



Universidad de Valladolid



Universidad de Valladolid

Facultad de
Ciencias de la Salud
de Soria

GRADO EN ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

El ayuno intermitente aplicado a la prevención de enfermedades cardiovasculares, revisión sistemática

Olaia Telleria Sainz

Tutelado por: Juan Francisco Mielgo Ayuso

Soria, 27 de mayo de 2020

“Muchas veces, el mejor alimento para combatir la enfermedad es ninguno.”

Hipócrates

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte a nivel mundial de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los factores de riesgo más relevantes se estudian de forma independiente para reducir la incidencia de casos. Sin embargo, el ayuno intermitente (AI) es un protocolo que ha ganado popularidad en los últimos años como reductor no solo de uno, sino de varios de los factores de riesgo modificables de las ECV.

OBJETIVO: La revisión actual tiene como objetivo determinar la utilidad del ayuno intermitente como estrategia dietética para reducir los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares, además de identificar el tipo de protocolo más apropiado para su prevención.

RESULTADOS: Se observaron diferentes protocolos de AI para valorar su utilidad en la prevención de ECV. Se contrastaron varios estudios longitudinales realizados con humanos, que concluyeron en la reducción de peso, inflamación crónica, presiones arteriales, colesterol, triglicéridos y resistencia a la insulina. Estos cambios fueron, en mayor medida, debidos a la pérdida de peso. Sin embargo, otros beneficios como la reducción cuantitativa de partículas pequeñas de LDL, la reducción de presiones arteriales y citoquinas, la autofagia en las células β pancreáticas o el aumento en la saciedad, fueron estimulados directamente por la realización del AI. Un día de ayuno (1:6) o dos no consecutivos (2:5) a la semana, parecen ser los más indicados para prevenir la pérdida de masa magra y evitar efectos adversos, puesto que ayunos más prolongados favorecen el desarrollo de déficits nutricionales y dificultades de adherencia.

CONCLUSIÓN: El peso corporal, los marcadores lipídicos, la inflamación crónica, las presiones arteriales y la resistencia a la insulina disminuyen debido a la práctica del ayuno de manera intermitente. De esta forma, diferentes complicaciones como la obesidad, la dislipemia, la aterosclerosis, la hipertensión o el síndrome metabólico se reducen previniendo el desarrollo de ECV. Sin embargo, son necesarias mayores investigaciones que analicen el AI en sujetos metabólicamente sanos y de peso estándar. Ayunos (1:6) o (2:5) en días no consecutivos parecen ser los más indicados para obtener los beneficios del AI, evitando efectos adversos y/o complicaciones.

Palabras clave: ayuno intermitente; enfermedad cardiovascular; aterosclerosis; síndrome metabólico.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death worldwide according to the World Health Organization (WHO). The most relevant risk factors are studied independently to reduce the incidence of cases. However, intermittent fasting (IF) is a protocol that has gained popularity in recent years as a reducer of not only one, but several of the modifiable risk factors for CVD.

OBJECTIVE: The current review aims to determine the usefulness of intermittent fasting as a dietary strategy to reduce risk factors for cardiovascular disease, in addition to identifying the most appropriate type of protocol for its prevention.

RESULTS: Different IF protocols were observed to assess its usefulness in CVD prevention. Several longitudinal human studies were contrasted, which concluded in weight reduction, chronic inflammation, blood pressure, cholesterol, triglycerides, and insulin resistance. These changes were, to a greater extent, due to weight loss. However, other benefits such as the quantitative reduction of small LDL particles, the reduction of blood pressures and cytokines, autophagy in pancreatic β cells or the increase in satiety, were directly stimulated by performing the IF. One day of fasting (1:6) or two non-consecutive days (2:5) a week, seem the most indicated to prevent loss of lean mass and avoid adverse effects, since longer fasts favor the development of nutritional deficits and adherence difficulties.

CONCLUSION: Body weight, lipid markers, chronic inflammation, blood pressure, and insulin resistance decrease due to intermittent fasting. In this way, different complications such as obesity, dyslipidemia, atherosclerosis, hypertension or metabolic syndrome are reduced, preventing the development of CVD. However, more research is needed to analyze AI in metabolically healthy, standard-weight subjects. Fasts (1: 6) or (2: 5) on non-consecutive days seem to be the most indicated to obtain the benefits of AI, avoiding adverse effects and complications

Key words: intermittent fasting; cardiovascular disease; atherosclerosis; metabolic syndrome

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
2.	JUSTIFICACIÓN	6
3.	OBJETIVOS.....	6
4.	METODOLOGÍA.....	7
	4.1 Estrategia de búsqueda	7
	4.2 Selección de artículos	7
	4.3 Obtención de datos	8
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	9
	5.1 Peso y masa corporal.....	10
	5.2 Marcadores lipídicos	12
	5.3 Inflamación	14
	5.4 Presión arterial y frecuencia cardiaca	15
	5.5 Resistencia a la insulina	17
	5.6 Efectos adversos y adherencia	19
6	LIMITACIONES, FORTALEZAS y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	20
7	CONCLUSIONES	21
8	APLICACIONES PRÁCTICAS	22
9	BIBLIOGRAFÍA.....	23

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: Ejemplo de protocolos de AI durante una semana.....	2
TABLA 2. Características de los estudios analizados.....	9
TABLA 3: Resultados de siete estudios: AI sobre el peso.....	10
TABLA 4: Resultados de siete estudios: AI sobre los marcadores lipídicos.....	12
TABLA 5: Resultados de seis estudios: AI sobre los marcadores proinflamatorios.....	14
TABLA 6: Resultados de siete estudios: AI sobre las presiones arteriales y la FC.....	16
TABLA 7: Resultados de cinco estudios: AI sobre la resistencia a la insulina.....	17
TABLA 8: Resultados de siete estudios: AI y los efectos adversos y adherencia.....	19
TABLA 9: Ejemplo de pauta y seguimiento de AI en consultas enfermeras.....	22

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: Cambio metabólico y adaptación celular a largo plazo.	3
FIGURA 2: Relación entre los componentes del síndrome metabólico.	5
FIGURA 3: Diagrama de flujo metodológico. Proceso de selección de estudios.	8

ACRÓNIMOS

AI:	Ayuno intermitente
DM2:	Diabetes mellitus de tipo 2
ECV:	Enfermedades cardiovasculares
FC:	Frecuencia cardiaca
HDL:	Lipoproteína de alta densidad
HOMA-IR:	Modelo homeostático de evaluación de resistencia a la insulina
HTA:	Hipertensión arterial
IL:	Interleuquina
IMC:	Índice de masa corporal
LDL:	Lipoproteína de baja densidad
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PAS:	Presión arterial sistólica
PAD:	Presión arterial diastólica
PCR:	Proteína C Reactiva
SM:	Síndrome metabólico
TGC:	Triglicéridos
TNFα:	Factor Necrótico Tumoral Alfa

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un conjunto de enfermedades cardíacas y de los vasos sanguíneos. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), son la principal causa de muerte en todo el mundo, afectando principalmente a los países de ingresos medios y bajos. En 2012, 17.4 millones de personas murieron por enfermedades cardiovasculares (el 30% de las muertes registradas en todo el mundo), 7,4 millones debido a cardiopatías coronarias y 6,7 millones debido a accidentes cerebrovasculares (1). En total, las ECV suponen una tercera parte de todas las muertes que suceden al año (2). Además, se estima que la cifra ascienda hasta 23.6 millones para el 2030 (1). Los más afectados son los individuos mayores de 45 años, de los cuales hasta los 60 son mayormente hombres debido al efecto protector de los estrógenos sobre las mujeres premenopáusicas, después, la cifra torna a ser mayor en el sexo femenino (2).

Diversos factores de riesgo, tanto modificables como no modificables, pueden desencadenar el desarrollo o la aparición de dichas enfermedades, que combinadas aumentan aún más el riesgo. Afortunadamente, los factores de riesgo modificables representan más del 70% (3). Por lo tanto, a pesar de que el componente hereditario, la edad, el género o los factores genéticos no se puedan modificar para reducir la incidencia de muertes, los factores comportamentales pueden observarse como método de abordaje. Además de la inactividad física y el tabaquismo, los malos hábitos dietéticos son uno de los mayores motivos en el desarrollo de las ECV sobre los que se puede trabajar (1).

Las ECV están en continua evolución debido a los cambios en los factores de riesgo y los avances en las terapias y tratamientos médicos. Dentro de la política sanitaria para la prevención de ECV, los estilos de vida saludables como la dieta, deben ser prioritarios conjuntamente con el control de enfermedades como la hipertensión arterial (HTA), la obesidad, la dislipemia, la aterosclerosis o la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (4).

Actualmente, las medidas de actuación en atención primaria incorporan una serie de recomendaciones y consejos sobre el estilo de vida, como el manejo de una dieta sana y equilibrada, puesto que influye en gran medida en la aparición y el desarrollo de las ECV (4). De esta forma, existen una variedad de recomendaciones nutricionales para reducir cada factor de riesgo de manera específica, como reducir el consumo de sal en hipertensos o las grasas saturadas en obesos (5). Por otro lado, los tratamientos se basan en la administración de medicamentos en función de cada patología, como por ejemplo: los antihipertensivos, los antiagregantes plaquetarios, los antitrombóticos o las insulinas (6).

Con el propósito de abordar los factores modificables, se presentan nuevas opciones terapéuticas frente a la necesidad de reducir la incidencia de casos y el número de defunciones por año. Así, el ayuno intermitente (AI), destaca actualmente debido a la cantidad de utilidades que ofrece como prevención de enfermedades, entre las cuales se observan las cardiovasculares (7).

El ayuno es la abstinencia de alimentos y bebidas durante un periodo de tiempo determinado. En este caso, el AI le permite al usuario que lo realiza una combinación entre ventanas o periodos de ayuno (con un margen que le da al usuario la posibilidad de ingerir alimentos que cumplan

como máximo el 25% las necesidades energéticas diarias en algunos protocolos) y ventanas o periodos de alimentación, también conocidos como *ad libitum* (en las que el usuario ingiere a su antojo, cuantitativa y cualitativamente). De hecho, durante el AI la ingesta total de calorías no tiene por qué ser limitada, no obstante, se altera la frecuencia del consumo de alimentos (8).

De esta forma, se valora la verdadera eficacia de llevar acabo el AI para lograr beneficios a largo plazo, puesto que los siguientes protocolos favorecen satisfacción y adherencia al individuo que las realiza, ya que le permiten al usuario comer a su antojo durante los periodos de alimentación *ad libitum* (9)(Tabla 1).

- Día completo de ayuno:

Ayuno durante 24H un día o dos a la semana juntos o separados.

- Ventanas de ayuno y alimentación:

Alterna ventanas de alimentación *ad libitum* y ayuno en un mismo día (variando entre 16-20H de ayuno y 4-8H de alimentación).

- Ayuno en días alternos:

Intercala días de alimentación *ad libitum* con días completos de ayuno (permite ingerir como máximo el 25% las necesidades energéticas durante los días de ayuno).

TABLA 1: Ejemplo de protocolos de AI durante una semana. Elaboración propia a partir de Tinsley y colaboradores (2015) (8).

	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo
Día completo de ayuno	Ayuno	Ad libitum	Ad libitum o Ayuno	Ad libitum	Ad libitum	Ad libitum	Ad libitum
Ventanas de ayuno y alimentación	16-20h ayuno, 4-8h <i>ad libitum</i>						
Ayuno alterno	Ad libitum	25%Kcal	Ad libitum	25%Kcal	Ad libitum	25%Kcal	Ad libitum

Para entender la función del AI en el ámbito cardiovascular, previamente se deben conocer los cambios orgánicos que tienen lugar a nivel biológico y fisiológico, ya sea en el periodo de ayuno como en el periodo de alimentación. Durante el ayuno, se presenta una ausencia de los nutrientes esenciales para el aporte energético diario, es decir, existe un balance negativo entre aporte y consumo de energía. Por ello, durante los periodos de nula ingesta se evitan procesos que implican un gasto energético indispensable como la síntesis de proteínas. Mientras tanto, las demandas energéticas intentan suplirse mediante el catabolismo lipídico y la obtención de cuerpos cetónicos, que se convierten en el principal combustible energético hasta la siguiente ingesta (10).

El periodo de ayuno ofrece aspectos favorables a nivel cardiovascular, debido a que reduce las concentraciones de glucosa e insulina, cataboliza las grasas e incluso reduce las concentraciones de colesterol y triglicéridos (11). Además, a nivel celular, sucederá una limpieza y reparación celular y de ADN dañado gracias a la autofagia. Las vías metabólicas habituales permanecen inactivas debido a una necesidad de ahorro y, en su defecto, se activan la reparación celular y la reparación de errores genéticos (7). Sin embargo, durante los periodos de alimentación, también llamados de recuperación, el cambio metabólico torna de nuevo hacia el consumo de glucosa, favoreciendo de nuevo, un mayor crecimiento celular, plasticidad y una reconstrucción de los tejidos estructurales y funcionales (7,10).

Según de Cabo y colaboradores (2019), el beneficio de un AI es la perfecta combinación ente los periodos de nula ingesta y los periodos de alimentación, puesto que los beneficios a largo plazo son una mayor resiliencia y una mayor resistencia a enfermedades cardiovasculares, debido a la reducción de sus factores de riesgo (2,7)(Figura1).



FIGURA 1: Cambio metabólico y adaptación celular a largo plazo. Elaboración propia a partir de Rafael de Cabo y colaboradores (2019) (7).

Los beneficios del AI de cara al riesgo cardiovascular son: disminución de la grasa abdominal e IMC, mejora del metabolismo lipídico, disminución de los procesos que generan inflamación crónica, disminución de la presión arterial y frecuencia cardíaca y mayor sensibilización a la insulina y reducción de su resistencia. A continuación, se observa la influencia y relación que

mantienen estos factores en el desarrollo de las ECV, además del papel que desempeña el AI sobre ellos.

En los últimos años, la incidencia de obesidad ha aumentado de forma considerable y, aquellas personas obesas tienen mayores probabilidades de sufrir enfermedades cardiovasculares que las personas de peso estándar o sobrepeso (12). El AI, al ser un protocolo de nula ingesta durante las ventanas de ayuno, genera un gran cambio sobre la composición corporal del usuario que la realiza (13). Con lo cual, es importante determinar la utilidad del ayuno y los protocolos más exitosos para la reducción de peso, puesto que el riesgo de ECV mejora con la pérdida del 10% del peso total (14).

El sobrepeso y la obesidad también favorecen la aparición de diferentes complicaciones como la dislipidemia. El colesterol y los triglicéridos (TGC) son grasas naturales esenciales para todas las células del organismo y, cuando sus concentraciones en sangre se elevan, producen hipercolesterolemia. Aquellas personas con cantidades superiores a 240mg/dl tienen dos veces más probabilidades de sufrir un infarto agudo de miocardio que aquellas personas con 200mg/dl (13). Además, el exceso prolongado de concentraciones de colesterol, sobre todo el colesterol de baja densidad (LDL), genera la formación de placas de ateroma (2).

En los periodos de ayuno, tras la evidente circunstancia de escasez energética, el ciclo de Krebs, además de las vías de síntesis de TGC y colesterol, permanecen prácticamente bloqueadas dando cabida únicamente a la formación de cuerpos cetónicos. Por lo tanto, se observa una menor cantidad de colesterol y TGC y un aumento en las concentraciones de cuerpos cetónicos (10). De esta forma, el AI puede mantener las concentraciones lipídicas estables, evitando que se acumule formando inflamación sobre el endotelio vascular (12).

La Aterosclerosis es uno de los principales contribuyentes en el desarrollo de las ECV (14). Se trata de una enfermedad inflamatoria crónica, que provoca estrechez y rigidez en las arterias por una disfunción endotelial vascular y una prolongada exposición a factores de riesgo cardiovasculares. Se caracteriza por el depósito de sustancias grasas en el interior de las arterias, lo que provoca inflamación dando lugar a oclusiones y, por lo tanto, infartos cerebrales, cardíacos y vasculares (2).

El exceso de LDL se oxida, induciendo la respuesta inflamatoria y la adhesión de leucocitos y monocitos que, de forma prolongada, provocarán una inflamación crónica y, consecuentemente el desarrollo de la aterosclerosis(2). El AI, además de reducir el colesterol que genera esta obstrucción ha demostrado reducir también la inflamación crónica por medio de la reducción basal de citoquinas proinflamatorias en sangre, como el factor necrótico tumoral alfa (TNF α) y las interleuquinas (IL) IL-6 o IL-8, además del aumento de adiponectina y la reducción de leptina y proteína C reactiva (PCR) (15).

Debido a este estrechamiento de las paredes arteriales consecuentemente sucede un aumento de presiones conocido como hipertensión arterial (HTA), dando lugar un mayor riesgo de trombosis (16). La HTA se considera uno de los factores de riesgo más relevantes puesto que es el principal factor de riesgo poblacional frente al desarrollo de ECV(12).

Los usuarios con HTA tienen, en comparación a los usuarios normotensos, 10 veces más riesgo de sufrir un Accidente Cerebrovascular, 5 veces más riesgo de desarrollar Cardiopatía Coronaria, 2-4 veces más riesgo de sufrir una Insuficiencia Cardíaca y 1,7 veces más riesgo de padecer una

Insuficiencia Renal Crónica. Aumentar 20mmHg la presión arterial sistólica (PAS) y un 10mmHg la presión arterial diastólica (PAD) sobre los valores de 115/75mmHg, aumenta por dos el riesgo de muerte por ECV (17). El AI ha demostrado reducir estas presiones, además, la reducción de peso debido al ayuno también mejora los niveles de hipertensión y frecuencia cardiaca (FC)(18).

No solo eso, los malos hábitos dietéticos también generan un incremento de insulina plasmática (hiperinsulinemia) que pueden favorecer la resistencia de sus receptores. Es entonces cuando sucede el síndrome metabólico (SM) y, el riesgo de ECV se dispara (12,19). La resistencia a la insulina es la causa principal del SM. Este sucede cuando el cuerpo no es capaz de responder a la cantidad de hormona de insulina que produce, generando hiperinsulinemia y aumentando, consecuentemente, las concentraciones de glucosa plasmática (19).

La combinación de varios fallos metabólicos darán lugar a este SM y, consecuentemente, un mayor riesgo de sufrir ECV. Estos fallos serán la diabetes mellitus (DM), la aterosclerosis, la obesidad, la dislipidemia o la HTA. En el SM, coexisten por lo tanto mencionadas complicaciones que se estimulan entre sí, agravando la intolerancia a la glucosa y formando parte en el desarrollo y el mantenimiento del SM (Figura 2). Este síndrome se considera por lo tanto, la máxima expresión de fallo metabólico (20).



FIGURA 2: Relación entre los componentes del síndrome metabólico. Elaboración propia a partir de Navarro y colaboradores (2005) (20).

Gracias al AI, la resistencia a la hormona de la insulina reduce, debido al aumento de la sensibilización de sus receptores tras los periodos de ayuno puesto que la autofagia de las células pancreáticas ayuda a largo plazo a mejorar y regular su secreción (21).

Como se ha observado, los factores de riesgo pueden surgir de manera aislada e independiente o derivados de otras complicaciones. Mediante esta revisión sistemática se observa la verdadera utilidad del AI en la práctica, de cara a la reducción de estos cinco factores de riesgo (obesidad, dislipidemia, aterosclerosis, hipertensión y resistencia a la insulina) mediante la comparación siete estudios y protocolos. La hipótesis de la presente revisión sistemática es que el AI es

efectivo para reducir los factores de riesgo más característicos de las ECV sobre las que se puede abordar mediante el manejo dietético.

El papel del equipo sanitario es, y ha sido durante años, corregir mediante sugerencias dietéticas y ejercicio físico los hábitos inadecuados en pacientes con riesgo cardiovascular (4). Comer entre tres y cinco veces al día ha sido y es una necesidad vital irrefutable para mantener un estilo de vida saludable (22). Sin embargo, mediante estas costumbres o hábitos de vida, no disponemos nunca de periodos de descanso o de ayuno, impidiendo así satisfacernos de los beneficios que este nos pueda aportar.

2. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial y la mayoría de los casos pueden prevenirse mediante el abordaje y la detección precoz de los factores de riesgo como, por ejemplo: la dislipemia, la hipertensión, la aterosclerosis, la obesidad o la resistencia a la insulina. Estos factores de riesgo tratan de revertirse mediante medicamentos, cambios en el estilo de vida y modificaciones nutricionales sugeridas por profesionales sanitarios. Por lo tanto, es necesario ampliar y actualizar los conocimientos para poder poner en práctica nuevos hallazgos. Por ende, ante la gran amenaza que suponen las ECV, el AI es un protocolo muy en boga cuya investigación ha de ser profundizada para determinar su verdadera eficacia y utilidad en este campo.

Varios estudios analizados que observan el AI como potencial protocolo en la prevención las ECV, muestran diferencias en los resultados obtenidos. Es por ello, que debido a que se trata de un protocolo actual, novedoso y cada vez más conocido a nivel poblacional pero poco reconocido a nivel sanitario, se precisa la realización de una revisión sistemática que contraste diferentes resultados para esclarecer si realmente el AI es factible en la prevención de enfermedades cardiovasculares.

3. OBJETIVOS

El objetivo general de la presente revisión sistemática es:

- Determinar la utilidad del ayuno intermitente como estrategia dietética para reducir los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares.

Como objetivo específico se desarrolla el siguiente:

- Identificar el protocolo de ayuno intermitente más apropiado para prevenir las enfermedades cardiovasculares.

4. METODOLOGÍA

4.1 Estrategia de búsqueda

Este estudio se trata de una revisión sistemática realizada entre los meses de enero y mayo de 2020, ambos inclusive. Se analizaron estudios relacionados con el AI y las ECV. Se aplicó el modelo PICOT con el propósito de responder a la pregunta de la presente revisión; P (población): “hombres y mujeres con riesgo de enfermedad cardiovascular”, I (intervención): “ayuno intermitente”, C (comparación): “protocolos sin ventanas de restricción o similares al ayuno intermitente”, O (resultados): “evaluación de los cambios metabólicos y fisiológicos relacionados con la salud cardiovascular”, T (tipo de estudio): “ensayos clínicos aleatorizados”.

Una vez definidos los criterios de elegibilidad de acuerdo con el modelo PICOT, la estrategia de búsqueda tuvo lugar en las bases de datos Dialnet, Scielo y PubMed/MEDLINE de NCBI (National Center for Biotechnology Information). Los artículos empleados para la revisión se extrajeron de PubMed, debido a la escasa cantidad de artículos en el resto de las bases de datos acerca del AI.

Las palabras clave utilizadas fueron: día de ayuno alterno/alternate day fasting, intermitente/intermittent, restricción/restriction y metabolismo/metabolism. Los descriptores de la salud (DeSC) utilizados fueron: peso corporal/body weight, pérdida de peso/ weight loss, factores de riesgo/risk factors, enfermedades cardiovasculares/ cardiovascular diseases y enfermedades del corazón/ heart diseases. Como operador booleano, se empleó “AND”. Así, se formularon las siguientes estrategias de búsqueda: (“Alternate day fasting” AND “weight loss” AND “cardiovascular diseases”), (“Intermittent” AND “restriction” AND “metabolism”), (“Alternate day fasting” AND “weight loss” AND “risk factors”) y (“Alternate day fasting” AND “body weight” AND “heart disease”).

4.2 Selección de artículos

Tras formular las ecuaciones de búsqueda, la selección de los artículos se esquematiza en el siguiente diagrama de flujo, donde se observa el número inicial de artículos, hasta los finalmente incluidos (Figura 3). El inicio de la búsqueda mostró 866 resultados, pero finalmente solo 7 se adaptaron a los criterios. Después de descartar los artículos duplicados, de los 776 artículos seleccionados se realizó una selección mediante la aplicación de criterios de inclusión y exclusión para obtener los artículos que mejor respondiesen a los objetivos propuestos.

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática debían cumplir con los siguientes criterios de inclusión: (I) publicados en los últimos 10 años; (II) se realizan con humanos; (III) tratan sobre los resultados del AI en la salud cardiovascular; (IV) escritos en inglés o castellano; (V) diseño de estudio clínico aleatorizado. Se excluyeron artículos que: (I) tratan el ayuno religioso, quirúrgico o debido a enfermedades; (II) publicaciones anteriores al 2010; (III) artículos sin libre acceso o de pago; (IV) artículos en otros idiomas diferentes al inglés y al castellano.

Del total de artículos, 380 no se encontraban dentro del rango de fechas aplicados en los criterios de inclusión, 360 no estudiaban humanos y 498 no eran estudios gratuitos de libre acceso. Los artículos seleccionados fueron por tanto 135. Finalmente, se seleccionaron 35 artículos para leer, excluyendo el resto debido a que no se trataban de ensayos clínicos aleatorizados. A partir de ahí, 7 fueron empleados para la elaboración de la revisión sistemática,

debido a que 15 solo trataban la influencia del AI sobre un factor de riesgo, 9 trataban sobre el AI, pero no sobre las ECV y 4 no aportaban nuevas interpretaciones.

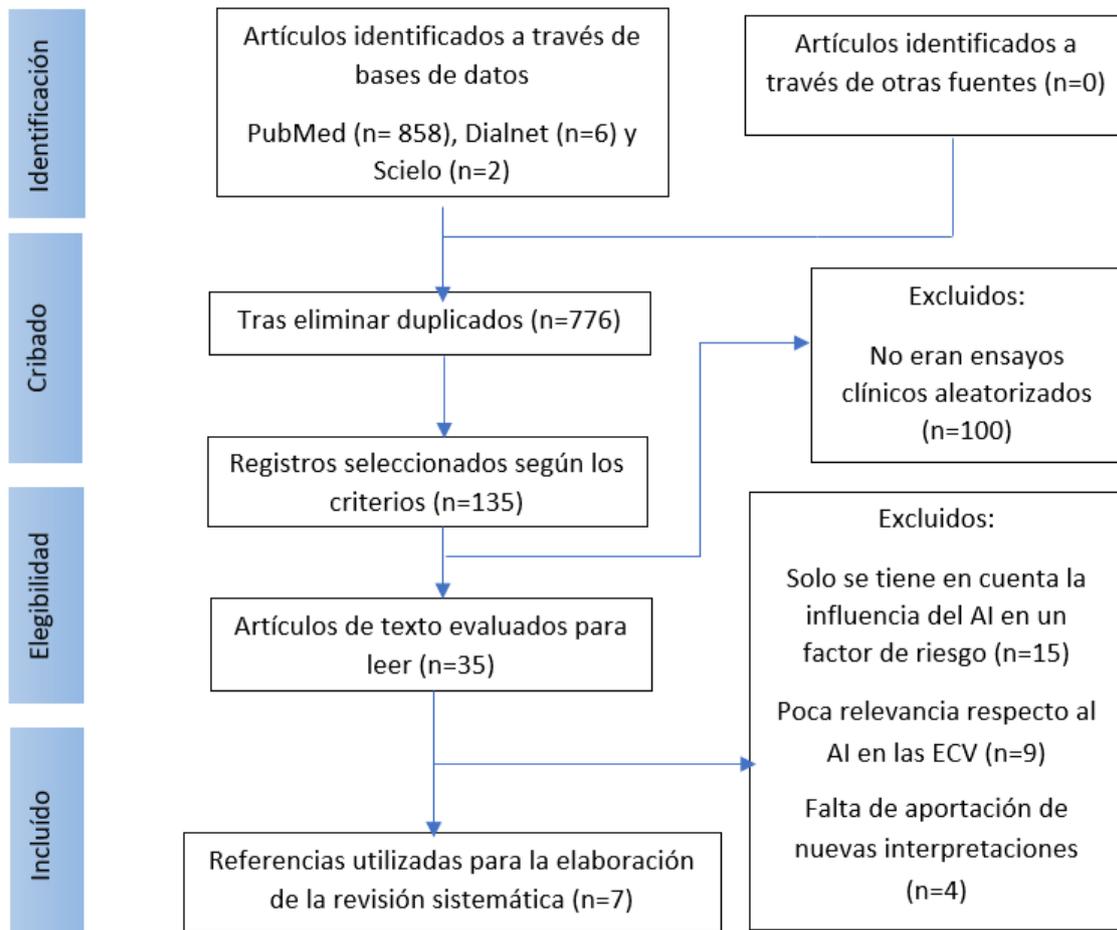


FIGURA 3: Diagrama de flujo metodológico. Proceso de selección de estudios. Elaboración propia.

4.3 Obtención de datos

Tras comprobar la homogeneidad entre los estudios incluidos y la presencia de datos combinables para contrastar los efectos del AI sobre los factores de riesgo de las ECV, se realizó una lectura exhaustiva para extraer los resultados necesarios. El protocolo que se elaboró para la obtención de los datos contenía las siguientes variables: (I) estudio: autor y año de publicación; (II) población diana: tamaño de muestra, edad e IMC de los sujetos estudiados; (III) protocolo de intervención: tipo de ayuno; (IV) duración de la intervención; (V) resultados del AI: sobre el peso corporal, los marcadores lipídicos, la inflamación, la resistencia a la insulina, las presiones arteriales y la frecuencia cardíaca. En un segundo plano, pero no por ello menos importante, también se extrajeron los efectos adversos y la adherencia al AI.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática pretende demostrar la efectividad del AI en la prevención de las ECV mediante la observación de su influencia sobre los factores de riesgo cardiovasculares, así como identificar el tipo de protocolo más eficaz para prevenir el desarrollo de estas enfermedades. Los siete estudios analizados demuestran que la práctica del AI reduce la probabilidad de desarrollar ECV. Estos ponen a prueba el AI bajo los siguientes contextos (Tabla 2).

TABLA 2. Características de los estudios analizados. Elaboración propia.

Autores	Población diana	Protocolo de ayuno	Tiempo de duración
Harvie y colaboradores (2013) (23).	- Mujeres (n=88) - IMC (24-45 kg/m ²). - EDAD (20-69 años)	<ul style="list-style-type: none"> Dos días de ayuno (2:5) consecutivos. En el cuarto mes un día de ayuno (1:6). <i>AI normal Vs AI + ↑proteína y grasas.</i>	- 3 meses de estudio. - 1 mes de observación.
Bhutani y colaboradores (2013) (24).	- (n=83) - IMC (30-39,9 kg/m ²) - EDAD (25-65 años)	<ul style="list-style-type: none"> Un día de ayuno (1:6). <i>AI (1:6) Vs AI (1:6) + ejercicio (3:4).</i>	- 4 semanas de AI controlado. - 8 semanas de AI sin control.
Schübel y colaboradores (2018) (11).	- (n=114) - IMC (25-39,9 kg/m ²) - EDAD (35-65 años) <i>Análisis de 82 genes</i>	<ul style="list-style-type: none"> Dos días de ayuno (2:5) no consecutivos. 	- 12 semanas de intervención. - 12 semanas de mantenimiento. - 26 semanas de seguimiento.
Varady y colaboradores (2013) (14).	- (n= 30) - IMC (20-29,9 kg/m ²) - EDAD (35-65 años)	<ul style="list-style-type: none"> Un día de ayuno (1:6). 	- 12 semanas
Harvie y colaboradores (2011) (25).	- Mujeres (n=107) - IMC (24-40 kg/m ²) - EDAD (30-45 años)	<ul style="list-style-type: none"> Dos días de ayuno (2:5) consecutivos. 	- 6 meses
Trepanowski y colaboradores (2017) (26).	- (n= 69) - IMC (25-39,9 kg/m ²) - EDAD (18-64 años) <i>Metabólicamente sanos</i>	<ul style="list-style-type: none"> Un día de ayuno (1:6) <i>En los periodos ad libitum 125% de consumo calórico. 150% en los últimos 6 meses</i>	- 6 meses de AI. - 6 meses de mantenimiento.
Eshghinia y colaboradores (2013) (13).	- Mujeres (n= 15) - IMC (≥25 kg/m ²) - EDAD (20-45 años)	<ul style="list-style-type: none"> Ayuno en días alternos (sábado, lunes y miércoles) (3:4). 	- 2 semanas de observación. - 6 semanas de AI.

5.1 Peso y masa corporal

Las personas con un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 25 tendrán sobrepeso, mientras que las personas con un IMC mayor o igual al 30 tendrán obesidad (12). Se trata de la acumulación excesiva de grasa que aumenta el riesgo cardiovascular debido a una mayor probabilidad de afectar a órganos vitales como el corazón. A pesar del componente hereditario o el estilo de vida sedentario, la causa más habitual de su desarrollo es la mala alimentación o la ingesta excesiva de alimentos por encima de los requerimientos calóricos (12). La presente tabla refleja los resultados obtenidos en cada estudio. La reducción de peso sucede en todos los protocolos de AI analizados (Tabla 3).

TABLA 3: Resultados de siete estudios: AI sobre el peso. Elaboración propia.

ESTUDIO	RESULTADOS
Harvie y colaboradores (2013) (23).	<ul style="list-style-type: none"> - ↓Peso 5% (Menor pérdida en los grupos alimentados con más proteína). - ↓Perdidas de la masa magra en el grupo con mayor ingesta proteica. - ↑cuerpos cetónicos = ↑β- hidroxibutirato = ↑ oxidación de grasas
Bhutani y colaboradores (2013) (24).	<ul style="list-style-type: none"> - ↓Peso -2±1 kg en AI. - ↓Peso -5±1kg en AI + ejercicio. - ↓Circunferencia abdominal en AI: -5±1cm. - ↓Circunferencia abdominal en AI + ejercicio: -8±1cm. - Masa libre de grasa mantenida en el grupo de AI + ejercicio.
Schübel y colaboradores (2018) (11).	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ Peso -7,1% ± 0,7% del tejido adiposo subcutáneo y visceral. - ↓ Circunferencia abdominal.
Varady y colaboradores (2013) (14).	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ Peso -5,2kg. - ↓ Masa grasa -3,6kg. - Masa libre de grasa =. - Misma ↓ de peso en usuarios con sobrepeso y peso estándar.
Harvie y colaboradores (2011) (25).	<ul style="list-style-type: none"> - ↓Peso -6kg. (El 30%, ↓ 5% del peso y el 25%, ↓ 10% del peso). - ↑Cuerpos cetónicos = mayor oxidación de grasas
Trepanowski y colaboradores (2017) (26).	<ul style="list-style-type: none"> - ↓Peso -6%. - ↓Masa grasa. - Masa magra =.
Eshghinia y colaboradores (2013) (13).	<ul style="list-style-type: none"> - En 6 semanas: ↓peso ± 6kg. - ↓ Circunferencia de la cintura -5cm.

Harvie y colaboradores (2013) analizaron un grupo de 88 mujeres con un IMC entre 24 y 45 kg/m². Tras tres meses de AI en dos días consecutivos (2:5), donde a los sujetos tenían permitido comer el 30% de las necesidades calóricas diarias en los días de restricción, se observó un aumento de β-hidroxibutirato (23). Este cuerpo cetónico reflejaba un cambio de gluconeogénesis a oxidación de grasas.

La pérdida de peso entre las mujeres estudiadas fue de más del 5% del peso total. Estudiando a un grupo de mujeres con ayuno normal y a otro con mayor consumo de proteínas y grasas en los días de alimentación, se pudo observar que para grupo el de mujeres con mayor porcentaje de ingesta proteica y de grasas, la reducción de peso fue menor. Ambos grupos de mujeres

mostraron disminuciones en la masa magra, sin embargo, aquellas que consumieron mayores cantidades de proteínas y grasas destacaron por una menor pérdida de masa muscular (23). Con lo cual, gracias a la ingesta de proteínas y grasas por encima de las cantidades de los carbohidratos, se limita la pérdida de masa magra manteniendo la tasa de metabolismo basal (TMB), el gasto energético y la oxidación de grasas (23).

Para prevenir esta pérdida de masa magra, Bhutani y colaboradores (2013) analizaron tanto hombres como mujeres con un IMC de 30-39,9 kg/m² durante 12 semanas, y combinaron un grupo de AI (1:6) con ejercicio tres días por semana. En los grupos de ayuno y ejercicio, el peso disminuyó 6kg al final del estudio, frente a 2kg que se redujeron en el grupo que únicamente realizó AI (24). En este caso, en cambio, la masa libre de grasa se mantuvo en ambos grupos debido, posiblemente, a que se trataba de un protocolo de un único día de ayuno a la semana, además de que el ejercicio previene la pérdida de masa muscular (24). Los niveles de circunferencia abdominal también se redujeron considerablemente para el grupo combinado con ejercicio siendo -8cm para estos y -5cm para el grupo que únicamente realizó AI (24).

Estos resultados sugieren que el ayuno reduce el peso corporal, pero para prevenir la pérdida de masa magra, una ingesta mayor de proteínas en los días de alimentación es más apropiada, sin embargo, no acelera la pérdida de peso. Por lo tanto, incorporar el ejercicio físico al protocolo de AI puede potenciar esta reducción de masa grasa limitando la pérdida de la masa muscular.

En otro estudio que realizaron Harvie y colaboradores (2011) con 107 mujeres y un AI de (2:5) en días consecutivos, esta vez prolongado hasta 6 meses, las participantes redujeron una media de 1kg/mes, (el 30% de las participantes perdió un 5%, mientras que el 25% perdió un 10% del peso total) correspondiente tanto a masa grasa como a masa magra (25). Además, se observó un aumento de cuerpos cetónicos, dando lugar a una mayor oxidación de grasas (25).

Eshghinia y colaboradores (2013) en un estudio de AI en días alternos (sábado, lunes y miércoles), pudieron observar tras seis semanas que el peso de 15 participantes se redujo hasta una media de 1kg/semana, obteniendo finalmente pérdidas de peso de hasta 6kg, sin alteraciones sobre la masa magra (13). En otro estudio de (2:5) realizado en días alternos, se observó una significativa disminución de peso en 114 sujetos del 7,1% ± 0,7%, correspondientes al tejido adiposo subcutáneo y visceral, sin modificaciones sobre la masa muscular. Al finalizar el protocolo durante las posteriores 26 semanas de seguimiento (después de un año de AI), el peso aún se mantenía reducido en un 5,2% ± 1,2% para Schübel R y colaboradores (2018) (11).

En estos casos, a pesar de tratarse de ayunos superiores a un día por semana la masa magra no varió, debido a que se trataba de días de ayuno alternos inferiores a 24 horas. Por lo tanto, el mantenimiento de la masa magra y la disminución de la masa grasa se puede lograr de forma efectiva alternando los días de ayuno.

Por otro lado, para observar la influencia del AI sobre sujetos de peso estándar Varady y colaboradores (2013) pusieron a prueba a 30 sujetos, algunos normo peso y otros con sobrepeso, durante 12 semanas. Con un ayuno de (1:6), el peso se redujo a 5,2kg para los grupos que ayunaban en comparación con el grupo control (14). Este estudio demostró que a pesar del peso o el IMC con el que se inicia el AI, la reducción de peso sucede por igual. Además, la cantidad ingerida durante las ventanas de alimentación es irrelevante en la reducción de peso, como demostraron Trepanowski y colaboradores (2017) en su estudio de un año de AI (1:6) donde los sujetos ingirieron el 125% de sus necesidades energéticas durante las ventanas de

alimentación en los primeros seis meses y un 150% durante los siguientes seis, manteniéndose sobre la pérdida de peso del 6% (26). Se demostró, por lo tanto, la clara utilidad del AI en la prevención de ECV, debido a la reducción del peso corporal en sujetos obesos como en sujetos de peso estándar, independientemente de la cantidad calórica ingerida durante las ventanas *ad libitum* (14,26).

5.2 Marcadores lipídicos

Como se ha mencionado anteriormente, debido al cambio metabólico de glucosa a cuerpos cetónicos, se observa una disminución en la cantidad de colesterol y TGC mientras se elevan las concentraciones de cuerpos cetónicos (10). La influencia del AI sobre la dislipidemia y la regulación del colesterol y TGC se observa en la tabla inferior. (Tabla4).

TABLA 4: Resultados de siete estudios: AI sobre los marcadores lipídicos. Elaboración propia.

ESTUDIO	RESULTADOS
Harvie y colaboradores (2013) (23).	- ↓ Colesterol total y LDL. ↓ TGC. HDL =.
Bhutani y colaboradores (2013) (24).	- Colesterol total y TGC =. - AI + ejercicio: ↑ HDL $18 \pm 9\%$. ↓ LDL $-12 \pm 5\%$. ↓ Proporción de partículas pequeñas de HDL $-4 \pm 1\%$. ↓ Proporción de partículas pequeñas LDL $-7 \pm 2\%$. ↑ Tamaño de partículas pequeñas LDL $4 \pm 1 \text{ \AA}$. - AI: HDL =. ↓ LDL $-1 \pm 6\%$. ↓ Proporción de partículas pequeñas LDL $-12 \pm 3\%$. ↑ Tamaño de partículas pequeñas LDL $5 \pm 1 \text{ \AA}$.
Schübel y colaboradores (2018) (11).	- ↓ Colesterol total $-10,9 \pm 2,9\%$. ↓ LDL $-7,3 \pm 2,6\%$. ↓ TGC $-20,7 \pm 6,0\%$. ↓ HDL $-8,7 \pm 2,5\%$.
Varady y colaboradores (2013) (14).	- ↓ Colesterol total $-26 \pm 6\%$. ↓ LDL $-18 \pm 6\%$. ↓ TGC $-22 \pm 11\%$. HDL =. - ↑ Tamaño de partículas LDL $4 \pm 1 \text{ \AA}$.
Harvie y colaboradores (2011) (25).	- ↓ Colesterol total de 5,1 a 4,8 mmol/L. ↓ LDL de 3,1 a 2,8 mmol/L. ↓ TGC de 1,2 a 1,0 mmol/L. HDL = en 1,5 mmol/L.
Trepanowski y colaboradores (2017) (26).	- A los seis meses: ↓ Colesterol total $-4,3 \text{ mg/dL}$. ↓ LDL $-2,6 \text{ mg/dL}$. ↓ TGC $-19,1 \text{ mg/dL}$. ↑ HDL $8,4 \text{ mg/dL}$. - Al año: ↑ Colesterol total $4,2 \text{ mg/dL}$. ↑ LDL $1,2 \text{ mg/dL}$. ↓ TGC $-24,4 \text{ mg/dL}$. ↑ HDL $2,9 \text{ mg/dL}$.
Eshghinia y colaboradores (2013) (13).	- ↓ Colesterol total $-13,06 \text{ mg/dL}$. ↓ LDL $-18,6 \text{ mg/dL}$. ↓ TGC $-16,6 \text{ mg/dL}$. ↑ HDL $8,25 \text{ mg/dL}$.

En un estudio con 88 mujeres, al realizar un ayuno de (2:5) en días consecutivos, el colesterol total y LDL disminuyeron, y lo hicieron aún más los TGC. Sin embargo, las concentraciones de lipoproteína de alta densidad (HDL) se mantuvieron sin alteraciones durante los tres meses de estudio, tanto para el grupo que ingirió más proteínas y grasas como para el grupo que consumió mayor cantidad de hidratos (23). En otro estudio de Harvie y colaboradores (2011), tras valorar a 107 mujeres durante 6 meses los resultados fueron los mismos (25). Esta

ausencia de aumento de HDL se debe a que este únicamente aumenta de manera significativa en presencia de ejercicio físico. Por lo tanto, en el estudio realizado por Bhutani y colaboradores (2013), un ayuno de (1:6) junto con ejercicio tres días por semana, demostró un incremento del $18 \pm 9\%$ en las concentraciones de HDL y una significativa disminución de LDL $-12 \pm 5\%$ (24). Varady y colaboradores (2013) también relacionaron esta ausencia en el aumento de HDL a que este únicamente aumenta con una pérdida de peso superior al 10% (14).

Por otro lado, teniendo en cuenta que una mayor cantidad de partículas de colesterol pequeñas y densas se asocian a un mayor riesgo de ECV (debido a que tienen mayor permeabilidad a través de la pared endotelial), en el grupo de ayuno junto con ejercicio, las partículas pequeñas de LDL y HDL se redujeron en proporción $-7 \pm 2\%$ y $-4 \pm 1\%$ respectivamente, además de aumentar el tamaño de las partículas pequeñas de LDL en un $4 \pm 1 \text{ \AA}$ (24). El grupo que únicamente ayunó también destacó por una significativa reducción en la proporción de partículas pequeñas LDL $-12 \pm 3\%$ y un aumento en el tamaño de estas en un $5 \pm 1 \text{ \AA}$ (24). Además, Varady y colaboradores (2013) también observaron este aumento en el tamaño de las partículas LDL en un $4 \pm 1 \text{ \AA}$, tanto en sujetos con obesidad y como en aquellos de peso estándar (14).

Los cambios más significativos, sin embargo, fueron para las concentraciones de colesterol total y TGC, que demostraron importantes disminuciones en todos los estudios a excepción de los grupos analizados por Bhutani y colaboradores (2013) donde, además, para el grupo de ayuno sin ejercicio, LDL apenas disminuyó debido a que este reduce 2 mg/dL por cada kg de peso perdido (24). De todas formas, todos los estudios demostraron que el AI previene las ECV mediante la reducción de la lipoproteína LDL (de principal importancia en la formación de aterosclerosis) (11, 13, 14, 23, 24, 25, 26).

Trepanowski y colaboradores (2013), a pesar de observar disminución del colesterol total y LDL en los primeros seis meses ($-4,3 \text{ mg/dL}$ y $-2,6 \text{ mg/dL}$ respectivamente) observaron un aumento en sus concentraciones al cabo de un año ($+4,2 \text{ mg/dL}$ y $+1,2 \text{ mg/dL}$), aun así, el balance inicial y final de estos marcadores continuaba siendo negativo (26).

En conclusión, la reducción de peso favorecerá no solo el aumento de la HDL sino también la reducción de LDL (24). Esto se observa en el estudio de Eshghinia y colaboradores (2013), donde gracias a la pérdida de 1 kg/sem , los participantes obtuvieron una disminución de colesterol total, TGC, LDL y aumento de HDL en un protocolo (3:4) en días alternos, siendo este el más exitoso (13). No solo eso, además de la pérdida de peso, el AI también demuestra activar mecanismos cardioprotectores mediante la disminución cuantitativa de partículas pequeñas de LDL o el aumento del tamaño de las mismas, tanto en sujetos obesos como en aquellos de peso estándar (14, 24).

Por lo tanto, los mejores resultados se obtuvieron en los protocolos (3:4) en días alternos y en aquellos grupos combinados con ejercicio. Sin embargo, en protocolos de ayuno menos exigentes como el realizado en el estudio de Varady y colaboradores (2013), un día de ayuno a la semana (1:6) demostró ser suficiente para reducir tanto el colesterol total, TGC, LDL y aumentar el tamaño de las partículas pequeñas de LDL (14).

5.3 Inflamación

La reducción de los marcadores inflamatorios obtenidos por el AI refleja una reducción del riesgo de aterosclerosis. En la siguiente tabla se comparan los resultados de los seis estudios que analizan los marcadores inflamatorios (Tabla 5).

TABLA 5: Resultados de seis estudios: AI sobre los marcadores proinflamatorios. Elaboración propia.

ESTUDIO	RESULTADOS
Harvie y colaboradores (2013) (23).	- ↓ Leptina. ↓adiponectina. ↓IL-6. - TNFα =
Bhutani y colaboradores (2013) (24).	- No se observaron diferencias. PCR =.
Schübel y colaboradores (2018) (11).	- ↓IL-8 (-8,8± 3,9 ng/μL). ↓PCR (-17,0 ± 8,5 ng/pL). ↓TNFα (-0,5 ± 2,7 ng/μL). ↓Leptina (-47,9 ± 9,2 ng/ml). ↓Adiponectina (-5,2 ± 3,9 ng/ml). - ↑IL-6 (5,6 ± 8,7 ng/μL).
Varady y colaboradores (2013) (14).	- ↓PCR (-1 ± 1 mg/L), (13 ± 17%). - ↑adiponectina (672 ± 1191 ng/ml), (6 ± 10%). - ↓ leptina (-10 ± 3 ng/ml), (40 ± 7%).
Harvie y colaboradores (2011) (25).	- Al inicio del estudio → seis meses: ↓PCR (4,4 → 4,0 mg/L). ↓ Leptina (28,5 → 17 ng/ml). ↑ Adiponectina (10,6 → 11,7 μg/ml) - ↓Marcadores de estrés oxidativo
Trepanowski y colaboradores (2017) (26).	- ↓PCR (-0,07 mg/dL).

Uno de los marcadores más útiles a observar para valorar la eficacia del ayuno como antiinflamatorio es la proteína C reactiva (PCR), que se relaciona con el desarrollo de placas de ateroma, puesto que aumenta en respuesta inflamatoria (27). En varios estudios el AI se observa como reductor de la PCR, así como reductor de los marcadores de estrés oxidativo (25).

Hervie y colaboradores (2011), Varady y colaboradores (2013) y Schübel y colaboradores (2018), observaron esta reducción de la PCR, al igual que sucedió en el estudio de Trepanowski y colaboradores (2017) realizado con 69 sujetos metabólicamente sanos, donde también disminuyó esta proteína durante un AI de (1:6) (11,14,24,26,27). Sin embargo, este último estudio no demostró reducción en el resto de biomarcadores proinflamatorios, pero la PCR participa la producción de células inflamatorias (particularmente IL-6 y FNTα), con lo cual el ayuno, al disminuir la PCR, altera también las concentraciones de citoquinas proinflamatorias de manera indirecta (27).

Combinando el ayuno junto con el ejercicio, no se observaron cambios en ningún sentido, tras 12 semanas de AI (1:6) en el estudio de Bhutani y colaboradores (2013), debido posiblemente a que la PCR necesita una disminución de peso del 5 al 10% para modificar sus concentraciones (24,28). Por lo tanto, este estudio de tres meses no observó una reducción tan significativa como para alterar la PCR. Por otro lado, en el estudio de Schübel y colaboradores (2018), tras un año de AI (2:5) en días no consecutivos, la PCR disminuyó (-17,0 ± 8,5 ng/pL), disminuyendo consigo IL-8 y FNTα sin mostrarse alteraciones sobre IL-6 (11). Al contrario que Hervie y colaboradores

(2013), que observaron reducción de IL-6 sin cambios en el FNT α tras cuatro meses de AI (2:5) en días consecutivos (23).

Otro biomarcador de interés para valorar el riesgo de aterosclerosis es la adiponectina, hormona sintetizada por el tejido adiposo, que está involucrada en el metabolismo de la glucosa y ácidos grasos e inhibe la aterosclerosis en sus fases iniciales, debido a que reduce la expresión de moléculas que se adhieren a las células endoteliales (2). Es inversamente proporcional al peso, por lo tanto, cuanto mayor es el IMC menor es la concentración de adiponectina (2).

En un estudio de AI (2:5) en días consecutivos, la adiponectina se reducía (24). Esto es debido a que las concentraciones de adiponectina disminuyen en el comienzo de los estudios tras las primeras 8-12 semanas, pero aumentan después de la pérdida de un 10% de peso (28). En este estudio de Harvie y colaboradores (2013), solo se observó un 5% en la disminución de peso corporal, por eso, puede que no fuera suficiente para notar este incremento, mientras que la leptina se redujo desde el principio (23). Por el contrario, Varady y colaboradores (2013) a pesar de llevar a cabo un estudio más breve, también demostraron aumento de adiponectina en sus sujetos (672 ± 1191 ng/ml), ($6 \pm 10\%$) tanto en obesos como en sujetos de peso estándar (14).

La leptina es una hormona que se encuentra elevada en personas obesas o con sobrepeso, y se relaciona con el aumento del IMC, el colesterol, los triglicéridos, la tensión arterial y los factores inflamatorios (2). La disminución de leptina es más significativa en los protocolos de AI que el aumento de la adiponectina o la reducción de citoquinas. Como observan Varady y colaboradores (2013), la leptina reduce (-10 ± 3 ng/ml), ($40 \pm 7\%$), en tan solo doce semanas de AI (1:6) (14). Igual que en el estudio de Hervie y colaboradores (2013), donde tras 4 meses la reducción de peso no fue suficiente para aumentar la adiponectina, pero la leptina se redujo desde el principio (23). De la misma forma, el estudio de Schübel y colaboradores (2018), también demostró mayor disminución de leptina ($-47,9 \pm 9,2$ ng/ml) en comparación con los cambios sucedidos en el resto de los marcadores inflamatorios (11).

El AI actúa en la reducción de la inflamación crónica y el riesgo de aterosclerosis mediante la disminución de los marcadores proinflamatorios por mecanismos duales; de manera directa reduciendo citoquinas y de manera indirecta mediante la reducción de peso. La disminución de peso es muy importante en la reducción de PCR y leptina, así como en el aumento de adiponectina. Con lo cual, el AI ayuda a reducir los factores proinflamatorios, pero el protocolo llevado a cabo influye en estos cambios, debido a que, dependiendo del porcentaje de peso perdido, la reducción o aumento de estos marcadores variará. Además, es importante tener en cuenta que, si los valores de los factores proinflamatorios son estables, el AI no alterará sus concentraciones (26).

5.4 Presión arterial y frecuencia cardiaca

De cara a los siete estudios de AI analizados, todos observaron una disminución de presiones como se observa en la siguiente tabla. (Tabla 6). Estos cambios en la disminución de presiones en ocasiones no mantienen relación con la disminución de peso, el porcentaje de grasa o el IMC, según Harvie y colaboradores (2013) (23).

TABLA 6: Resultados de siete estudios: AI sobre las presiones arteriales y la FC. Elaboración propia.

ESTUDIO	RESULTADOS
Harvie y colaboradores (2013) (23).	- ↓ PAS y PAD
Bhutani y colaboradores (2013) (24).	- AI + ejercicio: ↓PAS (-2 ± 2 mmHg). = PAD (0 ± 3 mmHg). ↓ FC (-2 ± 2 lpm) - AI: ↓ PAS (-3 ± 1 mmHg). ↓ PAD (-2 ± 2 mmHg). = FC (0 ± 1 lpm)
Schübel y colaboradores (2018) (11).	- ↓ PAS y PAD
Varady y colaboradores (2013) (14).	- ↓ PAS (-7 ± 2 mmHg) - ↓PAD (-6 ± 2 mmHg)
Harvie y colaboradores (2011) (25).	- En el inicio → a los seis meses de AI: ↓ PAS, de media (115,2 mmHg → 111,5 mmHg). ↓ PAD, de media (76,7 mmHg → 72,4mmHg).
Trepanowski y colaboradores (2017) (26).	- A los 6 meses de AI → a los doce meses: ↓PAS, de media (-3,1 → -2,3mmHg). ↓ PAD, de media (-1,5 → -0,1 mmHg). ↓FC (-5,8 → -1,2 lpm).
Eshghinia y colaboradores (2013) (13).	- Presiones iniciales → presiones al final del estudio: ↓ PAS (114,8 ± 9,16 → 105,13 ± 10, 19mmHg). ↓ PAD (82,86 ± 10,6 → 74,5 ± 10,8 mmHg).

Combinando el ayuno con grupos de ejercicio, solo aquellos que realizan AI obtienen una disminución de presiones sistólicas y diastólicas, pero no sobre la FC para el estudio de Bhutani y colaboradores (2013) (24). La disminución de presiones también sucedió siendo la PAS (-7 ± 2 mmHg) y la PAD (-6 ± 2 mmHg) en un estudio con sujetos normo peso y sobrepeso realizado por Varady y colaboradores (2013). Además, para aquellos con hipertensión leve y moderada, las presiones también descendieron, sobre todo la PAS en el estudio de Eshghinia y colaboradores (2013) (13,14).

Tras un ayuno (2:5) de dos días consecutivos durante seis meses, tanto las presiones sistólicas como diastólicas disminuyeron para Harvie y colaboradores (2011) siendo estas -3,7 mmHg y -4,3 mmHg respectivamente (25). De todas formas, después de un año de AI (1:6), la FC y PAS disminuyeron sin casi mostrarse alteraciones sobre la PAD, para los usuarios metabólicamente sanos de Trepanowski y colaboradores (2017). Además, a pesar de obtener reducción sobre las presiones sistólicas y FC en los primeros seis meses, al año estos descensos de presiones se ralentizaban o disminuían, a medida que los valores lograban estabilizarse (26).

Por otro lado, en diferentes estudios donde tanto la PAS como la PAD se reducían, el descenso de la PAS era más significativa que la reducción de la PAD y FC (13, 14, 24, 26). Con lo cual, el AI aporta mayores cambios sobre la PAS. Sin embargo, es importante considerar que las ECV mantienen mayor relación con las presiones sistólicas que con las diastólicas (17). Además, se precisan mayores estudios para observar el AI a largo plazo o con sujetos con tensiones en rango estable, debido a que estos estudios solo observaron usuarios con hipertensión o prehipertensión. Estudiar a un grupo normotenso más amplio sería necesario para verificar los

hallazgos de Trepanowski y colaboradores (2017), donde el AI dejó de disminuir las presiones a medida que se fueron obteniendo niveles adecuados (26).

Definitivamente, el AI ayuda a regular las presiones y FC elevadas. No existe en este caso un protocolo de AI que sea considerablemente superior o mejor a otro, pero sí se puede afirmar que aquellos que obtengan mayor pérdida de peso o disminución de las placas de ateroma reducirán a su vez la HTA por reducción de las resistencias periféricas arteriales (18).

5.5 Resistencia a la insulina

De cara a la prevención del desarrollo de SM, el AI no solo actúa mediante mecanismos indirectos como la reducción de la obesidad, la hipertensión o de la dislipidemia, sino que también actúa directamente sobre los mecanismos de reconocimiento hormonales y la regulación de secreción de insulina. Finalmente, logrando una disminución en la resistencia y una mayor sensibilidad a la insulina a largo plazo (23,25).

El AI favorece la autofagia en los islotes de Langerhans y células β , mejorando la regulación de la secreción de la insulina y, consecuentemente, el metabolismo de la glucosa (21). Estos resultados se desarrollan en la tabla inferior (Tabla 7).

TABLA 7: Resultados de cinco estudios: AI sobre la resistencia a la insulina. Elaboración propia.

ESTUDIO	RESULTADOS
Harvie y colaboradores (2013) (23).	- \downarrow insulina y HOMA-IR basales. - Después de 2 días de ayuno \downarrow resistencia a la insulina \uparrow sensibilidad. - $>140\text{gr/dL}$ de proteína y $<15\text{g/dL}$ de fibra = \uparrow Resistencia a la insulina. - \downarrow HOMA-IR (-40% en AI) y (-27% en AI con mayor ingesta proteica). - [glucosa] =
Bhutani y colaboradores (2013) (24).	- AI + ejercicio: valores basales. \downarrow Glucosa ($-2 \pm 4\text{mg/dL}$). \downarrow Insulina ($-21 \pm 15 \mu\text{U/ml}$). HOMA-IR (0 ± 17). - AI: valores basales. \downarrow Glucosa ($-3 \pm 2\text{mg/dL}$). \downarrow \uparrow Insulina ($-7 \pm 6 \mu\text{U/ml}$). HOMA-IR (0 ± 7).
Schübel y colaboradores (2018) (11).	- \downarrow Glucosa ($-2,9 \pm 1,2\text{mg/dL}$). - \downarrow Insulina ($-6,3 \pm 6,6 \text{mU/L}$). - \downarrow HOMA-IR ($-9,0 \pm 7,2$).
Harvie y colaboradores (2011) (25).	- Valores al inicio del estudio \rightarrow a los seis meses de AI: \downarrow Glucosa ($4,8 \rightarrow 4,7 \text{mmol/L}$). \downarrow Insulina ($7,3 \rightarrow 5,2\mu\text{U/mL}$). \downarrow HOMA-IR ($1,5 \rightarrow 1,1 \mu\text{U/mmol/L}$).
Trepanowski y colaboradores (2017) (26).	- Valores a los seis meses \rightarrow a los doce meses: \downarrow Glucosa ($-6,3 \rightarrow -3,9 \text{mg/dL}$). \downarrow Insulina ($-7,3 \rightarrow -5,9\mu\text{IU/mL}$). \downarrow HOMA-IR ($-2,49 \rightarrow -1,86$).

En un estudio realizado llevando a cabo un ayuno de (2:5) durante 4 meses, las concentraciones de insulina basales se redujeron junto con la resistencia para Harvie y colaboradores (2013) (23). Estos resultados fueron más significativos para el grupo que consumía menos proteínas en sus días *ad libitum*, siendo el modelo homeostático para la evaluación de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) -40% para el grupo de ayuno normal y -27%

para el grupo que consumía mayor cantidad de proteínas y grasas (23). Como se menciona en el estudio, una ingesta de proteínas superior a 140gr/dL y una ingesta inferior a 15g/dL de fibra, puede implicar un aumento en la resistencia de la insulina, debido a que los aminoácidos activan proteínas que inhiben la señalización de los receptores insulínicos (23). Con lo cual, las dietas con menor cantidad de proteínas y con mayor fibra serán las más aptas. La disminución de insulina sucedida en este estudio refleja una mayor regulación en la secreción hormonal. Sin embargo, no se demostraron disminuciones en las concentraciones de glucosa, debido a que los sujetos estudiados eran normo glucémicos (23).

Aquellos que realizaron ejercicio durante los periodos de ayuno en el estudio de Bhutani y colaboradores (2013), obtuvieron mayores descensos en las concentraciones de insulina basales ($-21 \pm 15 \mu\text{U/ml}$) que los que únicamente ayunaron ($-7 \pm 6 \mu\text{U/ml}$) pero, los niveles de glucosa o HOMA-IR no obtuvieron cambios relevantes (24). Estudiando a sujetos con obesidad y sobrepeso, tras la realización del AI durante 1 año, con un protocolo (2:5) en días no consecutivos, tanto las concentraciones de glucosa como de insulina se reducían al final del estudio independientemente del IMC de los participantes. En este caso HOMA-IR también disminuyó ($-9,0 \pm 7,2$) (11).

De todas formas, la reducción de la resistencia a la insulina valorada por HOMA-IR fue más característica en los estudios de dos días de ayuno consecutivos (2:5). Harvie y colaboradores (2013), por ejemplo, obtuvieron una disminución de HOMA-IR del 40% (23). Pero, estos datos se obtuvieron tras las ventanas de ayuno. Sin embargo, en otro estudio, los niveles de insulina sérica y resistencia de insulina también se redujeron incluso después de cinco días *ad libitum* posteriores a dos días consecutivos de ayuno, con lo cual, los protocolos (2:5) en días consecutivos pueden ser los más efectivos para prevenir el SM (25).

En este estudio, mientras que los valores iniciales de insulina fueron $7,3\mu\text{U/ml}$, a los seis meses lograron reducirse hasta un $5,2\mu\text{U/ml}$. Igual que HOMA-IR, donde en el inicio del protocolo la concentración media fue de $1,5 \mu\text{U/mmol/L}$ y finalmente se redujo hasta 1,1. La disminución en la resistencia a la insulina también se asoció al aumento de la adiponectina, debido a que esta mejora la sensibilidad a la insulina (25). En cuanto a los niveles de glucosa, estos solo disminuyeron $0,1 \text{ mmol/L}$ (25).

Observando el AI a largo plazo, en el estudio de Trepanowski y colaboradores (2017), tras un año de AI (1:6) realizado por usuarios metabólicamente sanos, tanto las concentraciones de insulina como de glucosa disminuían después de seis meses. Sin embargo, estos descensos en las concentraciones a partir del medio año se producían más lentamente que en los meses iniciales, siendo los cambios al año menos significativos, posiblemente debido a la estabilización de estos marcadores a largo plazo (26).

En definitiva, el AI mejora la resistencia a la insulina y aumenta su sensibilidad reduciendo así el riesgo de SM. Pero es necesario considerar que dependiendo de la cantidad de proteína o fibra ingerida, la resistencia a la insulina puede aumentar. Además, los ayunos (2:5) en días consecutivos obtendrán mejores resultados en estos parámetros, aunque los protocolos que alternan dos días de ayuno por uno *ad libitum* también demuestran tener claros beneficios en la reducción de la resistencia a la insulina, y disminución del riesgo de SM.

5.6 Efectos adversos y adherencia

El déficit calórico y la falta de nutrientes durante horas puede suponer la aparición de efectos adversos y complicaciones (Tabla 8). A nivel cualitativo, la falta de nutrientes, sobre todo en ayunos superiores a las 24 horas, provoca un déficit de vitaminas como; A, D, B, E y C (23). Del mismo modo, sucede un déficit de oligoelementos, tales como; Mg, Fe, Zn y Ca (23). Además, los ayunos prolongados pueden generar mayores complicaciones y déficits nutricionales. Los síntomas más habituales fueron; sensación de frío, estreñimiento, falta de energía, constipado, sensación de falta de aire, dolores de cabeza, falta de concentración y mal humor (11, 14, 23, 25). Un grupo reducido refirió también mareos y calambres (11).

TABLA 8: Resultados de siete estudios: AI y los efectos adversos y adherencia. Elaboración propia.

ESTUDIOS	RESULTADOS
Harvie y colaboradores (2013) (23).	<ul style="list-style-type: none"> - AI 76% de adherencia. AI con más proteínas 74% de adherencia. - AI comían en días <i>ad libitum</i> ↓32%. AI con más proteínas ↓23%. - AI (1:6) ↑ adherencia - Frío, estreñimiento, falta de energía, falta de concentración, mareo, mal humor, preocupación por la comida, dolor de cabeza y mal aliento. - ↓ de Mg, Fe, Zn, Ca, vitamina A, D y fibra. - Después de 3-4 meses: + adaptación. ↓ depresión, tensión, ira, fatiga.
Bhutani y colaboradores (2013) (24).	<ul style="list-style-type: none"> - AI adherentes un 89%. Adherentes al ejercicio un 95%
Schübel y colaboradores (2018) (11).	<ul style="list-style-type: none"> - AI comían ↓ 34,7% menos. - Sensación de frío, cansancio y dolores de cabeza. Falta de concentración, mareos o calambres. - (1:6) Suficiente para el mantenimiento del peso.
Varady y colaboradores (2013) (14).	<ul style="list-style-type: none"> - 32 sujetos comenzaron el estudio, 30 lo completaron. - ↑Satisfacción y plenitud. ↓Sensación de hambre - Cefalea y estreñimiento.
Harvie y colaboradores (2011) (25).	<ul style="list-style-type: none"> - 21% de abandonos. Problemas de adherencia. Complicaciones en la adaptación para el 51%. (1:6) ↑ adherencia. - ↓En la ingesta diaria - Falta de energía, dolores de cabeza, estreñimiento, hambre, falta de concentración, mal humor. Otros, mayor confianza, animo positivo, mayor energía y sensación de mejor salud.
Trepanowski y colaboradores (2017) (26).	<ul style="list-style-type: none"> - La mayoría: dificultades para adherirse al AI. - ↓ satisfacción de los usuarios para llevar a cabo el AI.
Eshghinia y colaboradores (2013) (13).	<ul style="list-style-type: none"> - El AI es más efectivo que otras dietas. Más fácil de adherirse gracias a sus ventanas de alimentación <i>ad libitum</i>.

Los grupos de AI, demostraron finalmente una adherencia alta y un consumo menor de calorías tanto en los días de alimentación como en los días de ayuno. Para Harvie y colaboradores (2013), los grupos de ayuno consumían un 32% menos de lo prescrito en los días *ad libitum* y los grupos alimentados con mayor cantidad de proteínas lo hacían en un 23% menos (23). Para Harvie y colaboradores (2011), tras seis meses de AI (2:5), los participantes también

redujeron las ingestas diarias, incluso en las ventanas de alimentación (25). Por otro lado, en el AI (2:5) en días alternos de Schübel y colaboradores (2018), se consumía un 34,7% menos de lo pautado en los grupos de ayuno (11). Estos resultados pueden ser debidos a las observaciones realizadas por Varady y colaboradores (2013), donde en un AI (1:6) de tres meses, la satisfacción y la plenitud de los participantes estudiados se elevó y la sensación de hambre disminuyó colocándose por debajo del grupo control (14). Estos datos sugieren, que el AI no conduce a una alimentación desordenada ni a un consumo excesivo en los días restringidos.

En los estudios de Harvie y colaboradores (2011 y 2013), se llegó a la conclusión de que los AI de (1:6) eran más efectivos a la hora de adaptarlos a la vida diaria, ya que era suficiente un día de ayuno para mantener los beneficios (23, 25). En el caso de un AI (2:5) en días consecutivos, el 21% de los participantes abandonaron el estudio, y el 51% afirmó tener falta de adherencia al protocolo por dificultades de adaptación (25). Para evitar abandonos, Schübel y colaboradores (2018) sostienen que los beneficios del AI pueden mantenerse tan solo realizando un día de ayuno por semana, además de ser mejor tolerado por los usuarios (11).

En cuanto a la adherencia, el 76% de los participantes cumplió con el AI de (2:5) de Harvie y colaboradores (2013) (23). Por otro lado, 30 de 32 cumplieron el estudio de Varady y colaboradores (2013) de doce semanas (14). Sin embargo, en estudios más prolongados, los abandonos fueron mayores, como se observó en el estudio de un año de Trepanowski y colaboradores (2017), donde en un AI de (1:6) 13 de 34 sujetos abandonaron el estudio debido a la dificultad para adherirse al protocolo (26).

Estos resultados demuestran que, a largo plazo, la tasa de abandono del AI puede ser alta. Pero como afirman Schübel y colaboradores (2018), hay menos abandonos cuando los usuarios elaboran sus propios planes de comida y rutinas de ayuno (11). Sin embargo, en la mayoría de estos estudios, el constante seguimiento y control no permitió la libre preparación de dietas por parte de los sujetos (11). De todas formas, la libertad de decisión y la implicación del usuario para elaborar sus planes de ayuno y comidas puede ser efectiva para lograr una mayor adherencia, pero aun así, es muy importante tener un asesoramiento profesional durante cualquier protocolo de AI, con el fin de evitar la aparición de efectos adversos o déficits nutricionales a lo largo del proceso.

6 LIMITACIONES, FORTALEZAS y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Es importante tener en cuenta que los resultados en la presente revisión no son extrapolables a la población general, debido a que, de los 928 participantes totales, solo 69 eran sujetos metabólicamente sanos y, solo en el estudio de Varady y colaboradores (2013), de los 30 participantes algunos tenían un IMC inferior a 24Kg/m². Además, tratándose de un tema tan novedoso como el ayuno intermitente, los estudios al respecto y en relación con las ECV son escasos, de manera que solo se compararon 7 estudios en los que en la mayoría de ellos los grupos de comparación eran participantes que realizaban ayunos similares o restricción calórica.

Por lo tanto, a pesar de que los grupos control permitieron comparar la eficacia del AI, los resultados discutidos podrían haber sido más significativos si estos estudios se hubieran centrado única y exclusivamente en comparar el AI con sujetos que no modificasen sus hábitos dietéticos. Otro punto importante es que varias de las investigaciones y hallazgos relevantes

actuales están demostradas únicamente en animales, por lo tanto, a pesar de aportar información de interés para la revisión, estos fueron descartados de acuerdo con los criterios de inclusión.

Como fortalezas, todos los estudios analizados fueron estudios longitudinales prospectivos, por lo que, realizaron un seguimiento continuo de sujetos desde el inicio hasta el final de los estudios evitando errores en sus resultados. Además, observar el AI desde diferentes contextos y protocolos aporta mayores evidencias frente a la utilidad del AI como herramienta eficaz para prevenir las ECV. Es más, algunos estudios observaron el ayuno durante dos meses, mientras que otros se prolongaron hasta el año de duración, dando la posibilidad de identificar los cambios del AI a corto y a largo plazo.

Futuras investigaciones deberían analizar el AI con estudios más prolongados, para observar su eficacia más allá del año, tanto con sujetos metabólicamente sanos, como con usuarios normo peso. Las modificaciones fisiológicas que expliquen los mecanismos de acción del AI en la reducción de los factores de riesgo cardiovasculares deberían ser profundizadas en el futuro.

7 CONCLUSIONES

- El AI es efectivo en la reducción de los factores de riesgo más característicos de las ECV sobre los que se puede abordar mediante el manejo dietético. El AI ha demostrado reducir el peso corporal y consecuentemente los marcadores lipídicos, la inflamación, las presiones arteriales y la resistencia a la insulina. Por lo tanto, las ECV se previenen, mediante la disminución del riesgo de obesidad, dislipemia, hipertensión, aterosclerosis y síndrome metabólico.
- El AI no es beneficioso únicamente por su poder reductor de masa grasa. Este también previene las ECV mediante la disminución de presiones arteriales, la disminución de partículas pequeñas de colesterol, la reducción citoquinas, el aumento de la saciedad o la autofagia en las células β pancreáticas.
- Teniendo en cuenta que, varios factores de riesgo disminuyen debido a la pérdida de peso, los protocolos más adecuados serán aquellos que obtengan mejores resultados en la pérdida de masa grasa, evitando efectos adversos y buscando siempre la mayor adherencia posible. Por lo tanto, los AI (2:5) en días alternos o (1:6) serán los más apropiados.
- La pérdida de peso es más efectiva en ayunos (2:5) consecutivos pero estos protocolos favorecen no solo la pérdida de la masa grasa, sino también de la masa magra. Los ayunos dos días por semana (2:5) no consecutivos o los ayunos en días alternos son, por lo tanto, más efectivos, que junto con el consumo proteico y el ejercicio físico evitarán la pérdida muscular, además de aportar mayor saciedad y evitar efectos adversos. Pero la adherencia será mayor en los protocolos de un día de ayuno por semana (1:6), y los beneficios se mantendrán por igual.

8 APLICACIONES PRÁCTICAS

El AI podría incorporarse en las consultas de atención primaria, dirigido a los usuarios con mayor riesgo cardiovascular. Aquellos usuarios con síndrome metabólico, es decir, aquellos que presenten al menos tres de los siguientes criterios: (I) valores basales de glucosa >110mg/dL, (II) presión sistólica \geq 130mmHg y diastólica \geq 85mmHg, (III) HDL en hombres <40 mg/dL y en mujeres <50mg/dL, (IV) triglicéridos \geq 150 mg/dL y (V) perímetro abdominal en hombres \geq 120cm y en mujeres \geq 88, serán candidatos para ser abordados mediante prevención primaria en los centros de salud, puesto que el SM requiere un abordaje terapéutico inicial basado en medidas no farmacológicas (19, 20). Estos usuarios buscan una reducción de peso al igual que una disminución en sus factores de riesgo, por lo tanto, mediante la realización de ayunos (2:5) en días no consecutivos obtendrán los mejores resultados.

Sin embargo, para iniciar con un protocolo tan restrictivo, sería preferible iniciar a priori con un AI (1:6) e ir observando la tolerancia del sujeto. Una dieta equilibrada durante los periodos de alimentación *ad libitum* es, además, muy importante para prevenir déficits y complicaciones nutricionales. Hay que tener en cuenta que el AI no es una dieta sino una herramienta. Por lo tanto, sugerir las recomendaciones habituales de la pirámide nutricional o el plato de Harvard es casi tan importante como la realización del propio ayuno.

En el caso de incorporar posteriormente los dos días de ayuno no consecutivos (2:5), incrementar el consumo proteico entre un 5-10% sería adecuado para aumentar la saciedad y prevenir la pérdida de masa muscular (sin superar los 140gr/dL, con el fin de evitar la aparición de la resistencia a la insulina). Para aquellos usuarios que tienen dificultades en el cumplimiento de dietas restrictivas, el AI es una alternativa que también aportaría beneficios adyacentes a estos usuarios, siempre y cuando se lleve a cabo bajo supervisión profesional mediante un seguimiento programado de consultas enfermeras, con sus respectivos controles de peso, glucemia y tensión (Tabla 9).

TABLA 9: Ejemplo de pauta y seguimiento del AI en consultas enfermeras. Elaboración propia.

MES	VENTANAS DE AYUNO	TIPO DE PROTOCOLO
Primera quincena	13 horas de ayuno 11 <i>ad libitum</i>	(1:6)
Segunda quincena	16 horas de ayuno 8 <i>ad libitum</i>	(1:6)
Segundo mes	18 horas de ayuno 6 <i>ad libitum</i>	(1:6)
Tercer mes	20 horas de ayuno 4 <i>ad libitum</i>	(1:6)
Cuarto mes. *En función de la adherencia y tolerancia en los meses previos.	20 horas de ayuno 4 <i>ad libitum</i> . Incorporando un 5-10% de ingesta proteica en ventanas <i>ad libitum</i> .	(2:5)

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2020 [acceso 16 de enero de 2020]. ¿Qué son las enfermedades cardiovasculares? [1]. Disponible en: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/es/
2. Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A, Sokołowska M, Socha M, Liczner G et al. Intermittent Fasting in Cardiovascular Disorders—An Overview. *Nutrients* [Internet] 2019 [acceso 16 de enero de 2020];11(3): [673]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6471315>
3. Sardarinia M, Akbarpour S, Lotfaliany M, Bagherzadeh-Khiabani F, Bozorgmanesh M, Sheikholeslami F et al. Risk Factors for Incidence of Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality in a Middle Eastern Population over a Decade Follow-up: Tehran Lipid and Glucose Study. *PLOS ONE* [Internet] 2016 [acceso 16 de enero de 2020]; 11(12): [e0167623]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5145170/>
4. Cartera de Servicios de Atención Primaria [Internet]. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2019 [acceso 16 de enero de 2020]. Atención al adulto y personas mayores [107-125]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/institucion/es/catalogo-prestaciones/cartera-servicios/cartera-servicios-atencion-primaria.ficheros/1522344-cartera%20de%20servicios%202019.pdf>
5. Fundación Española del Corazón [Internet]. Madrid: Fundación Española del Corazón; 2020 [acceso 16 de enero de 2020]. Dietas. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/nutricion/dieta.html>
6. Piepoli M, Hoes A, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano A et al. Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2016; 69 (10): 939.e1-939.e87. DOI: 10.1016/j.recesp.2016.09.004.
7. de Cabo R, Mattson M. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N ENGL J MED.* 2019; 381(26): 2541-2551. DOI: 10.1056/NEJMra1905136
8. Saz-Peiro P. Ayuno intermitente. *Med Natur* [Internet] 2017 [acceso 21 de enero de 2020]; 11(1): [3-9]. Disponible en: [file:///C:/Users/ramos/Downloads/Dialnet-AyunoIntermitente-5819457%20\(8\).pdf](file:///C:/Users/ramos/Downloads/Dialnet-AyunoIntermitente-5819457%20(8).pdf)
9. Tinsley GM, La Bounty PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutrition Reviews* [Internet] 2015 [acceso 21 de enero de 2020]; 73(10): [661–74]. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv041>
10. Peiró PS, Lucas MO. Fisiología y bioquímica en el ayuno. *Med Natur* [Internet] 2007 [acceso 23 de enero de 2020]; 1(1): [10–19]. Disponible en: [file:///C:/Users/ramos/Downloads/Dialnet-FisiologiaYBioquimicaEnElAyuno-2223818%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/ramos/Downloads/Dialnet-FisiologiaYBioquimicaEnElAyuno-2223818%20(3).pdf)
11. Schübel R, Nattenmüller J, Sookthai D, Nonnenmacher T, Graf ME, Riedl L, et al. Effects of intermittent and continuous calorie restriction on body weight and metabolism over 50 wk: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2018; 108(5): 933–945. DOI: 10.1093/ajcn/nqy196
12. Fundación Española del Corazón [Internet]. Madrid: Fundación Española del Corazón; 2020 [acceso 23 de enero de 2020]. Factores De Riesgo. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/prevencion/riesgo-cardiovascular.html>
13. Eshghinia S, Mohammadzadeh F. The effects of modified alternate-day fasting diet on weight loss and CAD risk factors in overweight and obese women. *J Diabetes Metab Disord.* 2013; 12 (1): 1-4. DOI: 10.1186/2251-6581-12-4
14. Varady K, Bhutani S, Klempel M, Kroeger C, Trepanowski J, Haus J et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J.* 2013; 12(146): 1-8. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-146>
15. Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun DH, Dixit VD, et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med.* 2007;42(5):665–74. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.12.005

16. Franklin S, Wong N. Hypertension and Cardiovascular Disease: Contributions of the Framingham Heart Study. *Glob Heart*. 2013;8(1):49-57. DOI: 10.1016/j.gheart.2012.12.004
17. Lira C. M. Impacto de la hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular. *REV. MED. CLIN. CONDES*. 2015;26(2):156-163. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2015.04.004>
18. de la Sierra A, Bragulat E. Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular [monografía en Internet]. Barcelona: Unidad de Hipertensión Arterial. Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS); 2001 [acceso 23 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-pdf-10022761>
19. Valdés E, Bencosme N. Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular en personas con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cubana Endocrinol* [Internet] 2013 [acceso 4 de febrero de 2020]; 24(2): [125-135]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532013000200003
20. Navarro Pérez J, Navarro Adam A, García Sánchez L, Navarro Quesada J. Manejo integral del síndrome metabólico. *FMC* . 2005;12(5):293-302. DOI: DOI: 10.1016/S1134-2072(05)71224-X
21. Liu H, Javaheri A, Godar R, Murphy J, Ma X, Rohatgi N et al. Intermittent fasting preserves beta-cell mass in obesity-induced diabetes via the autophagy-lysosome pathway. *Autophagy*. 2017;13(11):1952-1968. DOI: 10.1080/15548627.2017.1368596
22. Estilos de vida saludable - Distribución diaria [Página de inicio en internet]. [Estilosdevidasaludable.mscbs.gob.es](http://www.estilosdevidasaludable.mscbs.gob.es); 2020 [acceso 16 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.estilosdevidasaludable.mscbs.gob.es/alimentacionSaludable/queSabemos/enLaPractica/distribuir/diario/home.htm>
23. Harvie M, Wright C, Pegington M, McMullan D, Mitchell E, Martin B et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *Br J Nutr*. 2013;110(8):1534-1547. DOI: 10.1017/S0007114513000792
24. Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Varady KA. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. *Obesity*. 2013;21(7):1370–9. DOI: 10.1002/oby.20353
25. Harvie M, Pegington M, Mattson M, Frystyk J, Dillon B, Evans G et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int J Obes*. 2011;35(5):714-727. DOI: 10.1038/ijo.2010.171.
26. Trepanowski J, Kroeger C, Barnosky A, Klempel M, Bhutani S, Hoddy K et al. Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults. *JAMA Intern Med*. 2017;177(7):930-938. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.0936.
27. Sproston N, Ashworth J. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018; 9: 754. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00754
28. Klempel M, Kroeger C, Bhutani S, Trepanowski J, Varady K. Intermittent fasting combined with calorie restriction is effective for weight loss and cardio-protection in obese women. *Nutr J*. 2012; 11(1): 98. DOI: 10.1186/1475-2891-11-98.