

Trabajo de Fin de Grado

Grado en Nutrición Humana y Dietética

Curso 2023/24

Ayuno periódico: seguridad, ventajas y contraindicaciones

Angélica Díaz de León

(alu0101409955@ull.edu.es)

Tutor: Nestor Vicente Torres Darias

Co-tutor: Guido Santos Rosales

Índice

Resumen.....	3
Abstract.....	4
Palabras claves.....	5
Abreviaturas.....	5
Objetivos.....	7
Marco teórico.....	8
Breve historia y evolución.....	8
Ayuno: contextualización y clasificación.....	9
Tipos de ayuno.....	10
Ayuno periódico.....	12
Fisiología del ayuno.....	13
Ventajas.....	15
Contraindicaciones.....	17
Metodología.....	18
Estrategia y términos de búsqueda.....	18
Criterios de selección.....	18
Resultados y discusión.....	20
Seguridad del ayuno periódico en sujetos sano.....	26
Seguridad del ayuno periódico en sujetos con patologías.....	27
Conclusiones.....	28
Bibliografía.....	29

Resumen

En la actualidad, son muchas las personas que buscan alargar su esperanza de vida y mejorar su salud, reduciendo el riesgo de desarrollar enfermedades. En el contexto de la nutrición, esto se puede lograr mediante diferentes estrategias nutricionales, entre las que se encuentra el ayuno periódico, un método dietético cada vez más popular y que consiste en ayunar durante un período prolongado (más de dos días), seguido de un período de realimentación *ad libitum*.

El trabajo ha consistido en una revisión bibliográfica en la cual se han analizado los distintos programas de ayuno periódico para determinar si son seguros o no, así como para conocer cuáles son sus ventajas y contraindicaciones. Además, se ha evaluado la seguridad de esta intervención como tratamiento en distintas enfermedades crónicas.

La evidencia actual muestra como el ayuno periódico puede ser considerado como una estrategia segura y eficaz tanto para individuos sanos como para tratar ciertas patologías, siempre y cuando se lleve a cabo bajo la supervisión médica de un profesional, aunque faltan estudios más rigurosos que reafirman estos hallazgos.

Abstract

Currently, there are many people seeking to extend their life expectancy and improve their health, reducing the risk of developing diseases. In the context of nutrition, this can be achieved through different nutritional strategies, including periodic fasting, an increasingly popular dietary method that consists of fasting for a prolonged period (more than two days), followed by an *ad libitum* feedback period.

The work has consisted of a bibliographic review in which the different periodic fasting programs have been analyzed to determine whether they are safe or not, as well as to know what their advantages and contraindications are. Furthermore, the safety of this intervention as a treatment in different chronic diseases has been evaluated.

Current evidence shows how periodic fasting can be considered a safe and effective strategy both for healthy individuals and to treat certain pathologies, as long as it is carried out under the medical supervision of a professional, although more rigorous studies are lacking to reaffirm these findings.

Palabras claves

Ayuno periódico, dieta que imita el ayuno, ayuno de sólo agua, seguridad, ventajas, contraindicaciones.

Abreviaturas

AP: ayuno periódico

AI: ayuno intermitente

RC: restricción calórica

ADA: ayuno en días alternos

RTA: restricción de tiempo de alimentación

DIA: Dieta de imitación del ayuno

AGL: ácido grasos libres

IHG: índice de hígado graso

IMC: índice de masa corporal

AR: artritis reumatoides

EM: esclerosis múltiple

ERGE: reflujo gastroesofágico

PA: presión arterial

EMRR: esclerosis múltiple recidivante-remitente

EA: efectos adversos

EAG: efectos adversos graves

DMT2: diabetes mellitus tipo dos

DC: dieta cetogénica

Introducción

La sobrealimentación se ha convertido en una epidemia global, especialmente en la sociedad moderna. Nos encontramos constantemente expuestos a una avalancha de alimentos procesados, ricos en calorías, azúcares añadidos y grasas saturadas, que son altamente atractivos pero nutricionalmente pobres. Estos alimentos, junto con la frecuencia excesiva de ingestas al día, contribuyen directamente al desarrollo de diversas enfermedades, principalmente enfermedades crónicas no transmisibles como la obesidad, la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares, y algunos tipos de cáncer [1].

Estudios prospectivos han expuesto que las personas que comen con mucha frecuencia (6 o más veces al día) tienen un riesgo significativamente mayor de padecer enfermedades crónicas en comparación con las que comen con poca frecuencia (1 o 2 veces al día) [2].

En este contexto, el ayuno periódico (AP) ha demostrado inducir mejoras en múltiples biomarcadores de salud, además de reducir los factores de riesgo asociados con numerosas enfermedades crónicas. Este tipo de ayuno parece tener propiedades prometedoras que repara y rejuvenece el organismo y estas propiedades solo se activan durante el periodo de ayuno [3].

Esto es de una gran relevancia debido a que estudios epidemiológicos nos indican que la prevalencia de enfermedades metabólicas e inflamatorias está aumentando a un ritmo alarmante. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 74% de todas las muertes en el mundo son debidas a las enfermedades no transmisibles (ENT). Estas enfermedades no solo afectan la calidad de vida de las personas, sino que también representan una carga significativa para los sistemas de salud.

Además, en la actualidad, existe una tendencia preocupante a recetar medicamentos como primera opción al tratamiento de las enfermedades no transmisibles sin considerar, en primer lugar, los hábitos y estilo de vida de los pacientes.

El AP, definido más adelante, es un enfoque cada vez más popular que ayuda en el tratamiento de enfermedades metabólicas e inflamatorias, así como en la prevención de los mecanismos implicados en el envejecimiento, optimizando la salud y esperanza de vida al ejercer efectos pleiotrópicos [3].

Hoy en día conocemos los múltiples beneficios y la seguridad de ayunar, concretamente del ayuno intermitente (AI), pero se desconoce la seguridad de esta nueva tendencia. Es por ello que este trabajo de fin de grado se propone analizar a fondo la seguridad del ayuno periódico, además de determinar sus ventajas y contraindicaciones. Se revisará la evidencia científica disponible y se discutirá el potencial del ayuno periódico como tratamiento para diversas enfermedades metabólicas e inflamatorias y mejorar así la salud pública.

Objetivos

En este trabajo se pretende llevar a cabo una revisión de la bibliografía con los siguientes objetivos generales:

- Analizar/revisar la literatura científica sobre la seguridad del ayuno periódico, tanto de la dieta que imita el ayuno como del ayuno de sólo agua, en individuos sanos e individuos con patologías.

Como objetivos específicos nos proponemos:

- Definir el término ayuno periódico, describir los distintos tipos de ayuno periódico y diferenciarlo del ayuno intermitente.
- Conocer los mecanismos moleculares del ayuno periódico.
- Determinar las ventajas y las contraindicaciones del AP.

Marco teórico

Breve historia y evolución

En la antigüedad, el ayuno no era una elección consciente, sino una necesidad impuesta por las circunstancias. Las comunidades primitivas dependían de la caza y la recolección para obtener su sustento diario, lo que significaba que no siempre tenían garantizada la comida diaria. Este patrón de períodos de abundancia seguidos de escasez obligaba a los seres humanos a pasar largos intervalos sin comer, convirtiendo el ayuno en una parte intrínseca de la supervivencia. Esta experiencia de privación alimentaria involuntaria moldeó las prácticas y los hábitos que, con el tiempo, evolucionaron hacia formas más estructuradas y conscientes de ayuno en distintas culturas y religiones.

Así, el ayuno se convirtió en una práctica común a lo largo de la historia humana, utilizada en varios ámbitos. En cuanto al uso en la salud, los antiguos griegos observaron que muchos animales evitaban naturalmente la comida cuando estaban enfermos, deduciendo que el ayuno era un remedio natural, un "instinto de ayuno". Además, el ayuno también fue utilizado para la mejora de la cognición mental; se dice que el matemático Pitágoras ayunaba 40 días antes de los exámenes y exigía lo mismo a sus alumnos para optimizar el aprendizaje [12].

En el ámbito espiritual, el ayuno es significativo en muchas religiones, prescribiéndose en días específicos del año como un ritual de "limpieza" o "purificación" [12]. Por ejemplo, los musulmanes ayunan desde el amanecer hasta el anoecer durante el mes de Ramadán, mientras que cristianos, judíos, budistas e hindúes también practican el ayuno en días designados de la semana o del calendario [4].

A lo largo del tiempo, el ayuno también ha sido defendido como terapia para la obesidad. En 1915, Folin y Denis recomendaron períodos cortos y repetidos de inanición como un método seguro y eficaz para reducir el peso. Además, el ayuno se ha utilizado como medio de protesta política; Gandhi, por ejemplo, ayunó al menos 14 veces por razones políticas, incluyendo tres ocasiones en las que ayunó durante 21 días consecutivos [15].

El ayuno, por tanto, ha tenido una evolución multifacética, adaptándose a diferentes contextos y necesidades a lo largo de la historia. Desde su origen como una respuesta a las fluctuaciones naturales en la disponibilidad de alimentos, se ha consolidado como una práctica integral en ámbitos de la salud, la espiritualidad y la política. Este recorrido histórico del ayuno ilustra su versatilidad y relevancia, presentándose como una práctica antigua que sigue desempeñando un papel significativo en la vida moderna.

Ayuno: contextualización y clasificación

En los últimos años, el ayuno ha resurgido como una práctica popular, atrayendo la atención de personas que buscan mejorar su salud y bienestar. Si bien se trata de una costumbre ancestral con raíces en diversas culturas y religiones, su revalorización actual se debe a los numerosos beneficios que se le atribuyen, tanto a nivel físico como mental.

La ciencia ha descubierto que el ayuno, más allá de ser una práctica para perder peso, desencadena una serie de cambios en el organismo con un gran potencial para mejorar la salud. Entre estos beneficios encontramos la cetogénesis, un estado metabólico donde el cuerpo utiliza la grasa como fuente de energía principal, lo que trae consigo mejoras en la función cognitiva, la reducción de la inflamación y la potenciación de la salud celular. Además, el ayuno ha demostrado ser un aliado para combatir el estrés oxidativo, ya que aumenta la resistencia al estrés, y promueve la autofagia, un proceso de limpieza celular que elimina componentes dañinos y renueva las células [4] [5].

Estas investigaciones han abierto la puerta a explorar el ayuno como terapia complementaria para diversas enfermedades, incluyendo la epilepsia, la enfermedad de Alzheimer y la artritis reumatoide, obteniendo resultados tan efectivos como algunos medicamentos [4].

A continuación, exploraremos en profundidad el mundo del ayuno, definiendo qué es, cuáles son sus diferentes tipos, centrándonos en el ayuno periódico.

En los estudios más recientes, el ayuno se define como la abstinencia voluntaria de algunos o todos los alimentos y bebidas por razones terapéuticas, espirituales o políticas, durante un periodo determinado [5]. Esta práctica puede variar en cuanto a su duración, desde unas pocas horas hasta varios días o incluso semanas.

El ayuno es distinto a la restricción calórica (RC) [4]. Estos se diferencian en que, aunque ambas dietas se consideran cetogénicas, en el ayuno no hay un límite de calorías ingeridas, únicamente el tiempo en las que estas se consumen, mientras que en la restricción calórica se reduce el consumo de calorías totales hasta un 30% menos, sin caer en una malnutrición [6].

Si bien la restricción calórica (RC) ha demostrado ser una herramienta efectiva para combatir el envejecimiento, su implementación a largo plazo puede generar efectos secundarios no deseados, como la desnutrición, debido al estado nutricional tan bajo que induce. En este contexto, el ayuno intermitente (AI) y el ayuno periódico surgen como alternativas prometedoras que minimizan los efectos secundarios de la RC a largo plazo, maximizan su eficacia y ofrecen mayor flexibilidad y adherencia [7] [12].

Tipos de ayuno

Hay diferentes tipos de regímenes de ayuno, cada uno con su propio patrón de alimentación, composición de macronutrientes y duración del ayuno. Este se divide en dos tipos, el ayuno intermitente, el tipo de ayuno más conocido en la actualidad, y el ayuno periódico. Estos dos tipos se dividen, a su vez, en varios subtipos (Tabla 1) [13].

Tipos de ayuno intermitente (AI)

- a) Ayuno en días alternos (ADA): Este tipo de ayuno implica ayunar un día sí y otro no. En los días de ayuno solo se consume agua, mientras que en los días de alimentación se puede comer una dieta normal.
- b) Ayuno 5:2: Este tipo de ayuno implica ayunar dos días consecutivos o no consecutivos a la semana. En los días de ayuno solo se consumen 500-700 kilocalorías, mientras que en los días de alimentación se puede comer una dieta normal.
- c) Restricción de tiempo de alimentación (RTA): Este tipo de ayuno implica restringir el tiempo de alimentación a una ventana de 6-12 horas por día. El resto del tiempo se ayuna.
- d) ADA modificado: Esta modificación consiste en alternar un día de restricción (consumiendo el 75% de las kilocalorías diarias) y un día de alimentación normal.

Tipos de ayuno periódico (AP)

- e) Ayuno prolongado (sólo agua): Este tipo de ayuno implica ayunar durante 3-21 días solo con agua.
- f) Dieta de imitación del ayuno (DIA): Este tipo de ayuno implica consumir una dieta baja en calorías y rica en grasas durante 4-7 días consecutivos. Con un posterior periodo de realimentación de 10 a 25 días.

Este último tipo de ayuno, el AP, será el objeto de estudio de este trabajo de fin de grado y nos centraremos en él a partir de ahora.

	Tipos de regímenes de ayuno	Composición de macronutrientes	Patrones de alimentación	Descripción
Ayuno intermitente (AI)	ADA	Estándar (15% proteína, 30% grasas, 55% carbohidratos)	24 horas de ayuno (sólo agua)/24 horas periodo de alimentación	Ayuno completo cada dos días
	5:2	Estándar (15% proteína, 30% grasas, 55% carbohidratos)	2 días de ayuno, o consumo muy bajo de calorías (500-700 kcal)/5 días periodo de alimentación	Alternancia de dos días de 500-700 kcal con 5 días de periodo de alimentación ad libitum. Los 2 días de ayuno pueden ser consecutivos o separados
	RTA	Estándar (15% proteína, 30% grasas, 55% carbohidratos) Obesogénico (10% proteína, 60% grasas, 30% carbohidratos)	De 12 a 18 horas de ayuno/de 6 a 12 horas de periodo de alimentación	Ingesta de alimentos restringida de 6 a 12 horas por día
	ADA modificado	Estándar (15% proteína, 30% grasas, 55% carbohidratos)	24 horas de restricción (75% de calorías)/24 horas de periodo de alimentación	Alternancia de 24 horas de consumo muy bajo de calorías con 24 horas de periodo de alimentación ad libitum
Ayuno periódico (AP)	Ayuno prolongado (sólo agua)	Estándar (15% proteína, 30% grasas, 55% carbohidratos)	3 a 10 días de ayuno sólo de agua/7 días o más de periodo de realimentación	Hasta 21 días de ayuno de sólo agua seguido de un periodo de alimentación ad libitum de al menos 7 días
	Dieta que imita el ayuno (DIA)	FMD (9-10% proteínas, 50-60% grasas, 30-40% carbohidratos)	De 4 a 7 días de FMD/de 10 a 25 días de periodo de realimentación	30-50% de ingesta calórica normal por 4-7 días consecutivos, seguido de un periodo de realimentación ad libitum una vez al mes

Tabla 1. *Tipos de regímenes de ayuno [13].*

Ayuno periódico

Existen múltiples definiciones de ayuno periódico, sin embargo, nos atenderemos a la última definición propuesta:

“Es un período de restricción dietética extrema caracterizado por una restricción completa de alimentos (solo se ingiere agua) o una dieta severamente restringida en calorías (DIA) durante un período prolongado (más de dos días), seguido de un período de realimentación ad libitum. El AP se puede repetir pero con poca frecuencia” [13].

A diferencia del ayuno intermitente, que se basa en ciclos regulares de ingesta y ayuno, el AP puede ser puntual o cíclico, sin un intervalo definido.

Este tipo de ayuno ha generado interés en la comunidad médica por sus potenciales beneficios para la salud, pero estas prácticas no se han integrado en la atención médica estándar debido a dudas sobre su seguridad y a la falta de datos preclínicos y clínicos [13]. Es por ello que no es una práctica conocida por todos los públicos, pero que está surgiendo como una nueva tendencia relacionada con la longevidad, la autofagia, la pérdida de peso y como tratamiento de distintas enfermedades.

Fisiología del ayuno

El ayuno induce una serie de cambios fisiológicos complejos en animales y humanos. Estos cambios representan estrategias metabólicas adaptativas que permiten a los organismos sobrevivir durante períodos prolongados sin acceso a comida. Entre estas estrategias destaca la activación de mecanismos que disminuyen el gasto metabólico y/o cambian la utilización de sustratos como fuente de energía. Al reducir el gasto metabólico, el organismo reduce el consumo diario de sus reservas internas, lo que le permite sobrevivir durante más tiempo sin comer y tener la energía suficiente para retomar la alimentación una vez finalizado el ayuno [8]. La fisiología del ayuno se caracteriza por tres fases distintas, cada una con un patrón único de utilización de sustratos, tasa metabólica basal (cantidad mínima de energía que necesita el organismo para funcionar en reposo) y pérdida de masa corporal.

Fase I: Movilización de reservas y ajustes iniciales

La fase I del ayuno es relativamente corta, con una duración de 1 a 3 días. Durante esta fase, el cuerpo agota las reservas de glucógeno almacenadas en el hígado y los músculos, que se utiliza como fuente primaria de energía. Una vez las reservas de glucógeno se agotan, se pone en marcha la movilización de lípidos almacenados para proporcionar ácidos grasos libres (AGL) como combustible, ya que gran parte de ellos son captadas por el hígado donde se activa la beta-oxidación produciendo acetil-CoA. Al mismo tiempo, la tasa metabólica basal disminuye para conservar energía, ya que cesan los procesos de digestión y asimilación de alimentos. La pérdida de masa corporal durante esta fase se debe principalmente a la deshidratación y la excreción de productos de desecho [9] [10] [14].

Fase II: Metabolismo de lípidos y adaptación a largo plazo

La fase II del ayuno suele ser la más prolongada y puede durar semanas o incluso meses. En esta fase, el cuerpo pasa de utilizar glucosa a consumir lípidos como principal fuente de energía, lo que permite preservar las proteínas. La oxidación de lípidos se intensifica, produciendo cuerpos cetónicos (cetogénesis) que sirven como combustible alternativo para algunos tejidos, como el cerebro y el corazón. Los cuerpos cetónicos pueden atravesar la barrera hematoencefálica, mientras que los lípidos no, lo que garantiza que el cerebro tenga un suministro constante de energía. La tasa metabólica basal se mantiene relativamente baja durante esta fase, y la pérdida de masa corporal se ralentiza a medida que el cuerpo se adapta a utilizar grasa para sus necesidades energéticas [9] [10] [14].

A partir de los 3 días de ayuno se sabe que los cuerpos cetónicos satisfacen un 30% los requerimientos energéticos del cerebro, mientras que, si el ayuno se extiende a 40 días, dichas sustancias cubren el 70% [14].

Fase III: Desgaste proteico y supervivencia crítica

La fase III del ayuno solo se alcanza si el ayuno continúa más allá del punto en que se agotan las reservas de grasa. En esta fase crítica, el cuerpo comienza a descomponer proteínas para obtener energía, lo que resulta en una pérdida de masa muscular y otros tejidos vitales. La descomposición de proteínas genera aminoácidos, que pueden usarse para la producción de glucosa a través de la gluconeogénesis. Sin embargo, este proceso es menos eficiente que la utilización de glucosa almacenada o la producción de cuerpos cetónicos a partir de lípidos. La tasa metabólica basal aumenta ligeramente, ya que el cuerpo requiere más energía para mantener las funciones corporales críticas y se acentúa la pérdida de masa corporal. Si la alimentación no se reanuda, esta fase conducirá a la inanición, la insuficiencia orgánica y finalmente la muerte [9] [10].

La figura 1 muestra cómo el cuerpo accede y utiliza sus reservas de energía a lo largo del tiempo durante un periodo prolongado de ayuno. Representa la relación entre los depósitos de combustible del cuerpo y el orden en que se movilizan a través de diferentes procesos: gluconeogénesis (producción de glucosa a partir de fuentes no glucídicas), glucogenolisis (degradación del glucógeno), lipólisis (degradación de grasas) y cetogénesis (producción de cuerpos cetónicos). En resumen, la figura ilustra cómo el cuerpo cambia su estrategia para obtener energía, pasando de fuentes como la glucosa almacenada (glucógeno) a las grasas y cetonas a medida que el ayuno se prolonga.

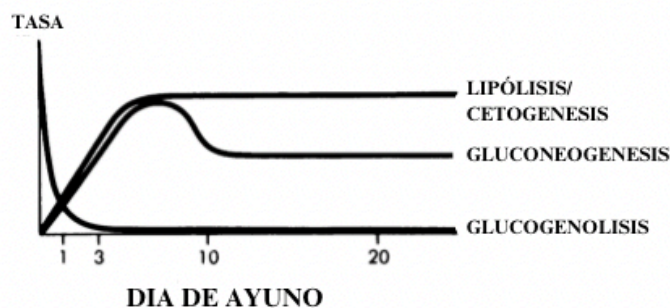


Figura 1. Esquema del cambio metabólico durante las diferentes fases del ayuno prolongado. Relaciona las tasas de glucogenólisis, gluconeogénesis, lipólisis y cetogénesis a medida que avanza el tiempo [15].

Como bien dicen los autores *Izumida et al.* (2013), “el ayuno es simplemente el proceso natural de cambiar las fuentes de combustible de la energía alimentaria a fuentes de energía almacenadas (predominantemente glucógeno y grasa corporal)” [11].

Ventajas

El ayuno periódico trae consigo numerosas ventajas a nivel de salud, es por ello que ha ganado atención considerable en la investigación médica y nutricional.

En relación con la longevidad, estudios recientes destacan el potencial del ayuno periódico para extender la longevidad, además del “rango de juventud”, periodo en el que un organismo se mantiene completamente funcional. Un ensayo clínico aleatorizado con 100 voluntarios relativamente saludables, que llevaron una dieta que simula el ayuno (DIA) durante 5 días, una vez al mes durante 3 meses, redujeron varios factores de riesgo para enfermedades relacionadas con la edad, como la diabetes, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares [13].

Por otro lado, los regímenes de ayuno periódico son capaces de inducir un proceso de rejuvenecimiento en tejidos, órganos y células a través de la activación de la autofagia, seguidos por la activación de células madre o progenitoras. Es el período de realimentación el que juega un papel crucial en el proceso de regeneración, ya que facilita el reemplazo de células dañadas con células nuevas generadas a partir de células madre específicas de cada tejido. Esto ocurre a través de la inhibición y reactivación de las vías IGF-1, PKA y mTOR [13].

Además, el AP ha demostrado tener un papel importante en la reducción de los factores de riesgo de diversas patologías, usándose incluso como tratamiento de muchas de ellas. En un estudio observacional prospectivo se pudo observar como la dieta que imita el ayuno (DIA) disminuye ciertos factores como la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, IGF-1, glucosa, triglicéridos, colesterol total, LDL, proteína C reactiva y pérdida de peso [16].

Diversos estudios señalan que el ayuno periódico es una estrategia eficaz en la prevención y tratamiento del cáncer, incluso más que la restricción calórica continua. Esto se debe a que el AP provoca un conjunto de cambios metabólicos mucho más drásticos que la RC, tales como la disminución de IGF-1, insulina, leptina y glucosa, los cuales pueden combinarse con medicamentos estándar para fomentar potentes efectos anti cancerígenos y una mayor supervivencia; activa respuestas inmunitarias contra el cáncer; evita la pérdida de masa muscular; puede combinarse tanto con tratamientos estándar contra el cáncer como con medidas preventivas [17]. El AP puede ser tan efectivo como la quimioterapia para frenar la progresión de diversos tipos de cáncer. Además, tienen la ventaja de proteger las células normales de los efectos tóxicos de la quimioterapia, mientras que aumentan la sensibilidad de las células cancerosas al tratamiento [13].

En humanos, la DIA ha demostrado reducir los linfocitos y mejorar la calidad de vida en personas con esclerosis múltiple (EM), aunque se necesitan estudios más amplios para confirmar su eficacia en la reducción de la patología y progresión de la enfermedad [13]. Además, los ciclos de DIA y re-alimentación promueven la regeneración de mielina, lo que sugiere un potencial terapéutico significativo para tratar esta enfermedad [18].

Por otro lado, numerosos estudios demuestran los beneficios cardiovasculares de esta práctica como medida terapéutica. Se observó que, el ayuno prolongado (sólo agua), mejora varios marcadores de riesgo cardiovascular, incluyendo el perfil de lípidos, el índice de hígado graso (IHG), la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) y la obesidad. Estos beneficios persisten durante al menos seis semanas, incluso si no se sigue estrictamente una dieta basada únicamente en alimentos vegetales [19].

Uno de los motivos principales en la práctica del ayuno, se relaciona con la pérdida de peso. En un estudio piloto, la intervención con una dieta que imita el ayuno resultó en una disminución del peso corporal del 3.1% y un aumento relativo en la masa corporal magra. Un ensayo clínico más grande confirmó estos resultados, mostrando reducción de peso, circunferencia de la cintura e índice de masa corporal (IMC) en 71 sujetos [20].

También se pueden ver los efectos beneficiosos del ayuno en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). Se demostró en diferentes estudios que el AP de una duración entre una y tres semanas, disminuye los síntomas de esta enfermedad. Este efecto sólo se mantiene en el tiempo si el periodo de ayuno es seguido por una dieta vegetariana, por el contrario, si se vuelve a una dieta normal, los síntomas regresan [3].

Contraindicaciones

En el contexto del ayuno periódico, es fundamental reconocer las situaciones en las que este puede ser perjudicial para ciertos perfiles. A continuación, se detallan las contraindicaciones absolutas y las condiciones que requieren precaución.

El ayuno periódico está absolutamente contraindicado en los siguientes casos [12] [21]:

- Niños menores de 18 años de edad.
- Individuos gravemente desnutridos o con bajo peso.
- Mujeres embarazadas.
- Mujeres en periodo de lactancia.
- Anorexia nerviosa y trastornos alimentarios
- Hipertiroidismo no controlado
- Insuficiencia cerebrovascular avanzada o demencia
- Insuficiencia hepática o renal avanzada

Por otro lado, se debe tener precaución y consultar con un profesional de la salud antes de considerar el ayuno periódico si se presentan condiciones como la gota, uso de medicamentos o suplementos (por ejemplo, metformina, hierro, magnesio), diabetes tipo 1 o tipo 2, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), cálculos biliares o historial de anorexia nerviosa [12].

Metodología

Este trabajo ha consistido en una revisión bibliográfica en la que se ha hecho uso de la información recopilada por medio de artículos científicos, libros, páginas webs y apuntes académicos.

Estrategia y términos de búsqueda

Para la realización de este trabajo se llevó a cabo una búsqueda detallada de la bibliografía existente sobre las ventajas y contraindicaciones del ayuno periódico.

Concretamente, se realizaron búsquedas sistemáticas a través de las herramientas *Google Scholar* y *Web of Science*, dos bases de datos multidisciplinares especializadas en la búsqueda de contenido y bibliografía científico-académica. También se consideraron los artículos relevantes encontrados en las referencias de los estudios seleccionados.

El término básico empleado para la búsqueda de referencias sobre los temas a analizar fue “*periodic fasting*” el cual se cruzó, mediante el operador booleano “*and*”, con los términos: “*advantages*”, “*safety*”, y/o “*contraindications*”. Además, se buscaron términos como “*fasting-mimicking diet*” y “*water-only fasting*”.

Criterios de selección

Una vez definidas las palabras claves, se establecieron unos criterios de selección que nos permitirían filtrar la búsqueda y, de esta manera, acotar el espectro de esta.

En primer lugar, se contemplaron únicamente aquellos artículos publicados en los idiomas inglés y español. No obstante, en nuestra estrategia de búsqueda solo se aplicaron términos en inglés por el motivo de que el mayor volumen de documentos tratando el tema en cuestión está publicado en este último idioma.

En segundo lugar, los ensayos clínicos y estudios observacionales, fueron los diseños metodológicos seleccionados para la sección de análisis de datos o resultados, debido a que no hay estudios con un mayor grado de evidencia científica disponibles en la actualidad. No obstante, para el desarrollo de otros apartados del trabajo, como el marco teórico, también se contempló el uso de información complementaria procedente de otros tipos de fuentes documentales como artículos de discusión, libros, páginas webs, etc. que arrojaran luz sobre el tema en cuestión.

En tercer lugar, se consideraron aquellos artículos que determinaran las ventajas y contraindicaciones del ayuno periódico, y aquellos que evaluaran la seguridad del AP tanto en individuos sanos como en individuos con patologías. Los estudios debían tener como objetivo principal evaluar la seguridad de cualquier tipo de ayuno periódico, la dieta que imita el ayuno o el ayuno de sólo agua, en sujetos sanos o con alguna patología en concreto.

Por último, se aplicaron una serie de filtros en la búsqueda, seleccionando aquellos artículos publicados dentro de la ventana temporal 2000-2024.

Una vez realizada la búsqueda con las palabras claves se encontraron un total de 29 artículos, tras realizar una lectura crítica, revisando título y resumen, se excluyeron 22. Finalmente quedaron 7 artículos que aportaron información de valor para la elaboración de la revisión bibliográfica.

Resultados y discusión

Para llevar a cabo la recopilación de datos, se han utilizado principalmente siete estudios diferentes, cuyos títulos han sido los siguientes:

1. Is Water-Only Fasting Safe?
2. Is fasting safe? A chart review of adverse events during medically supervised, water-only fasting
3. Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects
4. Safety and Feasibility of Fasting-Mimicking Diet and Effects on Nutritional Status and Circulating Metabolic and Inflammatory Factors in Cancer Patients Undergoing Active Treatment
5. Medically Supervised Water-only Fasting in the Treatment of Hypertension
6. Diet mimicking fasting promotes regeneration and reduces autoimmunity and multiple sclerosis symptoms
7. Effects of Periodic Fasting on Fatty Liver Index—A Prospective Observational Study

La extracción de datos se ha basado principalmente en obtener las características generales del estudio incluyendo el tipo de ayuno periódico que utilizaron y los grupos a estudiar, el objetivo del estudio, el tamaño de la muestra, los cambios en los parámetros estudiados y finalmente la seguridad. Todos estos datos se resumen en la siguiente tabla (*Tabla 2*):

Tabla 2. Comparación de los diferentes estudios sobre la seguridad del ayuno periódico en sujetos sanos y en sujetos con patologías.

PRIMER AUTOR Y AÑO DE PUBLICACIÓN	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	OBJETIVO DEL ESTUDIO	SUJETOS	CAMBIOS EN LOS PARÁMETROS ESTUDIADOS	SEGURIDAD
Ewa Oglodek, MD, PhD (2021) [23]	Ensayo clínico de 8 días de duración. Los sujetos siguieron un protocolo de alimentación de “sólo agua”: no comieron alimentos durante un periodo de 8 días, en los que sólo podían ingerir agua mineral	Investigar si el ayuno de sólo agua durante 8 días era seguro para su salud. Para ello, se evaluaron los cambios somáticos, el balance de minerales y proteínas, la función renal y el nivel de estrés percibido antes y después del período de ayuno.	N= 12 varones sanos	Disminución significativa del nivel de estrés percibido, pasando de un nivel alto (23.83 ± 4.73) a un nivel moderado o bajo (12.76 ± 3.45) y pérdida de peso. También se observó deshidratación, hiperuricemia, disminución de la concentración de glucosa en sangre e hiponatremia, como efectos negativos	Se concluyó que el ayuno de sólo agua era seguro y los sujetos experimentaron sensación de bienestar al terminar el estudio. Pero los efectos metabólicos adversos observados indican que prolongar el ayuno podría ser dañino para su salud.
John S. Finnell (2018) [24]	Estudio observacional de revisión de expedientes clínicos. Se revisaron los registros médicos electrónicos de pacientes que participaron en ayuno de sólo agua, de una duración de 2 ó más días, supervisado clínicamente. Se registraron y clasificaron los eventos adversos experimentados durante y después del ayuno según criterios estandarizados (CTCAE y MedDRA).	Evaluar la seguridad del ayuno de sólo con agua supervisado médicamente, mediante la revisión de los eventos adversos reflejado en las historias clínicas de pacientes que participaron en este tipo de ayuno en una instalación médica residencial entre 2006 y 2011.	N= 768 (historias clínicas)	Se observó que la mayoría de los eventos adversos fueron de leves a moderados (65.8% de las visitas), con sólo un 27.6% siendo severos, pero no mortales y un único evento potencialmente mortal. Ocurrieron eventos adversos graves en solo 2 visitas (0.002%), y no hubo muertes.	Concluyeron que el protocolo de ayuno de sólo agua supervisado médicamente es seguro con un riesgo mínimo de eventos adversos graves.

<p>Francoise Wilhelmi de Toledo (2019) [25]</p>	<p>Estudio observacional de un año de duración. Los sujetos siguieron distintos programas de ayuno que incluyó periodos de ayuno que variaron entre 4 y 21 días. Se agruparon según duraciones específicas de ayuno: 5, 10, 15 y 20±2 días. El ayuno consistió en consumir entre 200 y 250 calorías diarias, siguiendo las pautas de Buchinger.</p>	<p>Documentar prospectivamente la seguridad y cualquier cambio en los indicadores básicos de salud y bienestar durante el ayuno periódico de Buchinger en una clínica especializada.</p>	<p>N= 1422</p>	<p>No se reportaron eventos graves o fatales relacionados con el ayuno. Los efectos adversos fueron mínimos (0.7% de los casos) y principalmente leves, como síntomas que desaparecieron espontáneamente o con remedios naturales.</p>	<p>Demostró ser una práctica segura y efectiva para mejorar el bienestar físico y emocional, así como para abordar varios factores de riesgo cardiovascular, sin evidencia significativa de efectos adversos graves en una cohorte bien supervisada.</p>
<p>Francesca Valdemarin (2021) [26]</p>	<p>Ensayo clínico de 2 fases. Un grupo de sujetos, tratados con quimioterapia, siguió la DIA durante 4 días antes y el día de cada ciclo de quimioterapia. Y el otro grupo siguió la DIA sólo una vez al mes, independientemente de los tratamientos anticancerígenos concomitantes.</p>	<p>Evaluar la viabilidad y seguridad de una FMD de 5 días, así como sus efectos sobre la composición corporal y los factores de crecimiento circulantes, adipocinas y cito/quimiocinas en pacientes con cáncer.</p>	<p>N= 90 pacientes con cáncer</p>	<p>La DIA redujo significativamente los niveles séricos de c-peptida, IGF1 y leptina, mientras aumentó los niveles de IGFBP1, efectos que persistieron semanas después del período de DIA. No se observaron efectos negativos significativos en la composición corporal ni en el estado nutricional de los pacientes.</p>	<p>Demostró que los ciclos periódicos de DIA son factibles y seguros en pacientes con cáncer con bajo riesgo nutricional.</p>

<p>Alan Goldhamer, DC (2001) [27]</p>	<p>Ensayo clínico. Los participantes hipertensos se sometieron a un programa que consistió en un breve período de preayuno (de 2 a 3 días) en el que el consumo de alimentos se limitó a frutas y verduras, seguido de un ayuno de sólo agua supervisado médicamente (de 10 a 11 días) y un período de realimentación (de 6 a 7 días) que introducía una dieta vegana baja en grasas y sodio.</p>	<p>Investigar la efectividad y la seguridad del ayuno solo con agua supervisado médicamente como intervención para normalizar la presión arterial en pacientes hipertensos.</p>	<p>N= 174 pacientes hipertensos</p>	<p>La presión arterial (PA) disminuyó considerablemente, con una reducción media de 37.1/13.3 mm Hg. El tratamiento logró reducciones notables tanto en la PA sistólica como diastólica, especialmente notable en pacientes con hipertensión de etapa 3. Se observaron pocos efectos adversos, principalmente náuseas leves e hipotensión ortostática durante el ayuno, pero no se observó ningún efecto adverso grave.</p>	<p>Los hallazgos sugieren que esta intervención es segura y, además, es efectiva para normalizar la presión arterial en pacientes hipertensos.</p>
<p>In Young Choi (2016) [28]</p>	<p>Ensayo clínico piloto aleatorizado de tres grupos paralelos. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo 1: dieta de control (n=20) - Grupo 2: dieta cetogénica durante 6 meses (n=20) - Grupo 3: ciclo único de DIA humano modificado durante 7 días (n=20), seguido de una dieta mediterránea durante 6 meses). 	<p>Evaluar la seguridad y factibilidad del tratamiento con DIA o dieta cetogénica (DC) en pacientes con esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR).</p>	<p>N=60 sujetos con esclerosis múltiple (EM)</p>	<p>Se reportaron eventos adversos (EA) y eventos adversos graves (EAG) en los tres grupos de tratamiento, con frecuencias variadas. Los EA más comunes fueron infecciones respiratorias, mientras que el EAG más frecuente fue la infección del tracto urinario inferior. No se observó un aumento en las enzimas hepáticas fuera del rango normal en ninguno de los grupos.</p>	<p>El estudio indica que el tratamiento con DIA y DC es seguro, factible y potencialmente efectivo para EMRR</p>

<p>Stefan Drinda (2019) [29]</p>	<p>Estudio observacional prospectivo. Los sujetos fueron sometidos a un ayuno periódico (DIA), con una ingesta máxima de 250 kcal al día y un máximo de 35 g de carbohidratos diarios. La duración dependió de los objetivos terapéuticos individuales y a la tolerancia de cada paciente, con una media de duración de 8.5 ± 4.0 días</p>	<p>Investigar los efectos y la seguridad del ayuno periódico en sujetos con y sin diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) mediante la observación de cambios en el índice de hígado graso.</p>	<p>N= 697 (38 con DMT2)</p>	<p>El FLI disminuyó significativamente (-14.02 ± 11.67; $p < 0.0001$), con un mayor efecto en individuos con DMT2. Sólo el 1.4% de los sujetos (10 personas) reportaron eventos adversos, pero ninguno fue grave. Los eventos más comunes fueron eccema (3 casos) e hiponatremia leve (2 casos).</p>	<p>Se confirmó la hipótesis de que la terapia de ayuno periódica proporcionada en un entorno clínico controlado es una intervención segura.</p>
--------------------------------------	---	--	-----------------------------	---	---

La mayoría de los estudios analizados sobre el ayuno periódico en humanos se han propuesto responder a la cuestión de si esta estrategia nutricional es segura. En otros casos sirvieron para evaluar su eficacia como tratamiento en algunas enfermedades.

Seguridad del ayuno periódico en sujetos sano

De acuerdo con la OMS, un individuo sano es aquel que goza de salud, entendida esta como un estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente como la ausencia de afecciones o enfermedades.

En este contexto se encontraron tres artículos que evaluaron la seguridad del AP en sujetos sanos, un ensayo clínico y dos estudios observacionales.

Los tres estudios analizados en la presente revisión coinciden en que el ayuno periódico es seguro para este perfil de individuos, proporcionando además una serie de beneficios para el organismo.

En el ensayo clínico de *Ewa Ogłodek, MD, PhD et al.* [23] en el que todos los sujetos llevaron a cabo un ayuno de sólo agua durante ocho días, se observó una disminución significativa del nivel de estrés percibido, pasando de un nivel alto (23.83 ± 4.73) a un nivel moderado o bajo (12.76 ± 3.45). Para evaluar la intensidad del estrés percibido se utilizó la escala de estrés percibido-10 (PSS-10). Además, los participantes declaran haber experimentado una sensación de bienestar. No obstante, a pesar de la seguridad que presentó este tipo de intervención y de la ausencia de efectos adversos graves, la aparición de efectos metabólicos adversos en algunos sujetos, tales como la hiperuricemia, la hiponatremia e hipoglucemia, sugiere que la continuación de esta intervención por un largo periodo de tiempo podría ser perjudicial para su organismo.

El estudio de *John S. Finnell et al.* [24] constituye la primera evaluación revisada por pares de los eventos adversos experimentados durante el ayuno de sólo agua supervisado médicamente. En el mismo se clasificaron los eventos adversos en grados de menor a mayor gravedad. Este autor observó que la mayoría de los eventos adversos identificados fueron de naturaleza leve ($n = 4490$, 75%) y ocurrieron eventos adversos graves en solo 2 visitas (0.002%), con ausencia de mortalidad.

Y en la misma línea, en el estudio observacional prospectivo de *Francoise Wilhelmi de Toledo et al.* [25], en el que participaron 1422 sujetos, se determinó que el ayuno no solo fue seguro, sino que también condujo a mejoras significativas en el bienestar emocional y físico de los participantes. No se reportaron eventos graves o fatales relacionados con el ayuno. Los efectos adversos fueron mínimos (0.7% de los casos) y principalmente leves, como síntomas que desaparecieron espontáneamente o con remedios naturales. Y en adición, se observó una marcada pérdida de peso y una

reducción notable en la circunferencia abdominal junto con la mejora de los factores de riesgo cardiovascular, como la presión arterial, los niveles de lípidos en sangre (TG, TC, LDL-C) y los niveles de glucosa (HbA1c).

Seguridad del ayuno periódico en sujetos con patologías

En relación con este tema se recopilamos cuatro estudios que cumplieran con los criterios de selección establecidos en los que se evaluó la seguridad del ayuno periódico en cuatro patologías distintas: el cáncer, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y esclerosis múltiple recidivante-remitente. Como ya se expuso anteriormente, muchos estudios ponen de manifiesto los beneficios que tiene la aplicación del AP como tratamiento o prevención de estas enfermedades, pero pocos hablan de la seguridad de esta intervención.

En el trabajo de Francesca Valdemarin et al. [26] se evaluaron, en pacientes de cáncer, la viabilidad y seguridad de la dieta que imita el ayuno de 5 días, así como sus efectos sobre la composición corporal y los factores de crecimiento, adipocinas y cito/quimioquinas circulantes. Los resultados mostraron que los ciclos periódicos de DIA son factibles y seguros (bajo riesgo nutricional) en estos pacientes con. No se observaron efectos negativos significativos en la composición corporal ni en el estado nutricional de los pacientes. Además, se observaron resultados clínicos prometedores en pacientes con cáncer de mama tratados con terapia endocrina más inhibidores de CDK4/6, sugiriendo un potencial beneficio de este tipo de intervención en combinación con estos tratamientos.

Por otro lado, en el ensayo clínico de Alan Goldhamer, DC et al. [27], en el que se intervino con un programa de ayuno de sólo agua a pacientes hipertensos, se observó que el tratamiento logró reducciones notables tanto en la PA sistólica como diastólica, especialmente en pacientes con hipertensión de etapa 3, sin la presencia de efectos adversos graves, excepto la presencia ocasional de náuseas leves y hipotensión ortostática durante el periodo de ayuno. Además, el 100% de los pacientes que estaban tomando medicamentos antihipertensivos al inicio del estudio suspendieron su uso durante el ayuno y no los reiniciaron durante la realimentación supervisada.

En el ensayo clínico piloto aleatorizado de In Young Choi et al. [28], que evaluó la seguridad del ayuno periódico, concretamente la DIA, en pacientes con esclerosis múltiple recidivante-remitente, se reportaron algunos eventos adversos y eventos adversos graves en los tres grupos de tratamiento, con frecuencias variadas. Los EA más comunes fueron infecciones respiratorias, mientras que el EAG más frecuente fue la infección del tracto urinario inferior, pero ninguno resultó fatal. Este estudio concluyó que el tratamiento con DIA es seguro, factible y potencialmente efectivo para EMRR, pero también indica que se requieren estudios adicionales con análisis de resonancia magnética (MRI), evaluaciones clínicas adecuadas y análisis de funciones inmunológicas para determinar la eficacia completa.

Y, por último, el estudio observacional prospectivo de Stefan Drinda et al. [29], en el que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se sometieron a una DIA para evaluar la seguridad a través de la observación de cambios en el índice de hígado graso, se observó eventos adversos en sólo el 1.4% de los participantes (10 sujetos), ninguno de gravedad. Confirmó, por tanto, que el AP es seguro incluso en sujetos con DMT2.

Todos estos estudios respaldan los beneficios del ayuno periódico, así como su seguridad en individuos sanos e individuos con patologías, salvo en las contraindicaciones mencionadas anteriormente. No obstante, es importante destacar que estos estudios no son totalmente concluyentes desde el momento que presentan alguna limitaciones metodológicas, tal como se refleja en la Tabla 2. En la misma se muestran los niveles de calidad de cada uno de los tipos de diseño metodológico. De acuerdo con la misma, son las revisiones sistemáticas y los metaanálisis los que tienen mayores garantías (grado I). Es por ello por lo que, a pesar de que los estudios que hemos analizado, en los que se resalta la seguridad de este tipo de ayuno, aún se requieren nuevas evidencias para poder afirmar con completa seguridad las conclusiones alcanzadas.

Jerarquía	Diseños	Sesgo
I	Revisión sistemática y meta análisis	+
I	Estudios clínicos randomizados	+
II	Estudios observacionales: cohortes y caso-control	++
III	Reporte de series y casos clínicos	+++
IV	Experiencia clínica	++++

Tabla 3. *Jerarquía de la evidencia según la Medicina Basada en la Evidencia* [22].

Conclusiones

Para finalizar este trabajo se presentan las conclusiones que atienden directamente a los objetivos que se plantearon en un inicio.

En primer lugar, se puede concluir que, del análisis de los siete estudios que hemos realizado, hay evidencia moderada de que el ayuno periódico es eficaz y seguro. No obstante la precaución viene sugerida por las limitaciones en el diseño de los mismos, que sugieren la necesidad de realizar nuevos estudios que aumenten la confianza sobre los efectos en el organismo de esta tendencia. En referencia a este objetivo se considera necesario presentar los siguiente puntos clave:

- El ayuno periódico resultó ser una opción eficaz de tratamiento para mejorar la situación de ciertas patologías como el cáncer, la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión y la esclerosis múltiple.
- No se reportó ningún caso de muerte en los estudios analizados, lo cual refuerza la seguridad de esta intervención.
- Todos los estudios coinciden en que el ayuno periódico es seguro cuando se realiza en un entorno médico y bajo la supervisión de un profesional de la salud, en donde se monitoriza al individuo periódicamente.

No obstante, la investigación sobre los distintos regímenes de ayuno aún está en curso y no se ha determinado plenamente su seguridad y eficacia en todos los grupos poblacionales. En particular se debe tener especial precaución y evitar su práctica en niños, personas mayores y personas con bajo peso.

Bibliografía

- [1] Alkhulaifi, F. y Darkoh, C. (2022). Horario de las comidas, frecuencia de las comidas y síndrome metabólico. *Nutrientes* , 14 (9), 1719.
- [2] Paoli, A., Tinsley, G., Bianco, A. y Moro, T. (2019). La influencia de la frecuencia y el horario de las comidas en la salud de los seres humanos: el papel del ayuno. *Nutrientes* , 11 (4), 719.
- [3] Longo, V. D., & Panda, S. (2016). Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan. *Cell metabolism*, 23(6), 1048-1059.
- [4] Longo, VD y Mattson, MP (2014). Ayuno: mecanismos moleculares y aplicaciones clínicas. *Metabolismo celular* , 19 (2), 181-192.
- [5] Attinà, A., Leggeri, C., Paroni, R., Pivari, F., Dei Cas, M., Mingione, A., ... & Di Renzo, L. (2021). Ayuno: Cómo guiar. *Nutrientes* , 13 (5), 1570.
- [6] Saade, D. M. S., Bellegarrigue, N. A. S., Méndez, A. M. V., & Colocho, P. E. S. (2024). Ayuno intermitente y restricción calórica como tratamiento coadyuvante en enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple. *Alerta, Revista científica del Instituto Nacional de Salud*, 7(1), 103-110.
- [7] Salvadori, G., Mirisola, M. G., & Longo, V. D. (2021). Intermittent and periodic fasting, hormones, and cancer prevention. *Cancers*, 13(18), 4587.
- [8] Champagne, C. D., Crocker, D. E., Fowler, M. A., & Houser, D. S. (2012). Fasting physiology of the pinnipeds: the challenges of fasting while maintaining high energy expenditure and nutrient delivery for lactation. *Comparative physiology of fasting, starvation, and food limitation*, 309-336.
- [9] Castellini, MA y Rea, LD (1992). La bioquímica del ayuno natural al límite. *Experiencia* , 48 , 575-582.
- [10] Secor, SM y Carey, HV (2011). Fisiología integrativa del ayuno. *Fisiología integral* , 6 (2), 773-825.
- [11] Izumida, Y., Yahagi, N., Takeuchi, Y., Nishi, M., Shikama, A., Takarada, A., ... & Shimano, H. (2013). Glycogen shortage during fasting triggers liver-brain-adipose neurocircuitry to facilitate fat utilization. *Nature communications*, 4(1), 2316.
- [12] Rooth, G. y Carlström, S. (1970). Ayuno terapéutico. *Acta medica scandinavica* , 187 (1-6), 455-463.
- [13] Longo, VD, Di Tano, M., Mattson, MP y Guidi, N. (2021). Ayuno intermitente y periódico, longevidad y enfermedad. *Envejecimiento de la naturaleza* , 1 (1), 47-59.
- [14] Medellín, A. M. (2010). Importancia de la grasa para la supervivencia en el ayuno, vista a través de una enzimopatía. *Revista de Educación Bioquímica*, 29(4), 111-119.

- [15] Kerndt, P. R., Naughton, J. L., Driscoll, C. E., & Loxterkamp, D. A. (1982). Fasting: the history, pathophysiology and complications. *Western Journal of Medicine*, 137(5), 379.
- [16] Drinda, S., Grundler, F., Neumann, T., Lehmann, T., Steckhan, N., Michalsen, A. y Wilhelmi de Toledo, F. (2019). Efectos del ayuno periódico sobre el índice de hígado graso: un estudio observacional prospectivo. *Nutrientes*, 11 (11), 2601.
- [17] Salvadori, G., Mirisola, MG y Longo, VD (2021). Ayuno intermitente y periódico, hormonas y prevención del cáncer. *Cánceres*, 13 (18), 4587.
- [18] Choi, IY, Piccio, L., Childress, P., Bollman, B., Ghosh, A., Brandhorst, S., ... y Longo, VD (2016). Una dieta que imita el ayuno promueve la regeneración y reduce los síntomas de la autoinmunidad y la esclerosis múltiple. *Informes celulares*, 15 (10), 2136-2146.
- [19] Gabriel, S., Ncube, M., Zeiler, E., Thompson, N., Karlsen, M. C., Goldman, D. M., ... & Myers, T. R. (2022). A six-week follow-up study on the sustained effects of prolonged water-only fasting and refeeding on markers of cardiometabolic risk. *Nutrients*, 14(20), 4313.
- [20] Fanti, M., Mishra, A., Longo, VD y Brandhorst, S. (2021). Alimentación con restricción de tiempo, ayuno intermitente y dietas que imitan el ayuno para perder peso. *Informes actuales de obesidad*, 10, 70-80.
- [21] Wilhelmi de Toledo, F., Buchinger, A., Burggrabe, H., Hölz, G., Kuhn, C., Lischka, E., ... & Michalsen, A. (2013). Fasting therapy-an expert panel update of the 2002 consensus guidelines. *Research in Complementary and Classical Natural Medicine*, 20(6), 434-443.
- [22] Letelier, L. M., & Moore, P. (2003). La medicina basada en evidencia: Visión después de una década. *Revista médica de Chile*, 131(8), 939-946.
- [23] Ogłodek, E., & Pilis, Prof, W. (2021). Is water-only fasting safe?. *Global Advances in Health and Medicine*, 10, 21649561211031178.
- [24] Finnell, J. S., Saul, B. C., Goldhamer, A. C., & Myers, T. R. (2018). Is fasting safe? A chart review of adverse events during medically supervised, water-only fasting. *BMC complementary and alternative medicine*, 18, 1-9.

[25] de Toledo, F. W., Grundler, F., Bergouignan, A., Drinda, S., & Michalsen, A. (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.

[26] Valdemarin, F., Caffa, I., Persia, A., Cremonini, A. L., Ferrando, L., Tagliafico, L., ... & Nencioni, A. (2021). Safety and feasibility of fasting-mimicking diet and effects on nutritional status and circulating metabolic and inflammatory factors in cancer patients undergoing active treatment. *Cancers*, *13*(16), 4013.

[27] Goldhamer, A., Lisle, D., Parpia, B., Anderson, S. V., & Campbell, T. C. (2001). Medically supervised water-only fasting in the treatment of hypertension. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*, *24*(5), 335-339.

[28] Choi, I. Y., Piccio, L., Childress, P., Bollman, B., Ghosh, A., Brandhorst, S., ... & Longo, V. D. (2016). A diet mimicking fasting promotes regeneration and reduces autoimmunity and multiple sclerosis symptoms. *Cell reports*, *15*(10), 2136-2146.

[29] Drinda, S., Grundler, F., Neumann, T., Lehmann, T., Steckhan, N., Michalsen, A., & Wilhelmi de Toledo, F. (2019). Effects of periodic fasting on fatty liver index—a prospective observational study. *Nutrients*, *11*(11), 2601.