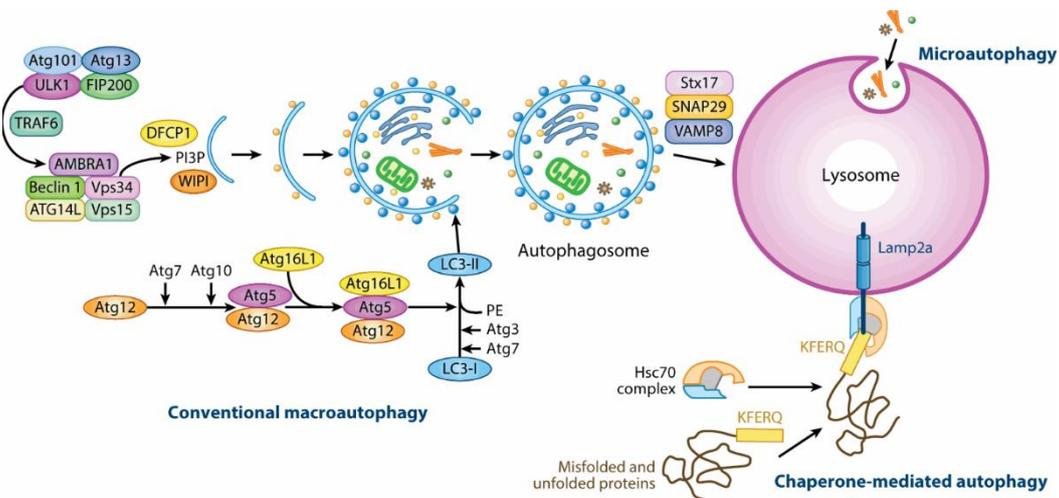


Figura 6. Principales vías de regulación de la maquinaria autofágica (Sciarretta et al. 2017).

Es decir, este fenómeno metabólico tiene una gran relevancia en el ayuno ya que se induce por la privación de alimento. La supervivencia celular fisiológica depende de la obtención de fuentes de energía accesibles que puedan reutilizarse para las funciones esenciales que mantendrán la supervivencia celular hasta que se restaure un ambiente en el que los nutrientes no sean limitantes (K. Ovale et al. 2021).

La autofagia disfuncional contribuye a muchas patologías, incluido el cáncer, ya que tiene la capacidad de suprimir o promover tumores según la etapa de desarrollo y el tipo histológico. La restricción nutricional es un protocolo prometedor para modular la autofagia y mejorar la eficacia de las terapias contra el cáncer al tiempo que ofrece protección sobre las células normales; es un enfoque terapéutico que actualmente se encuentra bajo intensa investigación.

Como exponíamos anteriormente, el ayuno genera una disminución de la relación ATP/ADP que activa la vía AMPK, lo que lleva a la inducción de autofagia. Del mismo modo existe una regulación negativa con una reducción en la activación de AKT y mTOR, dando lugar a la apoptosis como consecuencia de que la autofagia ha sido insuficiente para mantener la supervivencia celular (Antunes et al. 2018).

10. Resistencia diferencial al estrés

En la búsqueda continuada de tratamientos contra el cáncer la clave reside en encontrar terapias que sepan diferenciar, localizar y destruir únicamente a las células cancerígenas. En contraposición con esta laboriosa tarea, surge la idea de que proteger a las células sanas como si contáramos con un “escudo”, resultaría más útil que lanzar un “proyectil” que atacase a todo sin distinción alguna (*Longo 2023*).

Los patrones de expresión genética de ambos tipos de células cambian radicalmente con el ayuno. Las sanas reducen la expresión de genes asociados al crecimiento y división celular, desvían toda su energía a vías de mantenimiento que las protegen de situaciones de daño inducido por estrés, es otras palabras, entran en un modo de seguridad donde son menos propensas a sufrir daños por fármacos que actúan en el proceso de división celular: quimioterapia. Contrariamente, las células tumorales poseen mutaciones que, en situación de carencia de alimento, les impide redirigir sus recursos a funciones diferentes del crecimiento, reduciéndose también la expresión de muchos genes protectores. Por consiguiente, el ayuno asociado a la quimioterapia expondría a la célula cancerosa a un entorno hostil, al tiempo que protege a la célula sana de los efectos de esta última (*Nencioni et al. 2018*).

Como ejemplo, encontramos varios estudios en animales donde se ve reflejado que la reducción de los niveles de glucosa circulante protegió a los ratones de la toxicidad de la doxorrubicina y promovió particularmente la cardioprotección. Igualmente, facilitó los mecanismos de activación de la reparación del ADN y preservó la viabilidad de las células madre del intestino delgado, conservando la arquitectura y función de barrera después de la exposición a altas dosis de etopósido, lo que sugiere que el ayuno se puede aplicar para reducir los efectos secundarios y la toxicidad en pacientes sometidos a quimioterapia (*Antunes et al. 2018*).

11. Estudios clínicos oncológicos sobre dietas de ayuno

Las dietas de ayuno han ofrecido una larga lista de beneficios en la evolución y tratamiento de la enfermedad, sobre todo si se combina con una gama de terapias estándar para cada tipo de tumor, en otras palabras, permiten encender las dianas para que los fármacos dirigidos las alcancen con más facilidad, permitiendo un ataque más orientado y eficaz (*Longo 2023*).

Los estudios clínicos realizados en pacientes determinan que durante las dieta de ayuno los cuerpos cetónicos aumentan mientras que la glucosa, la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) disminuyen a niveles más bajos que con alimentación normal. Estos cambios pueden contribuir a limitar el crecimiento del tumor (*De Groot et al. 2020*).

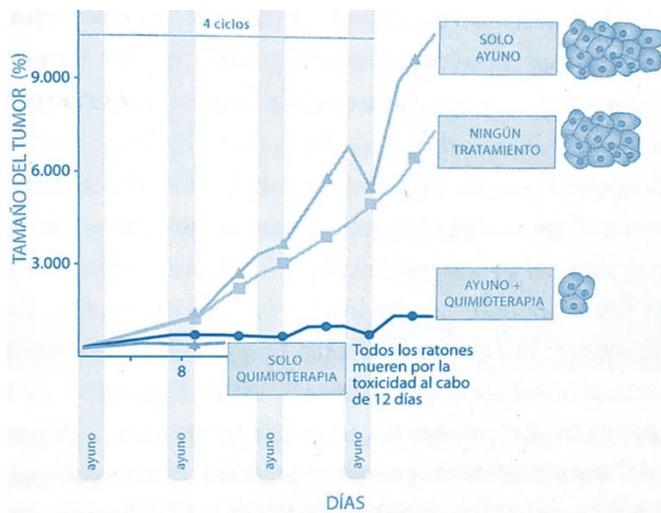
Durante los siguientes apartados, desarrollaremos los ensayos clínicos más relevantes que se han realizado sobre los tumores más prevalentes en la actualidad. Los datos descritos se han obtenido en animales o en estudios clínicos que aún no son concluyentes. Por lo tanto, se aconseja emprender ciclos de dietas de ayuno solo tras una evaluación individualizada y con supervisión del médico especialista, preferiblemente oncólogo, sustentado por un equipo multidisciplinar.

11.1 Ayuno, alimentación y cáncer de mama

El cáncer de mama es el tumor que más tiempo se lleva estudiando la combinación de las terapias clásicas con el ayuno y las dietas imitadoras del ayuno.

Comenzamos por un estudio realizado en roedores expuestos a la doxorrubicina.

El crecimiento tumoral es intenso cuando no se recibe tratamiento o solo se aplica el ayuno. La quimioterapia reduce el crecimiento tumoral en el grupo de ratones con



alimentación libre, sin embargo, se suspende en el 12^a día a causa de la toxicidad.

Por otro lado, el ayuno combinado con la doxorrubicina habría frenado la progresión, al tiempo que reduce notablemente la toxicidad permitiendo la administración del fármaco durante periodos más prolongados (Longo 2023).

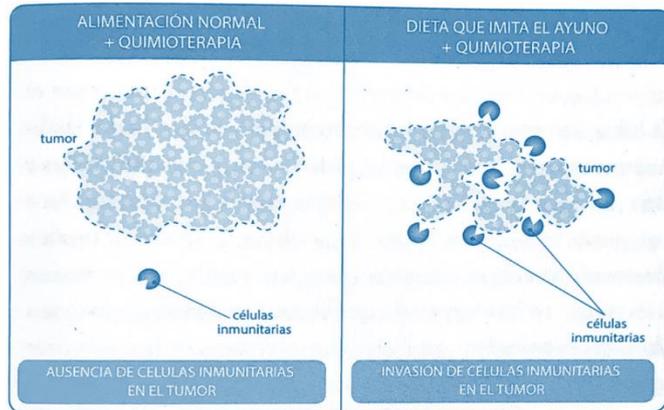
Figura 7. Progresión tumoral en ratones con cáncer de mama tras cuatro ciclos de ayuno (Longo 2023).

Asimismo, otro estudio en ratones analiza la terapia hormonal con palbociclib en combinación con la dieta que imita el ayuno, concluyendo que esta sinergia impide que el tumor desarrolle resistencia a los fármacos convencionales. Además, evita el crecimiento anómalo del endometrio derivado de los efectos adversos secundarios a la terapia hormonal y reduce el tamaño tumoral (Caffa et al. 2020).

El ayuno y la dieta que imita al ayuno tiene efectos parecidos a los de la inmunoterapia. Las células del sistema inmunitario de los ratones sometidos a ciclos de ayuno consiguen penetrar en la masa tumoral atacando las células cancerígenas. La inmunoterapia genera elevados costes y a menudo acarrea graves efectos colaterales, el ayuno sería una alternativa barata a esta poderosa estrategia de tratamiento.

Figura 8. Reorganización del tumor y del sistema inmunitario durante una alimentación normal (izquierda) y una dieta que imita el ayuno más quimioterapia (derecha).

En esta última, aumentan los niveles de células del sistema inmunitario que reconocen las células tumorales y las eliminan, retrasando el avance del tumor (Di Biase et al. 2017).



Ya se han llevado a cabo una serie de ensayos clínicos que experimentan sobre el uso del ayuno combinado con los fármacos estándar, estos trabajos indican que la combinación es segura y potencialmente eficaz. La evidencia preclínica muestra que el ayuno a corto plazo protege las células sanas contra los efectos secundarios de la quimioterapia y hace que las células cancerosas sean más vulnerables a ella.

Sin embargo, los siguientes estudios tienen varias limitaciones, siendo la más llamativa el pequeño tamaño de muestra dentro del contexto de un estudio piloto exploratorio, lo que limita el poder del ensayo y excluye conclusiones estadísticas firmes (De Groot et al. 2020).

- Estudio sobre el cáncer de mama HER2 negativo en los estadios II/III (1). Cuenta con 13 pacientes (7 ayuno, 6 control). Examina la viabilidad del ayuno a corto plazo, 24 horas antes y después de someterse a la quimioterapia con docetaxel, doxorrubicina o ciclofosfamida. Con una duración de 19 meses, los resultados demostraron que las células sanguíneas sanas de las pacientes sometidas al ayuno quedaron protegidas de los efectos tóxicos y los daños en su ADN fueron menores. La toxicidad no hematológica no difirió entre los grupos.
- Estudio sobre el cáncer de mama HER2 negativo en los estadios II/III (2). Cuenta con 131 pacientes (66 ayuno, 65 control). El estudio DIRECT fue un ensayo multicéntrico abierto de fase II que reflejó el impacto de las dietas que imitan el ayuno 72 horas antes de la quimioterapia y las 24 horas posteriores, durante 6-8 ciclos, combinado a su vez con la cirugía. Estudian la calidad de vida utilizando el cuestionario breve de percepción de la enfermedad (BIPQ) y el termómetro de angustia para evaluar estos resultados al inicio del estudio, a mitad de la quimioterapia, antes del último ciclo y 6 meses después de la cirugía. Con una duración de 57 meses, los resultados demostraron mejores puntuaciones de funcionamiento emocional, físico, de rol, cognitivo y social, así como menores síntomas de fatiga, náuseas e insomnio para las pacientes que cumplían el ayuno.

No se observó ningún impacto de la dieta que imita el ayuno en comparación con una dieta regular sobre la toxicidad de grado III/IV.

- Estudio sobre tumores en la mama y el ovario. Cuenta con 34 pacientes (18 ayuno, 16 control). Es un ensayo cruzado y aleatorizado de pacientes con cáncer ginecológico que examina la viabilidad del ayuno a corto plazo, 36 horas previas a la quimioterapia y 24 horas posteriores, en 4-6 ciclos. Estudian la calidad de vida y el bienestar de las pacientes durante la quimioterapia. Con una duración de 21 meses. Los resultados demostraron una mejora general de la calidad de vida y reducción de sensación de fatiga. La calidad de vida fue evaluada mediante el sistema de medición FACIT.

El “Istituto Nazionale dei Tumori” reveló una menor propensión a desarrollar metástasis entre las pacientes con menos de 87mg/dl de glucosa, comparadas con las que presentaban niveles más altos, existe una posible influencia del nivel de azúcar en sangre con el avance del tumor metastásico en la mama (*Contiero et al. 2013*).

Otro ejemplo demostró que las pacientes que habían ayunado durante un promedio de menos de 13 horas cada noche tenían más posibilidades; en torno a un 36%, de que reapareciera el tumor que las que ayunaban durante 13 horas o más. Lo cual nos permite afirmar que el ayuno nocturno de más de 13 horas, las dietas imitadoras del ayuno periódicas o una dieta que permita a la paciente mantener un nivel saludable, pero bajo, de glucosa en sangre así como un peso y un índice de masa corporal normal probablemente limitarán el desarrollo de metástasis y favorecerán la supervivencia en general y la supervivencia sin cáncer en particular (*Marinac et al. 2016*).

En síntesis, las recomendaciones generales son: limitación de azúcares y carbohidratos refinados, ingesta baja, pero suficiente, de proteínas que debe aumentarse ligeramente si se reduce la masa muscular. Complementado con un ayuno nocturno como mínimo de 13 horas. Además de realización de actividad física y ejercicios para fortalecer la musculatura (*Longo 2023*). Resaltar la importancia de individualizar cada tratamiento, sobre todo matizar estas recomendaciones en las mujeres con riesgo nutricional o desnutrición identificada a través de criterios protocolizados.

11.2 Ayuno, alimentación y cáncer de próstata

El cáncer de próstata se asemeja al de mama en que ambos se originan a partir de las células epiteliales y en la mayoría de los casos están muy influenciados por las hormonas sexuales, además de ser altamente prevalentes entre la población. Las disfunciones del metabolismo, como la obesidad, tienen una relación directa con la eficacia de la terapia hormonal aplicada para combatir el cáncer de próstata, de modo que las estrategias basadas en el ayuno podrían resultar interesantes en este tipo de pacientes.

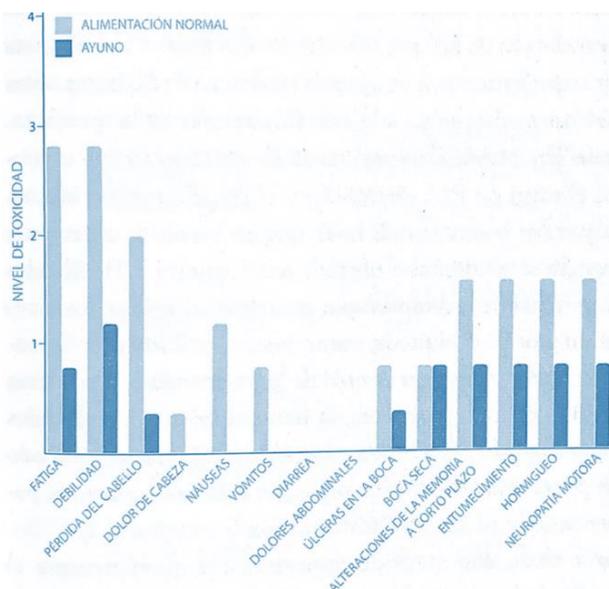
Comenzamos por los primeros estudios con animales. En 2007 el laboratorio de en “Vernon Steele del National Cancer Institute de Bethesda” utilizó una combinación de

toxinas y testosterona para inducir cáncer de próstata en ratones. Estos fueron divididos en tres grupos sometidos a diferentes modificaciones dietéticas: una alimentación normal, una restricción calórica del 15% y una restricción calórica del 30%; la alimentación era la misma, pero recibían menos cantidad. El 74% de los ratones que comían normalmente desarrollaron cáncer de próstata, el 64% de los que fueron sometidos a una restricción calórica del 15% y el 72% de los que fueron privados de un 30%. Estos resultados llevaron a los autores a la conclusión de que consumir menos calorías no previene el tumor en la próstata (McCormick et al. 2007).

Igualmente, otro estudio con ratones confirmó que la restricción calórica prolongada no retrasaba la aparición del tumor en la próstata ni la supervivencia de los ratones, mientras que una alternancia de semanas de restricción calórica y semanas en las que los ratones alimentaban normalmente causaba un ligero retraso en el crecimiento del tumor (Bonorden et al. 2009).

En esta línea, otro estudio posterior donde son sometidos a restricción calórica continua o a 1 o 2 días de ayuno por semana tampoco registró efectos sobre el tumor en la próstata (Buschemeyer et al. 2010). Llegados a este punto podemos afirmar que los estudios con animales sobre la influencia del ayuno por sí solo en el cáncer de próstata no tuvieron ningún efecto digno de señalar, lo cual indica que esta estrategia debe combinarse con terapias convencionales dirigidas como las que hemos visto actuar con éxito en el tratamiento del cáncer de mama, tanto en ratones como, de acuerdo con estudios preliminares en mujeres.

A continuación, describiremos dos casos clínicos para exponer el efecto del ayuno en pacientes con cáncer de próstata metastásico (Longo 2023):



- Caso 1. Varón de 74 años. Diagnosticado de un adenocarcinoma prostático estadio II. En esta fase el tumor había quedado confinado en la próstata, la cual fue extirpada mediante cirugía.

Dos años después los niveles de PSA se elevan y se decide comenzar con quimioterapia, que debe ser suspendida por graves efectos colaterales. Posteriormente, se detectaron metástasis óseas mientras que los niveles de PSA continúan

Figura 9. Nivel de toxicidad durante los primeros ciclos de quimioterapia sin ayuno (barras claras) vs. durante los ciclos posteriores con ayuno en combinación con quimioterapia (barras oscuras). Algunos efectos colaterales llegan incluso a desaparecer por completo (Longo 2023).

elevándose. Esta vez el paciente optó por seguir un ayuno de 60 horas antes y 24 horas después de la administración de la quimioterapia y la terapia de bloqueo hormonal. En cuanto compaginaron el tratamiento con el ayuno los niveles de PSA descendieron y el paciente acusó efectos colaterales bastante más leves que en los ciclos anteriores cuando se alimentaba normalmente. Al cabo de 7 ciclos de quimioterapia asociados al ayuno los niveles de glóbulos blancos: neutrófilos y linfocitos, se mantuvieron dentro de la normalidad y lo mismo ocurrió con las plaquetas, los glóbulos rojos, la hemoglobina y el hematocrito.

Estas observaciones clínicas sugieren que las dietas de ayuno pueden mejorar la tolerabilidad y por lo tanto la eficacia de las terapias convencionales.

- Caso 2. Varón de 66 años. Diagnosticado de adenocarcinoma de próstata en estadio inicial, tratado exclusivamente con bloqueo hormonal. Tres años después el tumor progresa y el paciente se somete a una segunda fase añadiendo radioterapia en la próstata y la pelvis. Ocho años después una prueba de imagen reveló una masa tumoral de 3x5cm en la pelvis, para la que se prescribieron 8 ciclos de quimioterapia. Durante este periodo el paciente ayunó 60-66 horas antes y 8-24 horas después de la quimioterapia, los efectos colaterales por la restricción de alimento se limitaron a ligeros mareos e hipotensión. Aunque eran efectos débiles, estos resultados, como en muchos otros pacientes, nos indujeron a suspender el ayuno solo con agua y utilizar únicamente la dieta que imita el ayuno, la cual presenta una mayor tolerabilidad y muy pocos efectos adversos. En relación con la quimioterapia la toxicidad fue mínima y apenas se observaron alteraciones a nivel hematológico.

Estos casos clínicos, unidos a otros estudios descritos, indican que el ayuno pudo combinarse con las terapias contra el cáncer de próstata, aunque harían falta estudios clínicos aleatorizados para establecer si las dietas imitadoras del ayuno pueden reducir los efectos colaterales y aumentar la eficacia de las terapias estándar.

11.3 Ayuno, alimentación y cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en los países industrializados. Su incidencia aumenta con la edad y el principal factor de riesgo es el tabaco, también podemos encontrar la exposición al radón, la contaminación atmosférica y la exposición a agentes tóxicos de procedencia industrial entre otros.

Las primeras publicaciones provienen de estudios suizos cuyos artículos reflejan el uso del ayuno combinado con quimioterapia con cisplatino en el tratamiento de dos tipos de cáncer sobre los ratones: el mesotelioma y el cáncer de pulmón no microcítico. Una de las figuras que ilustraban el estudio mostraba notables efectos, resumiéndose en dos supuestos (*Shi et al. 2012*):

- En el caso del mesotelioma ninguno de los ratones sometidos únicamente a quimioterapia o solo ayuno se curó, mientras que casi el 60% de los ratones sometidos a quimioterapia más ayuno se curaron.
- En el caso de los ratones con células tumorales tomadas de un paciente enfermo de cáncer de pulmón no microcítico ninguno de los que se habían sometido a quimioterapia o solo ayuno se curó, mientras que casi el 40% de los que se sometieron a quimioterapia más ayuno se curaron.

Años después, en colaboración con la Universidad de Génova, se demostró en experimentos con líneas celulares y modelos animales con cáncer sólido que el ayuno podría aumentar la acción de los inhibidores de la tirosín kinasa (crizotinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib y regorafenib). Concretamente destacó la utilización del crizotinib contra las células del cáncer de pulmón no microcítico. Este fármaco en concreto bloquea las proteínas producidas por los genes ALK y ROS1: implicados en la señalización de las células y su crecimiento, inhibiendo la vía MAPK. Por consiguiente, ofrece el potencial de reducir la toxicidad para el huésped y al mismo tiempo mejorar la eficacia del tratamiento, aunque se debe considerar una mayor validación de estas observaciones preclínicas en otros estudios (*Caffa et al. 2015*).

Cómo se describirá en el capítulo dedicado al tumor colorrectal, Maira Di Tano, combinando el uso de la vitamina C con la dieta que imita el ayuno consigue mejorar la estrategia terapéutica con una mayor supresión tumoral. Sin embargo, esto únicamente sucedía cuando las células tumorales pertenecían a un tipo específico, pero muy común, las KRAS mutadas; consideramos que 1/4 parte de los cánceres de pulmón poseen esta alteración (*Di Tano et al. 2020*).

Otro punto es el uso de la inmunoterapia combinada con el ayuno en el cáncer de pulmón. Una de las inmunoterapias más eficaces es el uso de fármacos que bloquean la proteína PD-1. En la práctica, estos fármacos estimulan el sistema inmunitario, pero no son específicos contra las células tumorales, de modo que las células inmunitarias pueden atacar también a las células sanas generando una importante limitación. Planteamos la siguiente hipótesis: ¿Es posible que el ayuno logre que la inmunoterapia sea más tóxica con las células tumorales y menos con las sanas? La primera demostración viene del laboratorio de Rubén Pío de la Universidad de Navarra donde combinaron el ayuno con un fármaco anti-PD-1. El fármaco por sí solo no había funcionado en ratones con cáncer de pulmón, pero cuando estos fueron sometidos a ayuno durante varios días en combinación con la inmunoterapia, no solo se detuvo el crecimiento tumoral, sino que cerca del 50% de los ratones parecían curados, puesto que sobrevivieron varios meses cuando se esperaba que las células tumorales supervivientes crecieran y causaran su muerte. En este caso el mecanismo por el que el ayuno podría mejorar la respuesta a la inmunoterapia estaría mediada por una

reducción de IGF-1. En humanos con cáncer de pulmón no microcítico se ha relacionado resistencia a los anti-PD1 con niveles elevados de IGF-1 (*Ajona et al. 2020*).

Existen datos en humanos, como en esta publicación con un trabajo sobre 10 pacientes diagnosticados con diferentes tipos de cáncer, que ayunan pre y post quimioterapia. Se exponen los resultados de una paciente con carcinoma de pulmón no microcítico en estadio IV. A la paciente le administraban los quimioterapéuticos docetaxel y carboplatino cada 21 días. Durante los primeros 5 ciclos se alimentaba normalmente perdiendo aproximadamente 2kg después de cada ciclo y no recuperando su peso normal hasta unas 3 semanas después. Los efectos colaterales incluyen espasmos musculares, fatiga, entumecimiento, hematomas frecuentes y problemas intestinales. A partir del sexto ciclo la paciente ayunó 48 horas antes y 24 horas después de la quimioterapia, perdiendo aproximadamente 2,5kg, pero esta vez recuperando su peso normal al cabo de 10 días. A diferencia de lo ocurrido después de los ciclos anteriores, esta vez solo curso un ligero cansancio y debilidad. Las siguientes pruebas de imagen mostraban una masa tumoral pulmonar que no había cambiado, mientras que la actividad de las metástasis del bazo y el hígado se había reducido en comparación con las anteriores quimioterapias. Los resultados de todos los pacientes sugieren que el ayuno en combinación con quimioterapia es seguro y puede tener el beneficio de mejorar el efecto secundario de la quimioterapia (*F. M. Safdie et al. 2009*).

En este momento, existe un ensayo clínico realizado en la Indiana University, llevado a cabo por la oncóloga Shadia Jalal que combina quimioterapia, inmunoterapia y dieta que imita el ayuno en el tratamiento del carcinoma pulmonar no microcítico metastático. Los 12 participantes asignados al azar comenzarán la dieta 3 días antes del tratamiento y continuarán el primer día de la quimioinmunoterapia durante los primeros 4 ciclos (*Jalal 2022*).

11.4 Ayuno, alimentación y cáncer colorrectal

Es el tercer cáncer más frecuente y uno de los más letales del mundo. Los últimos avances en esta materia sugieren que el ayuno podría tener una influencia significativa en el desarrollo y la progresión del tumor colorrectal, así como en su remisión (*Longo 2023*). En colaboración con la Universidad de Génova y el Hospital Pediátrico Gaslini, se demostró en estudios con ratones que varios ciclos de ayuno aumentan la eficacia de los inhibidores de la quinasa, fármacos frecuentemente utilizados en este tipo de tumores (*Caffa et al. 2015*).

En 2020 un laboratorio confirmó que combinando las dietas de ayuno con un inhibidor de la quinasa llamado rapamicina puede lograrse la supervivencia a largo plazo de ratones con cáncer colorrectal, concretamente inhibe la vía metabólica de señalización conocida como S6K-mTOR. Este fármaco produce un aumento de la glucosa en sangre tanto en los ratones como en el hombre, pudiendo fomentar el crecimiento del tumor,

por lo que el ayuno conseguiría frenar la progresión al tiempo que ofrece protección de las células sanas sometidas a quimioterapia (*Weng et al. 2020*).

Maira Di Tano investigó acerca del efecto sinérgico entre la vitamina C y la dieta que imita el ayuno sobre las células cancerígenas colorrectales, así como en otros tumores caracterizados por una mutación del KRAS: vía Ras-PKA alterada en casi el 30% de los tumores. Los resultados que utilizan modelos de ratones confirman que la vitamina C, por sí sola, posee un efecto antitumoral escaso o moderado, pero si se combinaba con condiciones de ayuno o dietas que imita el ayuno su actividad antitumoral se multiplicaba por 10, revelando un efecto significativo en la inhibición del crecimiento tumoral y la angiogénesis, así como un aumento en la apoptosis. Por consiguiente, nos realizamos la siguiente pregunta: ¿Por qué el ayuno es tan determinante para aumentar la capacidad antitumoral de la vitamina C? Porque en condiciones de alimentación normal, la ferritina está unida al hierro e impide que la vitamina C reaccione a su contacto. Durante el ayuno la ferritina disminuye y los niveles de hierro aumentan, lo cual permite que el hierro reaccione con la vitamina C y genere niveles tóxicos de radicales libres que provocan la muerte celular. No obstante, la asociación de la vitamina C con los ciclos de ayuno no bastaba para curar a los ratones, y solo cuando Di Tano añadió quimioterapia empezó a observar un efecto mucho más rotundo sobre el cáncer. Los investigadores sugieren que la combinación de una dieta que imite el ayuno junto con vitamina C puede ser una intervención de escasa toxicidad para probar en ensayos aleatorizados en pacientes con mutaciones de KRAS (*Di Tano et al. 2020*).

Actualmente, el Instituto IMDEA Alimentación junto con el Hospital Universitario Infanta Sofía de la Comunidad de Madrid están llevando a cabo un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal para evaluar si el ayuno de corta duración podría potenciar los efectos beneficios de la quimioterapia, reduciendo sus efectos secundarios (niveles de toxicidad) y aumentando la eficacia antitumoral. Los pacientes siguen un período de ayuno de 48 horas, alrededor de cada ciclo de quimioterapia (24 horas antes y 24 horas después, aproximadamente) pueden ingerir cualquier líquido sin calorías, como agua, café solo, té o infusiones. Para estudiar los efectos del ayuno se utiliza una cantidad pequeña de sangre, obtenida durante las mismas extracciones que se toman para el control rutinario de la quimioterapia, sin necesidad de realizar extracciones adicionales al paciente (*IMDEA 2024*).

Los pacientes que sufren cáncer colorrectal metastásico son de alto riesgo desde el punto de vista nutricional, y a veces acusan de manera significativa una resistencia anabólica: condición que hace que las estrategias de restricción calórica puedan acelerar los procesos catabólicos empeorando el pronóstico de la enfermedad. Por lo tanto, en los periodos en los que los pacientes no sigan los ciclos de dieta que imita al ayuno, deben someterse a un control estricto que les garantice un aporte adecuado, además de practicar ejercicio físico de resistencia. Para ello pueden tomarse en consideración

métodos que midan y monitoricen la masa y la fuerza muscular. En esta línea, la quimioterapia también provoca diversos efectos colaterales gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea y anorexia que podrían agravar el riesgo de desnutrición del paciente (Longo 2023).

11.5 Ayuno, alimentación y tumores ginecológicos

Un estudio realizado en el Norris Cancer Center de la Universidad del Sur de California recluta 20 pacientes, en su mayoría con cáncer ginecológico, que ayunaron 24, 48 o 72 horas mientras se sometían a quimioterapia; en la mayoría de los casos incluía gemcitabina y cisplatino. El estudio se ocupaba de la toxicidad de la terapia, no de los efectos sobre el tumor. Al comparar los resultados se observó que los pacientes que habían ayunado 72 horas frente a 24 horas acusaban menos náuseas y vómitos, menor reducción de las células sanguíneas, disminución más acusada del daño al ADN sobre las células inmunitarias y menor incidencia de neuropatías, que pueden manifestarse en forma de entumecimiento y dolor por lo general en manos y pies. Los biomarcadores como el IGF-1 pueden facilitar la evaluación de las diferencias en la toxicidad de la quimioterapia en subgrupos que alcanzan el estado de ayuno fisiológico. Conviene aclarar que el número de participantes en muchos casos es demasiado pequeño para considerar estadísticamente significativos estos efectos, y que para confirmarlos habría que emprender un estudio aleatorizado con una muestra más amplia (Dorff et al. 2016).

Otro ejemplo de tumores del área ginecológica se realizó con un ensayo de control aleatorizado en mujeres que recibieron al menos 6 ciclos de quimioterapia. Se comparó a las pacientes que mantenían un ayuno de solo agua durante 24 horas antes y 24 horas después de cada ciclo de quimioterapia con pacientes con libre alimentación. Los efectos secundarios relacionados con el tratamiento y la calidad de vida se evaluaron mediante el cuestionario NCCN-FACT FOSI-18. El análisis incluyó datos de 120 ciclos de quimioterapia. La mayoría de los pacientes tenían tumores malignos en estadio III y IV que requerían quimioterapia con múltiples agentes: 11 pacientes con cáncer de ovario, 8 de útero y 1 de cuello uterino. El 90% recibió terapia doble con taxanos y platino. Como resultados se obtuvo que la pérdida de peso, efectos tóxicos y las hospitalizaciones imprevistas fueron similares entre los grupos de tratamiento. Hubo menos reducciones o retrasos en la dosis en el grupo en ayunas. No hubo diferencias significativas en las puntuaciones medias de calidad de vida, pero las puntuaciones del grupo en ayunas mejoraron durante el transcurso del tratamiento hasta un nivel que alcanzó la diferencia mínima clínicamente importante (Riedinger et al. 2020).

11.6 Ayuno, alimentación y tumores hematológicos

En 2017 los laboratorios del Southwestern Medical Center Hospital de la University of Texas publicaban un estudio de los efectos del ayuno sobre un modelo de ratón con xenoinjerto de leucemia humana que demostraba que por sí solos los ciclos de ayuno reversionan la progresión de las leucemias linfoblástica aguda (ALL) tanto de linfocitos B

como de linfocitos T. Por el contrario, los ciclos de ayuno, por sí solos, no funcionaron en ratones con leucemia mieloide aguda (AML). Encontramos que la expresión atenuada del receptor de leptina (LEPR) es esencial para el desarrollo y mantenimiento de ALL, y que el ayuno inhibe el desarrollo de ALL mediante la regulación positiva de LEPR (*Lu et al. 2017*).

11.7 Ayuno, alimentación y tumores del sistema nervioso

Se investigó acerca del efecto de la inanición en las células de glioma *in vitro*, sobre ratones en tratamiento con el quimioterápico temozolomida. Realizaron un ayuno de 48 horas antes de la radio o quimioterapia y se midieron los efectos sobre la progresión del tumor y la supervivencia. Este método permitió sensibilizar a las células de glioma humano, de rata y de ratón, pero no a la glía mixta primaria, a la radio y quimioterapia (*F. Safdie et al. 2012*).

Los estudios centrados en el papel del ayuno en la progresión del glioblastoma en el hombre todavía son muy reducidos. El estudio prospectivo aleatorizado ERGO2 examina el efecto de una combinación de dieta cetogénica y ayuno con agua en 50 individuos diagnosticados de glioblastoma. Los pacientes recibieron: radioterapia y una dieta saludable o radioterapia más un solo ciclo de 6 días de dieta cetogénica combinada con 3 días de ayuno con agua. Como estaba previsto, este cambio de apenas 9 días en la alimentación resultó seguro, pero no determinó una diferencia significativa en el avance del glioblastoma. Al cabo de 6 meses, el 20% de los pacientes que combinaban el ayuno y la dieta cetogénica con radioterapia no dieron muestras del avance de la enfermedad, frente al 16% de los que habían sido sometidos exclusivamente a radioterapia. Publicaciones posteriores del grupo, no muestran un efecto en el objetivo primario (más tiempo libre de progresión de enfermedad). Sin embargo, se puede afirmar que los pacientes toleraron adecuadamente la restricción dietética, con una disminución de la glucemia que asoma como potencial marcador de buen pronóstico. Los investigadores sugieren que el consumo energético sorprendente bajo en el grupo control ha podido complicar la interpretación de los resultados (*Voss et al. 2020*).

11.8 Ayuno, alimentación y tumores cutáneos

Los primeros estudios de laboratorio se obtuvieron a través de la inyección de células tumorales del melanoma en ratones con niveles muy bajos de IGF-1, los llamados ratones GHRD, con mutaciones en el mismo gen que los ecuatorianos con síndrome de Laron o en ratones cuyos niveles de IGF-1 se habían descendido sometiendo a los animales a una dieta muy baja en proteínas. Dónde se objetó que, el tamaño del melanoma era mucho más reducido en los ratones con estas características (*Levine et al. 2014*). Varios años después, se estudió acerca de la combinación del ayuno de 48 horas con la quimioterapia: doxorubicina o ciclofosfamida y observamos un crecimiento más lento de los tumores, pero no la curación de los ratones. Aunque esta combinación no

lograba curar a los ratones, si conseguía reducir la metástasis en riñones, ganglios linfáticos, ovarios, bazo e hígado (*Shim et al. 2015*).

Aún no se ha tenido la posibilidad de emprender estudios clínicos sobre el melanoma en combinación con el ayuno o dieta que imita el ayuno, sin embargo, en un estudio publicado sobre el tema los autores informaron que la leptina y su receptor se expresan en tumores y líneas celulares de melanoma. Plantean la hipótesis de que la leptina contribuye a la progresión temprana del melanoma al evaluar su asociación con la positividad del ganglio centinela. En el estudio participaron 72 pacientes que estaban programados para someterse a un mapeo linfático y una biopsia del ganglio centinela. Los análisis de supervivencia y seguimiento revelaron una enfermedad más agresiva en los pacientes diabéticos. Los niveles elevados de leptina sérica predicen metástasis en el ganglio centinela en el melanoma. Aunque aún no se pueden extraer conclusiones de estos resultados, cabe esperar que los estudios clínicos permitan saber si unos niveles altos de glucosa en sangre y probablemente de IGF-1 y leptina provocan el crecimiento del melanoma y otros tumores (*Oba et al. 2016*).

Finalmente, apporto la siguiente tabla con el objetivo de esquematizar todos los estudios tanto publicados (260 pacientes totales, 172 en régimen de ayuno) como en desarrollo (740 pacientes totales, 350 en régimen de ayuno), muchos de ellos enumerados en los apartados anteriores. En conjunto, estos resultados, aunque no sean concluyentes, unidos a numerosos estudios de laboratorio, brindan una primera demostración de la seguridad y la posible eficacia de las dietas imitadoras del ayuno e inciden en la necesidad de ampliar los estudios clínicos sobre el papel del abordaje nutricional en la reducción de los efectos colaterales y una mayor eficacia de los fármacos antitumorales.

ESTUDIOS PUBLICADOS						
Año	Tipo de cáncer	Lugar	Tipo de estudio	Intervención	N.º	Resultado
2009	Varios: mama (2), próstata (2), ovario (1), uterino (1), pulmón no microcítico (1) y adenocarcinoma esofágico (1).	Universidad del Sur de California, Los Ángeles.	Informe sobre una serie de casos.	Ayuno de 48-140h antes y/o después de 5-56h de quimioterapia.	T:10 A:10	-
2015	Cáncer de mama (HER 2 negativo, estadio II-III).	Centro Médico de la Universidad de Leiden.	Estudio piloto aleatorizado.	Ayuno corto de 24h antes y 24h después de la quimioterapia.	T:13 A:7	Efectos beneficiosos sobre la tolerabilidad de la quimioterapia.

2016	Varios: mama, ovario, uterino, vejiga y pulmón no microcítico.	Universidad del Sur de California, Los Ángeles, en colaboración con el Norris Comprehensive Cancer Center y el LAC+USC Medical Center.	Estudio clínico aleatorizado; asignación paralela.	Ayuno solo con agua de 24 o 48 o 72h, antes de quimioterapia a base de platino.	T:20 A:20	El ayuno de 72h en concomitancia con la quimioterapia es seguro y factible, mostrando una reducción de los efectos colaterales.
2018	Cáncer de ovario y de mama.	Universidad de Charité, Berlín.	Estudio cruzado aleatorizado.	Dieta que imita el ayuno de 60h (36 antes y 24 después de la quimioterapia).	T:50 A:34	Mejor calidad de vida y menor sensación de fatiga.
2020	Cáncer de mama (HER 2 negativo, estadio II-III).	Centro Médico de la Universidad de Leiden, en colaboración con el Borstkanker Onderzoek Groep Pink Ribbon, Ámsterdam.	Estudio multicéntrico aleatorizado.	Dieta que imita el ayuno en concomitancia con quimioterapia neoadyuvante.	T:131 A:65	-
2020	Cáncer de mama receptor-positivo hormonal, sometidos a terapia hormonal.	Universidad de Génova y Fondazione IRCCS Instituto Nazionale dei Tumori, Milán.	Estudio prospectivo de un solo brazo, fase II.	Dieta que imita al ayuno repetida cada 3 o cuatro semanas hasta un máximo de 8 ciclos seguidos.	T:36 A:36	Reducción de los niveles de: insulina, leptina e IGF-1.

ESTUDIOS EN DESARROLLO

Tipo de cáncer	Lugar	Título del estudio	Tipo de estudio	Intervención	N.º	Objetivo
Cáncer de mama y melanoma.	Fondazione IRCCS Instituto Nazionale dei Tumori, Milán.	Impacto de la intervención dietética en la inmunidad al tumor: el DigesT Trial.	Estudio de un brazo y 3 grupos de participantes.	Ciclo de 5 días de dieta que imita el ayuno antes o después de la extirpación quirúrgica del tumor primario en mama o de los ganglios linfáticos en mama y melanoma.	T:36 A:36	Determinar el cambio inmunológico y metabólico inducido por la dieta que imita el ayuno en la fase preoperatoria y en la post operatoria.
Cáncer de mama (90) y cáncer de próstata (30).	USC en colaboración con el Norris Cancer Center y LAC+USC.	Papel de la dieta que imita el ayuno en la reducción de los efectos colaterales y el aumento de la respuesta a la quimioterapia en los pacientes con cáncer de mama o próstata.	Estudio clínico aleatorizado, fase II.	Dieta que imita al ayuno 3 días antes de la quimioterapia, durante las 12 semanas de tratamiento y un día después de la quimioterapia.	T:36 A:36	Estudiar si la dieta que imita el ayuno reduce la toxicidad de la quimioterapia y/o aumenta su eficacia.

Tumores sólidos y tumores hematológicos.	Universidad de Génova.	Dieta que imita el ayuno en pacientes sometidos a tratamiento activo contra el cáncer.	Estudio piloto de un brazo, prueba prospectiva.	Ciclos mensuales de dieta que imita el ayuno.	T:36 A:36	Verificar la viabilidad y la seguridad de los ciclos mensuales de dieta que imita el ayuno en pacientes con tumores sólidos o hematológicos sometidos a terapia.
Cáncer de mama.	Hospital Universitario, Policlínico Paolo Giaccone de Palermo.	Estudio aleatorizado BRCA Main Home Nutritional Intervention.	Estudio clínico aleatorizado.	Dieta que imita al ayuno cada dos meses.	T:36 A:36	Impacto de la dieta que imita el ayuno sobre niveles IGF-1 y otros factores de riesgo.
Cáncer de próstata en metástasis avanzada.	Universidad de Charité, Berlín.	Ayuno y terapia nutricional en pacientes con tumor en la próstata en metástasis avanzada.	Estudio clínico aleatorizado.	Ayuno de 60h modificado 36h antes y 24 después de la quimioterapia.	T:36 A:36	Evaluación de la eficacia de la combinación de ayuno y quimioterapia.
Quimioterapia a base de platino.	USC en colaboración con el Norris Cancer Center y LAC+USC.	Ayuno corto: impacto sobre la toxicidad.	Estudio clínico aleatorizado.	Ayuno corto antes de la quimioterapia.	T:36 A:36	Evaluar la seguridad y viabilidad del ayuno corto antes de administrar la combinación de quimioterapia con platino en pacientes con tumor sólido maligno en estadio avanzado.

Figura 10. Tabla sobre los principales estudios publicados y en desarrollo sobre el ayuno en pacientes oncológicos. Abreviaturas T: pacientes totales, A: pacientes en ayuno. Modificado de (Longo 2023).

12. Limitaciones en la investigación actual

12.1 Cribado y evaluación de la desnutrición

La principal limitación que se nos plantea a la hora de integrar el ayuno en los pacientes oncológicos es el estado nutricional. La Sociedad Europea para la Nutrición Clínica y el metabolismo (ESPEN), define la malnutrición como un estado consecuencia de la falta de ingestión y absorción de alimentos que provoca una alteración de la composición corporal (disminución de la masa magra) y de la masa celular, con la consiguiente disminución de las funciones físicas y mentales y afectación de la evolución clínica de la enfermedad.

La desnutrición en pacientes oncológicos es un proceso multifactorial que afecta a la ingesta de alimentos, aumentan las necesidades de energéticas, mientras disminuyen los estímulos anabólicos. La prevalencia de la desnutrición varía entre el 15-20% en el momento del diagnóstico del tumor, y puede incrementarse hasta un 80-90% en las fases avanzadas de la enfermedad. Es más frecuente en pacientes de edad avanzada y en

aquellos con tumores del tracto gastrointestinal, cáncer de cabeza y cuello o cáncer de pulmón (Tabita-Muresan et al. 2022).

La caquexia neoplásica es un complejo síndrome que puede ser la causa directa de casi una cuarta parte de los fallecimientos por cáncer. Se caracteriza por debilidad, pérdida marcada y progresiva de peso corporal, grasa y masa muscular (esquelética y cardíaca); anorexia y saciedad precoz; afectación rápida del estado general (rostro emaciado, piel pálida, rugosa, sin elasticidad, pérdida del vello); alteraciones metabólicas (anemia, edemas, déficit vitamínico, alteraciones hidroelectrolíticas) y déficit inmunológico (mayor tendencia a infecciones). La caquexia no solo aumenta la morbi-mortalidad, sino que disminuye la calidad de vida del paciente oncológico (García-Luna et al. 2006).

Existen tres grupos básicos para clasificar las causas de desnutrición en el paciente oncológico (García-Luna et al. 2006):

1. Derivadas del propio tumor:

- Alteraciones del aparato digestivo. Los trastornos mecánicos o funcionales alteran la forma de alimentación del paciente. Destacar los tumores de cabeza y cuello como uno de los cánceres que inducen con mayor frecuencia desnutrición, generando alteración en la masticación, salivación o deglución. En el tracto esofágico, la aparición de disfagia es la principal causa de desnutrición. En los tumores gástricos la anorexia y la saciedad precoz, o la obstrucción del tránsito a nivel gástrico. En los tramos más distales del tracto digestivo la aparición de cuadros oclusivos o subocclusivos son los datos clínicos más llamativos, junto con maldigestión y malabsorción.
- Alteraciones metabólicas.
- Producción de sustancias caquectizantes.

2. Relacionadas con el paciente:

- Anorexia y caquexia cancerosa. La Anorexia es multifactorial y aparece de forma muy frecuente en los cánceres avanzados es casi la norma con cifras que pueden llegar al 70%.
- Factores psicológicos. Los pacientes tienen una gran afectación de la esfera psicológica como consecuencia del propio diagnóstico y de la angustia ante los distintos tratamientos sobre todo por la agresividad de estos. La depresión, la ansiedad, el miedo son emociones comunes experimentadas por personas con cáncer y pueden contribuir a la anorexia.

3. Producidas por los tratamientos oncológicos:

- Cirugía. Conlleva un estrés metabólico con un aumento de las necesidades energético-proteicas. Además, en muchos pacientes la cirugía se realiza sobre un paciente que ya está malnutrido, lo que potencia la aparición de las complicaciones.

- Radioterapia. El efecto sobre el estado nutricional depende de la localización del tumor, de la extensión y de la dosis administrada y su fraccionamiento. Los efectos adversos dependerán de los tratamientos que haya recibido el paciente con anterioridad o que se administren concomitantemente con la radioterapia. Como regla general los efectos aparecen en las dos primeras semanas de comenzar, presentan su pico máximo cuando se han administrado los 2/3 de la dosis total y no suelen desaparecer hasta 2-4 semanas después de haber terminado el tratamiento. Algunos síntomas como las alteraciones del gusto, olfato y la xerostomía pueden tardar varios meses en recuperarse o incluso mantenerse indefinidamente.
- Quimioterapia. La aparición de los síntomas y su intensidad dependen de factores como el tipo fármaco empleado, el esquema de tratamiento (mono o poliquimioterapia), la dosis, la duración y las terapias concomitantes, a la vez que, de la susceptibilidad individual, en la que influye el estado clínico y nutricional previo. Los efectos adversos que pueden afectar el estado nutricional son numerosos: náuseas, vómitos, anorexia, alteraciones del gusto, mucositis, enteritis y ulceraciones de la mucosa. Consecuentemente, producen una disminución de la ingesta oral, desequilibrios electrolíticos, debilidad general y pérdida de peso.

En cuanto a las consecuencias derivadas de la desnutrición, esta asocia un empeoramiento de la evolución de la enfermedad, aparición de sarcopenia, una disminución de la respuesta al tratamiento administrado, mayor riesgo de toxicidad inducida por la radioterapia y/o quimioterapia y mayor riesgo de infecciones.

Para diagnosticar la malnutrición en pacientes oncológicos, se pueden utilizar una variedad de criterios y herramientas de evaluación. Algunos de los criterios y métodos comúnmente utilizados incluyen los mencionados a continuación (*Fernández López et al. 2013*).

El Índice de Valoración Global Subjetiva (IVGS) es un método que evalúa subjetivamente el estado nutricional del paciente a través de la combinación de la historia clínica, el examen físico y la valoración del estado funcional. El Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) es una herramienta de cribado rápida que evalúa el riesgo de malnutrición en función del índice de masa corporal, la pérdida de peso involuntaria y la presencia de una enfermedad aguda que afecta a la ingesta de alimentos durante más de cinco días. Y finalmente los criterios GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition), constan de dos dominios principales se requiere la presencia de al menos un criterio de cada uno para establecer el diagnóstico:

- Dominio fenotípico: Se refiere a la evaluación de la pérdida de peso no intencionada, la reducción de la masa muscular, la presencia de grasa subcutánea

reducida y la acumulación de grasa visceral. Requiere la presencia de al menos uno de los siguientes criterios:

- I. Pérdida de peso no intencionada.
 - II. Reducción de la masa muscular.
 - III. Presencia de grasa subcutánea reducida.
 - IV. Acumulación de grasa visceral.
- Dominio etiológico: Se refiere a la evaluación de las causas subyacentes de la malnutrición, como la ingesta inadecuada de alimentos, la absorción deficiente de nutrientes y el aumento de las demandas metabólicas. Requiere la presencia de al menos uno de los siguientes criterios:
- I. Ingesta reducida de alimentos o nutrientes.
 - II. Absorción alterada de nutrientes.
 - III. Aumento de las demandas metabólicas o catabolismo.

También se pueden utilizar técnicas de imagen como por ejemplo la tomografía computarizada a nivel de la tercera vertebra lumbar o la densitometría axial, siendo su principal limitación la exposición rutinaria a radiaciones ionizantes y el coste de las técnicas. La resonancia magnética también resulta de gran utilidad, pero elevado precio. Otros métodos alternativos son el uso del dinamómetro y la medición de la circunferencia de la pantorrilla; su combinación tiene un alto valor predictivo positivo en la determinación de la pérdida de masa muscular. Las guías internacionales no recomiendan otras técnicas como el análisis por bioimpedancia, ya que no mide la masa muscular, sino que se obtiene a partir de la cantidad de agua que hay en el cuerpo (Longo 2023).

Un estudio muestra que la implementación de un protocolo de valoración y soporte nutricional llevado a cabo al ingreso de pacientes oncológicos puede ayudar a evitar o retrasar el empeoramiento de su estado nutricional durante la hospitalización (*Tabita-Muresan et al. 2022*). Por tanto, apoya la integración de las intervenciones nutricionales en la práctica clínica habitual del manejo de los pacientes oncológicos hospitalizados.

En conclusión, el diagnóstico a tiempo de malnutrición permite prever la eficacia y la toxicidad de las terapias antitumorales para así modular su aplicación; puede mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos y reducir los costes asociados a su gestión clínica. Las comorbilidades, reducen las posibilidades de curación y la malnutrición asociada al cáncer es una comorbilidad frecuente, pero también un factor de riesgo sobre el que se puede intervenir.

12.2 Nutrición en la cirugía oncológica

En el caso de la cirugía, pilar fundamental en el tratamiento oncológico, los beneficios del ayuno se han descartado en los últimos años con la incorporación de las modificaciones dietéticas propias de los protocolos ERAS (Enhanced Recovery After

Surgery). En la actualidad, se ha demostrado que, en la atención perioperatoria del paciente, integrando la nutrición en el manejo general, evitando largos períodos de ayuno y restableciendo la alimentación oral lo antes posible han significado una reducción de la estancia hospitalaria, la tasa de complicaciones postoperatorias, la incidencia de reingresos y la mortalidad a los 30 días (*Weimann et al. 2021*).

12.3 Ejercicio físico y actividad de mantenimiento muscular

Debemos resaltar la importancia del ejercicio físico para la prevención de la enfermedad, durante la terapia para aumentar la tolerancia a los fármacos, en el período posterior y a largo plazo, participa en la reducción de efectos adversos y prevención de recidivas, disminuye el posible desarrollo de metástasis y atenuando el deterioro físico (*Hojman et al. 2018*).

No está bien definido el modo en el que la actividad física influye sobre los tumores, pero en parte está relacionado con la reducción de los niveles de glucosa e insulina, que a su vez obedece a la reducción de peso. Sin embargo, un metaanálisis que analizó los efectos de varios tipos de ejercicio físico en la insulina, el IGF-1 y la adiponectina en un total de 618 pacientes concluyó que la actividad física solo logra reducir los niveles de insulina (*Meyerhardt et al. 2020*).

En los pacientes oncológicos el ejercicio físico puede servir para contrarrestar los efectos de la quimioterapia y las radiaciones, como la fatiga y las náuseas. Puede acelerar la recuperación después de una cirugía o radioterapia, con la vuelta del paciente a unas condiciones normales y a una calidad de vida aceptable. El ejercicio físico debe continuar una vez terminado el tratamiento para mejorar la supervivencia global y específica para el cáncer. Además de escoger la actividad física más apropiada, es importante prescribir la intensidad, conviene empezar de un modo gradual y es importante no interrumpir nunca por completo la actividad. El American College of Sports Medicine recomienda un nivel mínimo de 90 minutos semanales de actividad física aeróbica de intensidad moderada. Como alternativa, pueden ser 45 minutos semanales de actividad física aeróbica de intensidad vigorosa o una combinación equivalente de actividad física moderada y vigorosa. Se aconseja sumar a lo anterior actividades o ejercicios de fuerza (actividad física con pesas) y flexibilidad muscular al menos 2 veces por semana. A través de estas medidas, se consigue mantener estable su peso corporal y fuerza de agarre, mostrando un aumento en el tiempo de la funcionalidad de la masa muscular y una disminución de la grasa (*Longo 2023*).

En conclusión, la idea principal se resume en lograr el mantenimiento del peso y masa muscular, y evitar el sedentarismo tanto durante la propia enfermedad como a posteriori. Se podrían mejorar los resultados de salud comunes relacionados con el cáncer, incluida la ansiedad, los síntomas depresivos, la fatiga, el funcionamiento físico y la calidad de vida (*Campbell et al. 2019*).

12.4 Impacto psicológico de las intervenciones dietéticas

Muchos pacientes al conocer su diagnóstico buscan alternativas en las que se puedan reconocer partícipes de su propio tratamiento. La implicación de los pacientes es fundamental, los cuestionarios realizados revelan que un porcentaje no despreciable añadieron alguna forma de ayuno o intervención dietética a las terapias estándar; existía el convencimiento de que el ayuno podría mejorar el pronóstico. Es sorprendente que un número elevado de individuos sea proclive a seguir las pautas dietéticas de ayuno. (*Fassier et al. 2018*).

El principal motivo por el que los pacientes ayunan es la necesidad de reducir los efectos colaterales asociados a la quimioterapia. Un aspecto interesante es que el ayuno parece disminuir la ansiedad de las pacientes porque comporta una decisión activa sobre su tratamiento, lo que puede proporcionarles un mayor sentido de control y autonomía. Además, cuando el profesional médico no apoya a una paciente que ha optado por esta estrategia alimentaria muchas veces esta opta por acudir a la medicina complementaria (*Mas et al. 2019*) este aspecto destaca la importancia de implicar a las pacientes, pero también, para el oncólogo, la conveniencia de formar un equipo capaz de gestionar los tratamientos convencionales con nuevas terapias integradas.

13. Conclusiones

La aplicación de las dietas de ayuno en el campo de la oncología se define como una intervención pseudocientífica al no poder someter los estudios a una experimentación basada en datos estadísticos. Aunque esta dinámica se encuentra en continuo crecimiento, muchos científicos y oncólogos ven la alimentación como un elemento marginal de la intervención terapéutica, un factor que corresponde más al estilo de vida y podría, si acaso, respaldar la “Medicina clásica”, la que consta de quimioterapia, radioterapia y cirugía. Esta actitud se explica porque la finalidad de los estudios clínicos oncológicos es la supervivencia general y sin progresión del tumor, y es muy difícil llevar a cabo estudios aleatorizados que calculen el impacto de las intervenciones nutricionales usando estándares aceptados por las agencias estatales, algo que hoy cumplen con más facilidad los estudios farmacológicos.

Las bases moleculares que relacionan el potencial poder terapéutico del ayuno con el cáncer están prácticamente definidas. El efecto Warburg describe el acentuado consumo de glucosa de las células tumorales que mantiene su homeostasis energética a través de la glucólisis aeróbica. Asimismo, conocemos las vías metabólicas AMPK y de las sirturinas que activan la autofagia como respuesta a la disminución de IGF-1, glucosa, insulina y GH. Al tiempo que la vía mTOR es desactivada y consecuentemente su inhibición de la autofagia. Como resultado obtenemos una limitación de la glucólisis y glutaminólisis, y la activación de la lipólisis y cetogénesis, esta reprogramación metabólica bloquea la progresión tumoral. El organismo se encuentra preparado evolutivamente para sobrevivir largos periodos de tiempo sin la necesidad de ingerir alimento, utilizando como sustrato energético los cuerpos cetónicos. Las células cancerígenas no son capaces de realizar este cambio y verían mermada su capacidad proliferativa, traducándose en un mayor grado de apoptosis.

Los estudios preclínicos brindan un fuerte apoyo al concepto de que el ayuno evoca resistencia a múltiples formas de estrés. Consigue reducir los niveles plasmáticos de factores de crecimiento y modula los sistemas intracelulares de detección de nutrientes, desviando así energía del crecimiento al mantenimiento. En consecuencia, la evidencia preclínica actualmente disponible sugiere que estas dietas protegen a las células normales contra los efectos nocivos derivados de la quimioterapia. Por el contrario, las células cancerosas no están protegidas debido a su autosuficiencia en señales de crecimiento. Este fenómeno radica en la importancia del ayuno como complemento terapéutico. Contrariamente, las nuevas guías rechazan su utilización en la cirugía oncológica.

Es importante destacar que los pacientes oncológicos muestran un riesgo superior de presentar un estado de malnutrición, siendo esta una de las principales limitaciones que se nos presentan debido al estado hipercatabólico de la enfermedad. Se considera

necesario la práctica concomitante de ejercicio físico con el objetivo de mantener la masa muscular y evitar la sarcopenia.

Al igual que otros tratamientos, las pautas dietéticas deben ser asignadas de forma individualizada y multidisciplinar. Esto se debe a la gran heterogeneidad tumoral y a la variabilidad existente entre pacientes. Por otro lado, proporcionar a los individuos información sobre un enfoque de medicina integrada, donde se pueden sentir más participes y actuar activamente en el curso de su enfermedad, tiene un impacto psicológico altamente positivo.

Finalmente, en relación con los ensayos comentados, aunque una notable mayoría de los estudios sugieren beneficios potenciales del ayuno en la tolerancia a los tratamientos y la reducción de los efectos secundarios, la evidencia clínica aún es limitada y se necesitan más ensayos controlados aleatorizados para establecer las adecuadas recomendaciones. Con los datos disponibles actualmente se puede afirmar que el ayuno a corto plazo y las dietas que imitan el ayuno como adyuvantes a la quimioterapia suponen una disminución significativa de su toxicidad. Sin embargo, esta medida no debería aplicarse como único método terapéutico pues los resultados que describen la disminución del tamaño tumoral y su progresión metastásica no son del todo esclarecedores, y aun se necesitan largos periodos de investigación. No obstante, lo que si podemos afirmar hoy en día es su seguridad en la práctica clínica.

14.Agradecimientos

La entrega de este trabajo significa el cierre de una etapa de continuo crecimiento, con tiempos de sacrificio y disfrute a partes iguales, con mucho que agradecer a todas las personas que me han acompañado durante estos 6 años.

En primer lugar, a mis tutoras, Ana y Coral, por orientarme a lo largo del trabajo e invertir su tiempo en implicarse en el proyecto.

A mi familia, su apoyo incondicional ha sido imprescindible y quería expresar mi enorme gratitud por la confianza que han depositado en mi en todo momento. En especial a mi abuela, Ángeles, su pasión por la Medicina me ha aportado la fuerza necesaria para llegar hasta aquí y siento que lo he conseguido por ella, para las dos.

A mis amigas por compartir tantos buenos momentos y saber estar a la altura de los malos. Mi segunda familia durante este trayecto, espero que en los sucesivos años encontremos nuestro lugar y lleguemos a estar tan felices como lo hemos sido juntas.

Muchas gracias a todos.

15. Bibliografía

1. Ajona, Daniel, Sergio Ortiz-Espinosa, Teresa Lozano, Francisco Exposito, Alfonso Calvo, Karmele Valencia, Miriam Redrado, et al. 2020. «Short-Term Starvation Reduces IGF-1 Levels to Sensitize Lung Tumors to PD-1 Immune Checkpoint Blockade». *Nature Cancer* 1 (1): 75-85. <https://doi.org/10.1038/s43018-019-0007-9>.
2. Albero, R., A. Sanz, y J. Playán. 2004. «Metabolismo en el ayuno». *Endocrinología y Nutrición* 51 (4): 139-48. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(04\)74599-4](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(04)74599-4).
3. Antunes, Fernanda, Adolfo Garcia Erustes, Angélica Jardim Costa, Ana Carolina Nascimento, Claudia Bincoletto, Rodrigo Portes Ureshino, Gustavo José Silva Pereira, y Soraya Soubhi Smaili. 2018a. «Autophagy and Intermittent Fasting: The Connection for Cancer Therapy?» *Clinics* 73. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e814s>.
4. Bhutani, Surabhi, Monica C. Klempel, Cynthia M. Kroeger, John F. Trepanowski, y Krista A. Varady. 2013. «Alternate Day Fasting and Endurance Exercise Combine to Reduce Body Weight and Favorably Alter Plasma Lipids in Obese Humans». *Obesity* 21 (7): 1370-79. <https://doi.org/10.1002/oby.20353>.
5. Bonorden, Melissa J. L., Olga P. Rogozina, Christina M. Kluczny, Michael E. Grossmann, Patricia L. Grambsch, Joseph P. Grande, Susan Perkins, Anna Lokshin, y Margot P. Cleary. 2009. «Intermittent Calorie Restriction Delays Prostate Tumor Detection and Increases Survival Time in TRAMP Mice». *Nutrition and Cancer* 61 (2): 265-75. <https://doi.org/10.1080/01635580802419798>.
6. Brandhorst, Sebastian, y Valter D. Longo. 2016. «Fasting and Caloric Restriction in Cancer Prevention and Treatment». *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer* 207:241-66. https://doi.org/10.1007/978-3-319-42118-6_12.
7. Buschemeyer, W. Cooper, Joseph C. Klink, John C. Mavropoulos, Susan H. Poulton, Wendy Demark-Wahnefried, Stephen D. Hursting, Pinchas Cohen, David Hwang, Tracy L. Johnson, y Stephen J. Freedland. 2010. «Effect of Intermittent Fasting with or without Caloric Restriction on Prostate Cancer Growth and Survival in SCID Mice». *The Prostate* 70 (10): 1037-43. <https://doi.org/10.1002/pros.21136>.
8. Cabo, Rafael de, y Mark P. Mattson. 2019. «Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease». *The New England Journal of Medicine* 381 (26): 2541-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1905136>.

9. Caffa, Irene, Vito D'Agostino, Patrizia Damonte, Debora Soncini, Michele Cea, Fiammetta Monacelli, Patrizio Odetti, et al. 2015. «Fasting potentiates the anticancer activity of tyrosine kinase inhibitors by strengthening MAPK signaling inhibition». *Oncotarget* 6 (14): 11820-32.
10. Campbell, Kristin L., Kerri M. Winters-Stone, Joachim Wiskemann, Anne M. May, Anna L. Schwartz, Kerry S. Courneya, David S. Zucker, et al. 2019. «Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 51 (11): 2375-90. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002116>.
11. Cantley, Lewis C. 2002. «The Phosphoinositide 3-Kinase Pathway». *Science (New York, N.Y.)* 296 (5573): 1655-57. <https://doi.org/10.1126/science.296.5573.1655>.
12. Carvajal, Vanessa, Andrea Marín, Daniela Gihardo, Fernando Maluenda, Fernando Carrasco, Rodrigo Chamorro, Vanessa Carvajal, et al. 2023. «El ayuno intermitente y sus efectos en la salud metabólica en humanos». *Revista médica de Chile* 151 (1): 81-100. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872023000100081>.
13. Cioffi, Iolanda, Andrea Evangelista, Valentina Ponzio, Giovannino Ciccone, Laura Soldati, Lidia Santarpia, Franco Contaldo, Fabrizio Pasanisi, Ezio Ghigo, y Simona Bo. 2018. «Intermittent versus Continuous Energy Restriction on Weight Loss and Cardiometabolic Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials». *Journal of Translational Medicine* 16 (1): 371. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1748-4>.
14. Contiero, Paolo, Franco Berrino, Giovanna Tagliabue, Antonio Mastroianni, Maria Gaetana Di Mauro, Sabrina Fabiano, Monica Annulli, y Paola Muti. 2013. «Fasting Blood Glucose and Long-Term Prognosis of Non-Metastatic Breast Cancer: A Cohort Study». *Breast Cancer Research and Treatment* 138 (3): 951-59. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2519-9>.
15. Di Tano, Maira, Franca Raucci, Claudio Vernieri, Irene Caffa, Roberta Buono, Maura Fanti, Sebastian Brandhorst, et al. 2020. «Synergistic effect of fasting-mimicking diet and vitamin C against KRAS mutated cancers». *Nature Communications* 11 (mayo):2332. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16243-3>.
16. Dorff, Tanya B., Susan Groshen, Agustin Garcia, Manali Shah, Denice Tsao-Wei, Huyen Pham, Chia-Wei Cheng, et al. 2016. «Safety and Feasibility of Fasting in Combination with Platinum-Based Chemotherapy». *BMC Cancer* 16 (junio):360. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2370-6>.

17. Espinosa, Alan, Aquiles Rubio-Blancas, Anais Camacho-Zamora, Itzel Salcedo-Grajales, Ana Paula Bravo-García, Santiago Rodríguez-Vega, Regina Barrera-Flores, et al. 2023. «Intermittent fasting: effects in diverse clinical settings». *Nutrición Hospitalaria*. <https://doi.org/10.20960/nh.04790>.
18. Fassier, Philippine, Bernard Srouf, Bruno Raynard, Laurent Zelek, Patrice Cohen, Patrick Bachmann, Marina Touillaud, et al. 2018. «Fasting and Weight-Loss Restrictive Diet Practices among 2,700 Cancer Survivors: Results from the NutriNet-Santé Cohort». *International Journal of Cancer* 143 (11): 2687-97. <https://doi.org/10.1002/ijc.31646>.
19. Faubert, Brandon, Emma E. Vincent, Maya C. Poffenberger, y Russell G. Jones. 2015. «The AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) and Cancer: Many Faces of a Metabolic Regulator». *Cancer Letters* 356 (2 Pt A): 165-70. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.01.018>.
20. Fernández López, María Teresa, Cecilia Alejandra Saenz Fernández, María Trinidad de Sás Prada, Susana Alonso Urrutia, María Luisa Bardasco Alonso, María Teresa Alves Pérez, María Teresa Rivero Luis, Paula Álvarez Vázquez, y José Antonio Mato Mato. 2013. «Desnutrición en pacientes con cáncer: una experiencia de cuatro años». *Nutrición Hospitalaria* 28 (2): 372-81. <https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.2.6239>.
21. Finley, Lydia W. S., y Marcia C. Haigis. 2012. «Metabolic Regulation by SIRT3: Implications for Tumorigenesis». *Trends in Molecular Medicine* 18 (9): 516-23. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.05.004>.
22. Fontana, Luigi, y Linda Partridge. 2015. «Promoting Health and Longevity through Diet: from Model Organisms to Humans». *Cell* 161 (1): 106-18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.020>.
23. García-Luna, P. P., J. Parejo Campos, y J. L. Pereira Cunill. 2006. «Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico». *Nutrición Hospitalaria* 21 (mayo):10-16.
24. Groot, Stefanie de, Hanno Pijl, Jacobus J. M. van der Hoeven, y Judith R. Kroep. 2019. «Effects of short-term fasting on cancer treatment». *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 38 (1): 209. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1189-9>.
25. Heiden, Matthew G. Vander, y Ralph J. DeBerardinis. 2017. «Understanding the intersections between metabolism and cancer biology». *Cell* 168 (4): 657-69. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.039>.

26. Houtkooper, Riekelt H., Eija Pirinen, y Johan Auwerx. 2012. «Sirtuins as Regulators of Metabolism and Healthspan». *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* 13 (4): 225-38. <https://doi.org/10.1038/nrm3293>.
27. Instituto IMDEA Alimentación. (2024). Ensayo clínico sobre el ayuno y la quimioterapia en pacientes con cáncer colorrectal. [Instituto IMDEA Alimentación]. En colaboración con el Hospital Universitario Infanta Sofía de la Comunidad de Madrid.
28. Jalal, Shadia. 2022. «Randomized Controlled Pilot Study to Evaluate Fasting-mimicking Diet in Patients Receiving Chemo-immunotherapy for Treatment of Metastatic Non-small Cell Lung Cancer». Clinical trial registration NCT03700437. clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03700437>.
29. K. Ovalle, William, C. Nahirney, Patrick. 2021. *Netter. Histología esencial*. Tercera Edición. Elsevier.
30. Kopeina, Gelina S., Vyacheslav V. Senichkin, y Boris Zhivotovsky. 2017. «Caloric restriction - A promising anti-cancer approach: From molecular mechanisms to clinical trials». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 1867 (1): 29-41. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2016.11.002>.
31. L Kierszenbaum, Abraham, Tres, Laura. 2020. *Histología y biología celular: Introducción a la anatomía patológica*. Quinta edición. Elsevier.
32. Leslie, Wilma S., Ian Ford, Naveed Sattar, Kieren G. Hollingsworth, Ashley Adamson, Falko F. Sniehotta, Louise McCombie, et al. 2016. «The Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT): protocol for a cluster randomised trial». *BMC Family Practice* 17 (febrero):20. <https://doi.org/10.1186/s12875-016-0406-2>.
33. Levine, Morgan E., Jorge A. Suarez, Sebastian Brandhorst, Priya Balasubramanian, Chia-Wei Cheng, Federica Madia, Luigi Fontana, et al. 2014. «Low Protein Intake Is Associated with a Major Reduction in IGF-1, Cancer, and Overall Mortality in the 65 and Younger but Not Older Population». *Cell Metabolism* 19 (3): 407-17. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.02.006>.
34. Liu, Deying, Yan Huang, Chensihan Huang, Shunyu Yang, Xueyun Wei, Peizhen Zhang, Dan Guo, et al. 2022. «Calorie Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss». *New England Journal of Medicine* 386 (16): 1495-1504. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114833>.
35. Longo, Valter. 2023. *El ayuno contra el cáncer*. Primera Edición. Milán: Penguin Random House Grupo Editorial.
36. Lu, Zhigang, Jingjing Xie, Guojin Wu, Jinhui Shen, Robert Collins, Weina Chen, Xunlei Kang, et al. 2017. «Fasting Selectively Blocks Development of Acute

- Lymphoblastic Leukemia via Leptin-Receptor Upregulation». *Nature Medicine* 23 (1): 79-90. <https://doi.org/10.1038/nm.4252>.
37. Malinowski, Bartosz, Klaudia Zalewska, Anna Węsierska, Maya M. Sokołowska, Maciej Socha, Grzegorz Liczner, Katarzyna Pawlak-Osińska, y Michał Wiciński. 2019. «Intermittent Fasting in Cardiovascular Disorders—An Overview». *Nutrients* 11 (3): 673. <https://doi.org/10.3390/nu11030673>.
 38. Marinac, Catherine R., Sandahl H. Nelson, Caitlin I. Breen, Sheri J. Hartman, Loki Natarajan, John P. Pierce, Shirley W. Flatt, Dorothy D. Sears, y Ruth E. Patterson. 2016. «Prolonged Nightly Fasting and Breast Cancer Prognosis». *JAMA Oncology* 2 (8): 1049-55. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0164>.
 39. Mas, Sébastien, Alice Le Bonniec, y Florence Cousson-Gélie. 2019. «Why Do Women Fast during Breast Cancer Chemotherapy? A Qualitative Study of the Patient Experience». *British Journal of Health Psychology* 24 (2): 381-95. <https://doi.org/10.1111/bjhp.12358>.
 40. Mauvais-Jarvis, Franck. 2018. «Gender Differences in Glucose Homeostasis and Diabetes». *Physiology & Behavior* 187 (abril):20-23. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.08.016>.
 41. McCormick, David L., William D. Johnson, Todd M. Haryu, Maarten C. Bosland, Ronald A. Lubet, y Vernon E. Steele. 2007. «Null Effect of Dietary Restriction on Prostate Carcinogenesis in the Wistar-Unilever Rat». *Nutrition and Cancer* 57 (2): 194-200. <https://doi.org/10.1080/01635580701277494>.
 42. Meyerhardt, Jeffrey A., Melinda L. Irwin, Lee W. Jones, Sui Zhang, Nancy Campbell, Justin C. Brown, Michael Pollak, et al. 2020. «Randomized Phase II Trial of Exercise, Metformin, or Both on Metabolic Biomarkers in Colorectal and Breast Cancer Survivors». *JNCI Cancer Spectrum* 4 (1): pkz096. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz096>.
 43. Moro, Tatiana, Grant Tinsley, Antonino Bianco, Giuseppe Marcolin, Quirico Francesco Pacelli, Giuseppe Battaglia, Antonio Palma, Paulo Gentil, Marco Neri, y Antonio Paoli. 2016. «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». *Journal of Translational Medicine* 14 (1): 290. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1044-0>.
 44. Nencioni, Alessio, Irene Caffa, Salvatore Cortellino, y Valter D. Longo. 2018. «Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application». *Nature reviews. Cancer* 18 (11): 707-19. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0061-0>.

45. Oba, Junna, Wei Wei, Jeffrey E. Gershenwald, Marcella M. Johnson, Cynthia M. Wyatt, Julie A. Ellerhorst, y Elizabeth A. Grimm. 2016. «Elevated Serum Leptin Levels Are Associated with an Increased Risk of Sentinel Lymph Node Metastasis in Cutaneous Melanoma». *Medicine* 95 (11): e3073. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003073>.
46. O'Flanagan, Ciara H., Laura A. Smith, Shannon B. McDonell, y Stephen D. Hursting. 2017a. «When less may be more: calorie restriction and response to cancer therapy». *BMC Medicine* 15 (mayo):106. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0873-x>.
47. O'Flanagan, Ciara H., Laura A. Smith, Shannon B. McDonell, y Stephen D. Hursting. 2017b. «When Less May Be More: Calorie Restriction and Response to Cancer Therapy». *BMC Medicine* 15 (1): 106. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0873-x>.
48. Palomino-Pérez, Magally Jazmín, Oscar Fernando Pacheco-Serrano, Cosette Durán-Castillo, María Fernanda María-Fernanda, Lorena del Rocío Ibarra-Reynoso, y Yeniley Ruiz-Noa. 2022. «Ayuno y quimioterapia, juntos contra el cáncer de mama». *Contactos, Revista de Educación en Ciencias e Ingeniería*, n.º 125 (octubre), 35-42.
49. Paoli, Antonio, Antonino Bianco, y Keith A. Grimaldi. 2015. «The Ketogenic Diet and Sport: A Possible Marriage?» *Exercise and Sport Sciences Reviews* 43 (3): 153-62. <https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000050>.
50. Patterson, Ruth E., y Dorothy D. Sears. 2017. «Metabolic Effects of Intermittent Fasting». *Annual Review of Nutrition* 37 (1): 371-93. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064634>.
51. Pollak, Michael. 2008. «Insulin and Insulin-like Growth Factor Signalling in Neoplasia». *Nature Reviews. Cancer* 8 (12): 915-28. <https://doi.org/10.1038/nrc2536>.
52. Riedinger, Courtney J., Kristopher J. Kimball, Larry C. Kilgore, Clayton W. Bell, Robert E. Heidel, y Jonathan D. Boone. 2020. «Water Only Fasting and Its Effect on Chemotherapy Administration in Gynecologic Malignancies». *Gynecologic Oncology* 159 (3): 799-803. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.09.008>.
53. Safdie, Fernando, Sebastian Brandhorst, Min Wei, Weijun Wang, Changhan Lee, Saewon Hwang, Peter S. Conti, Thomas C. Chen, y Valter D. Longo. 2012. «Fasting Enhances the Response of Glioma to Chemo- and Radiotherapy». *PLoS One* 7 (9): e44603. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044603>.

54. Safdie, Fernando M., Tanya Dorff, David Quinn, Luigi Fontana, Min Wei, Changhan Lee, Pinchas Cohen, y Valter D. Longo. 2009. «Fasting and cancer treatment in humans: A case series report». *Aging (Albany NY)* 1 (12): 988-1007.
55. Scognamiglio, Michele, Dario Costa, Antonio Sorriento, y Claudio Napoli. 2019. «Current Drugs and Nutraceuticals for the Treatment of Patients with Dyslipidemias». *Current Pharmaceutical Design* 25 (1): 85-95. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190130101108>.
56. Sebastián, Carlos, Bernadette M. M. Zwaans, Dafne M. Silberman, Melissa Gymrek, Alon Goren, Lei Zhong, Oren Ram, et al. 2012. «The Histone Deacetylase SIRT6 Is a Tumor Suppressor That Controls Cancer Metabolism». *Cell* 151 (6): 1185-99. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.10.047>.
57. Shi, Yandong, Emanuela Felley-Bosco, Thomas M. Marti, Katrin Orlowski, Martin Pruschy, y Rolf A. Stahel. 2012. «Starvation-Induced Activation of ATM/Chk2/P53 Signaling Sensitizes Cancer Cells to Cisplatin». *BMC Cancer* 12 (diciembre):571. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-571>.
58. Shim, Hong Seok, Min Wei, Sebastian Brandhorst, y Valter D. Longo. 2015. «Starvation Promotes REV1 SUMOylation and P53-Dependent Sensitization of Melanoma and Breast Cancer Cells». *Cancer Research* 75 (6): 1056-67. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-2249>.
59. Tabita-Muresan, Bianca, Ana Jiménez-Portilla, Ana Artero, Yesica Ruiz-Berjaga, Mar Llamas, Miriam Lobo, Carlos Campo-Herrero, et al. 2022. «Valoración e intervención nutricional en pacientes oncológicos hospitalizados en riesgo de desnutrición o con desnutrición: evaluación del efecto sobre parámetros antropométricos y de composición corporal». *Nutrición Hospitalaria* 39 (6): 1316-24. <https://doi.org/10.20960/nh.04219>.
60. Vaupel, Peter, y Gabriele Multhoff. 2021. «Revisiting the Warburg Effect: Historical Dogma versus Current Understanding». *The Journal of Physiology* 599 (6): 1745-57. <https://doi.org/10.1113/JP278810>.
61. Voss, Martin, Marlies Wagner, Nina von Mettenheim, Patrick N. Harter, Katharina J. Wenger, Kea Franz, Jörg Bojunga, et al. 2020. «ERGO2: A Prospective, Randomized Trial of Calorie-Restricted Ketogenic Diet and Fasting in Addition to Reirradiation for Malignant Glioma». *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 108 (4): 987-95. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.06.021>.

62. Wang, Yahui, y Gary J. Patti. 2023. «The Warburg Effect: A Signature of Mitochondrial Overload». *Trends in Cell Biology* 33 (12): 1014-20. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2023.03.013>.
63. Weng, Mei-lin, Wan-kun Chen, Xiang-yuan Chen, Hong Lu, Zhi-rong Sun, Qi Yu, Peng-fei Sun, et al. 2020. «Fasting Inhibits Aerobic Glycolysis and Proliferation in Colorectal Cancer via the Fdft1-Mediated AKT/mTOR/HIF1 α Pathway Suppression». *Nature Communications* 11 (1): 1869. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15795-8>.
64. Wilhelmi de Toledo, Françoise, Franziska Grundler, Audrey Bergouignan, Stefan Drinda, y Andreas Michalsen. 2019. «Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects». *PLoS ONE* 14 (1): e0209353. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209353>.
65. Yang, Lifeng, Sriram Veneti, y Deepak Nagrath. 2017. «Glutaminolysis: A Hallmark of Cancer Metabolism». *Annual Review of Biomedical Engineering* 19 (junio):163-94. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071516-044546>.