

¡“Nueva puesta al día que consta de 2 volúmenes! En el primero resumimos uno de los artículos más leídos y referenciados a nivel mundial por los potenciales beneficios del ayuno intermitente, un tema que es de interés para toda la comunidad médica y que genera beneficio no solo a nivel cardiovascular sino que como veremos también en muchos otros ámbitos. En el Volumen 2 un artículo reciente e interesante acerca de los diferentes medicamentos que comúnmente se podrían prescribir en Insuficiencia cardíaca y de los cuales debemos tener cuidado porque podrían producir exacerbaciones de la IC.”

- Agradecimiento especial a los Dres. David Santacruz, María Juliana Rodríguez y Azucena Martínez, miembros de la SCC que participaron en esta nueva Puesta al día

Esta sección ha crecido de forma importante en participación y esperamos continúe en aumento.

“La actualización en Cardiología es un trabajo y una responsabilidad de todos”.

Nota del editor.

PUESTA AL DÍA EN CARDIOLOGÍA- 21 de Enero de 2020- Boletín 136- Volumen 1

Efectos del ayuno intermitente en el envejecimiento, la salud y la enfermedad

Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease

Autor de la puesta:

- **Dr. David Santacruz Pacheco. MD. Especialista en Medicina Interna, Cardiología y Electrofisiología – Electrofisiólogo de la Fundación Clínica Shaio – Bogotá, Colombia. Miembro de Número de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Miembro de Número del Colegio Colombiano de Electrofisiología. e-mail: david.santacruz@shaio.org**

En este artículo se revisan los estudios que han demostrado como el ayuno intermitente afecta los indicadores generales de salud y enlentece o revierte el envejecimiento y los procesos de enfermedad. Se describen los regímenes de ayuno intermitente más comúnmente estudiados y las respuestas metabólicas y celulares al ayuno intermitente y se presentan resultados de estudios preclínicos y clínicos que han probado regímenes de ayuno intermitente en personas sanas y en pacientes con trastornos metabólicos. Finalmente, se proporciona información práctica sobre cómo se pueden prescribir e implementar regímenes de ayuno intermitente.

¿Qué es el ayuno intermitente?

Es un modelo de alimentación que va por ciclos, con **períodos de ayuno** y de alimentación. Se trata de centrarse en cuándo se come, aunque es muy importante que el período de alimentación conste de una dieta sana y equilibrada. Provoca respuestas celulares adaptativas durante el período de ayuno y que las células participen en procesos tisulares específicos de crecimiento y plasticidad durante el período de alimentación, con importantes efectos metabólicos, de resistencia al estrés y supresión de la inflamación, que se reflejan en extensión de la vida útil, retraso del envejecimiento y resistencia a la enfermedad. Como ya se mencionó estos resultados están influenciados por la dieta, pero también por el género y por factores genéticos.

Respuestas celulares a la restricción energética que integran los ciclos de alimentación y ayuno con el metabolismo.

La ingesta total de energía, la composición de la dieta y la duración del ayuno entre las comidas contribuye a las oscilaciones en las relaciones de los niveles de los sensores bioenergéticos NAD⁺ a NADH, ATP a AMP y acetil CoA

a CoA. Estos portadores de energía activan proteínas que regulan la función celular y la resistencia al estrés. El ayuno intermitente desencadena respuestas y adaptaciones neuroendocrinas caracterizadas por bajos niveles de aminoácidos, glucosa e insulina. La regulación descendente de la vía de señalización del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 y la reducción de los aminoácidos circulantes reprimen la actividad de mTOR lo que resulta en la inhibición de la síntesis de proteínas y la estimulación de la autofagia. Durante el ayuno, aumenta la proporción de AMP a ATP y se activa la enzima AMPK, desencadenando la reparación e inhibición de procesos anabólicos.

La acetil coenzima A y NAD⁺ sirven como cofactores para modificadores epigenéticos, resultando en la expresión de genes involucrados en la resistencia al estrés y biogénesis mitocondrial. Colectivamente, el organismo responde al ayuno intermitente minimizando los procesos anabólicos (síntesis, crecimiento y reproducción), favoreciendo los sistemas de mantenimiento y reparación, mejorando la resistencia al estrés, reciclando moléculas dañadas, estimulando la biogénesis mitocondrial y promoviendo la supervivencia celular. El giro periódico metabólico entre los estados de ayuno y alimentación proporciona las cetonas necesarias para alimentar las células durante el período de ayuno, y las respuestas sistémicas y celulares durante el estado de alimentación para reforzar el rendimiento mental y físico, todo lo cual conlleva a mejoría de la salud y resistencia a enfermedades. Después de las comidas, la glucosa se usa para energía, y la grasa se almacena en el tejido adiposo como triglicéridos.

Durante los períodos de ayuno, los triglicéridos se descomponen en ácidos grasos y glicerol, que se usan para la energía. **El hígado convierte ácidos grasos a cuerpos cetónicos, que proporcionan una fuente principal de energía para muchos tejidos durante el ayuno, especialmente al cerebro.** Los niveles de **cuerpos cetónicos comienzan a elevarse a las 8 – 12 horas del inicio del ayuno.** La restricción de energía durante **10 a 14 horas o más da como resultado el agotamiento de las reservas de glucógeno hepático** y la hidrólisis de triglicéridos para liberar ácidos grasos (AGL) en los adipocitos. Los AGL liberados en la circulación se transportan a los hepatocitos, donde producen los cuerpos cetónicos acetoacetato y β -hidroxibutirato (β -HB). Estos son potentes moléculas de señalización con importantes efectos sobre las funciones celulares y orgánicas. Regulan la expresión y la actividad de muchas proteínas y moléculas que se sabe que influyen en la salud y el envejecimiento incluidos PGC-1 α , NAD⁺, sirtuinas, PARP1 y ADP ribosil ciclasa.

Al influir en estas vías celulares principales, tienen profundos efectos sobre el metabolismo sistémico. También estimulan la expresión del gen para el factor neurotrófico derivado del cerebro, con implicaciones para la salud del cerebro y los trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos. El β -HB y el acetoacetato se transportan activamente a las células, donde pueden metabolizarse a acetil CoA, que ingresa al ciclo del ácido tricarbóxico y genera ATP. β -HB también tiene funciones de señalización, incluida la activación de factores de transcripción como la proteína CREB y el factor nuclear κ B. Además los AGL activan los factores de transcripción del receptor PPAR- α y el factor de transcripción activador 4, lo que resulta en la producción y liberación del factor de crecimiento de fibroblastos 21, una proteína con efectos generalizados en las células en todo el cuerpo y en el cerebro.

¿Cuánto del beneficio del ayuno intermitente se debe al cambio metabólico y cuánto se debe a la pérdida de peso?

Muchos estudios han indicado que varios de los beneficios del ayuno intermitente están dissociados de sus efectos sobre la pérdida de peso. Estos beneficios incluyen mejoras en la regulación de la glucosa, la presión arterial y la frecuencia cardíaca; la eficacia del entrenamiento de resistencia; y pérdida de grasa abdominal.

Ayuno intermitente y resistencia al estrés

La exposición repetida a los períodos de ayuno lleva a respuestas adaptativas duraderas que confieren resistencia a desafíos posteriores. Las células responden participando en una respuesta de estrés adaptativo coordinado, que

conduce a una **mayor expresión de defensas antioxidantes, reparación del ADN**, control de calidad de proteínas, biogénesis mitocondrial, autofagia para eliminar las moléculas dañadas y reciclar sus componentes y disminución de la inflamación. **Durante el período de restricción energética, las células adoptan un modo de resistencia al estrés** mediante la reducción de la señalización de la insulina y la síntesis general de proteínas. **El ejercicio mejora estos efectos del ayuno**. Al recuperarse del ayuno (comer y dormir), los niveles de glucosa aumentan, los niveles de cetonas disminuyen significativamente y las células aumentan la síntesis de proteínas, **experimentando crecimiento y reparación**.

El mantenimiento de un régimen de ayuno intermitente, **particularmente cuando se combina con ejercicio regular**, da como resultado muchas adaptaciones a largo plazo que mejoran el rendimiento mental y físico y **aumentan la resistencia a las enfermedades**. Las células de todo el cuerpo y el cerebro muestran una función mejorada y una gran resistencia a una amplia gama de insultos potencialmente dañinos, incluidos aquellos que involucran el estrés metabólico, oxidativo, iónico, traumático y proteotóxico. El ayuno intermitente estimula la autofagia y la mitofagia al tiempo que inhibe la vía de síntesis de proteínas mTOR. Estas respuestas permiten a las células eliminar proteínas y mitocondrias dañadas oxidativamente y reciclar componentes moleculares no dañados, mientras reducen temporalmente la síntesis global de proteínas para conservar energía y recursos moleculares. **Estas vías están sin explotar o suprimidas en personas que comen en exceso y son sedentarias**.

Aplicaciones clínicas del ayuno intermitente:

Efectos en la salud y el envejecimiento

La ingesta reducida de alimentos aumenta de manera sólida la vida útil. Las intervenciones del ayuno intermitente mejoran la obesidad, la resistencia a la insulina, la dislipidemia, la hipertensión y la inflamación. En comparación con dietas con reducción en la ingesta calórica diaria, el ayuno intermitente se asocia a un mayor aumento en la sensibilidad a la insulina y una mayor reducción en la circunferencia de la cintura.

Efectos físicos y cognitivos

La función física mejora. El ayuno intermitente durante 16 horas se asocia a pérdida de grasa mientras se mantiene la masa muscular bajo entrenamiento de resistencia. Mejora la cognición global en múltiples dominios, incluida la memoria espacial, verbal, asociativa y de trabajo así como la función ejecutiva. Revierte los efectos adversos de la obesidad, la diabetes y la neuroinflamación en el aprendizaje espacial y la memoria.

Obesidad y diabetes mellitus

Mejora la sensibilidad a la insulina, previene la obesidad, en personas obesas o con sobrepeso favorece la pérdida de peso y mejora la retinopatía diabética. Durante el período de alimentación se recomienda una dieta rica en nutrientes. Un ejemplo de este tipo de alimentación es la dieta CRON (Restricción de Calorías con Nutrición Óptima), que se ha asociado con bajas tasas de diabetes mellitus, bajos niveles de factor de crecimiento similar a la insulina 1, hormona del crecimiento y marcadores de inflamación y estrés oxidativo. La restricción calórica diaria mejora muchos factores de riesgo cardiometabólico en humanos no obesos.

Enfermedad cardiovascular

El ayuno intermitente mejora múltiples indicadores de la salud cardiovascular incluida la presión arterial, frecuencia cardíaca en reposo, niveles de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta y baja densidad (HDL y LDL), glucosa e insulina y resistencia a la insulina. Reduce los marcadores de inflamación sistémica y estrés oxidativo asociados con la aterosclerosis. Aumenta la variabilidad de la frecuencia cardíaca al mejorar el tono parasimpático. La mejoría en los indicadores de salud cardiovascular se hacen evidentes dentro de 2 a 4 semanas después del comienzo del ayuno en días alternos.

Cáncer

El ayuno intermitente perjudica el metabolismo energético en las células cancerosas, inhibe su crecimiento y las hace susceptibles a los tratamientos clínicos. Los mecanismos subyacentes implican reducción de la señalización a través de los receptores de insulina y hormona de crecimiento y mejora de los factores de transcripción Fork Head (FOXO) y el factor nuclear 2 (NRF2). La activación de estos factores de transcripción mediante el ayuno intermitente puede proporcionar protección contra el cáncer al tiempo que refuerza la resistencia al estrés de las células normales. Existen numerosos ensayos clínicos de los efectos del ayuno intermitente en pacientes con cáncer de mama, ovario, próstata, endometrio, colorrectal y glioblastoma.

Trastornos neurodegenerativos

La ingesta energética excesiva, particularmente en la mediana edad, aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. El ayuno intermitente puede retrasar el inicio y la progresión de los procesos de la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson. Aumenta la resistencia al estrés neuronal a través del refuerzo de la función mitocondrial y la estimulación de la autofagia, la producción de factores neurotróficos, las defensas antioxidantes y la reparación del ADN. Mejora la neurotransmisión inhibitoria GABAérgica, que puede prevenir convulsiones y excito-toxicidad.

Asma, esclerosis múltiple y artritis

La pérdida de peso reduce los síntomas de asma y la resistencia de las vías respiratorias en pacientes obesos. Se asocia con reducciones significativas en los niveles séricos de marcadores de inflamación y estrés oxidativo. En pacientes con esclerosis múltiple el ayuno intermitente se asocia a reducción de síntomas en un período de 2 meses. Debido a que reduce la inflamación, también se esperaría que sea beneficioso en la artritis reumatoide.

Lesión tisular quirúrgica e isquémica

Reduce el daño tisular y la inflamación y mejora los resultados de los procedimientos quirúrgicos. Esto se ha demostrado en pacientes sometidos a cirugía de bypass gástrico y en modelos animales con lesiones traumáticas de la cabeza o la médula espinal. Ha demostrado ser efectivo en mejorar déficits cognitivos relacionados con lesión cerebral traumática, reducir el daño tisular y mejorar los resultados funcionales. Puede mejorar el rendimiento deportivo y reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas con lesiones traumáticas del cerebro y la médula espinal en atletas. Los beneficios terapéuticos potenciales en pacientes con accidente cerebrovascular o infarto de miocardio aún no se han probado.

Consideraciones prácticas:

Para la adopción generalizada de estos patrones de alimentación deben superarse obstáculos como el arraigo en nuestra cultura de consumir tres comidas con refrigerios. Muchas personas experimentarán hambre, irritabilidad y una capacidad reducida para concentrarse durante los períodos de restricción de alimentos. Estos efectos secundarios iniciales generalmente desaparecen en 1 mes, lo que se debe informar a los pacientes. En humanos, los tres regímenes de ayuno intermitente más estudiados son el ayuno de días alternos, el ayuno intermitente 5: 2 (ayuno 2 días a la semana) y la alimentación diaria con restricción de tiempo.

En la figura a continuación se resumen las recomendaciones sobre como aconsejar a los pacientes el inicio y sostenimiento del ayuno intermitente. Se debe consultar a un nutricionista (o médicos expertos en nutrición) para garantizar que se satisfagan las necesidades nutricionales del paciente y proporcionar asesoramiento y educación continuos. Al igual que con todas las intervenciones de estilo de vida, es importante que los médicos brinden información adecuada, comunicación, apoyo continuo y refuerzo positivo regular.

Ejemplos de prescripciones		
Mes	Alimentación diaria con restricción de tiempo	Ayuno intermitente 5:2
Mes 1	Período de 10 horas de alimentación 5 días/sem	1000 calorías 1 día/sem
Mes 2	Período de 8 horas de alimentación 5 días/sem	1000 calorías 2 días/sem
Mes 3	Período de 6 horas de alimentación 5 días/sem	750 calorías 2 días/sem
Mes 4 (meta)	Período de 6 horas de alimentación 7 días/sem	500 calorías 2 días/sem

Traducido y adaptado de la figura 4 de N Engl J Med 2019;381:2541-51.

Referencia:

De Cabo, R., & Mattson, M. P. (2019). Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *New England Journal of Medicine*, 381(26), 2541-2551.

DOI: 10.1056/NEJMr1905136

EDITOR:

- Osmar Alberto Pérez Serrano. MD.
- Especialista en Cardiología, y Medicina Interna, Universidad el Bosque, Cardiólogo de la Fundación Clínica Shaio, Bogotá
- Cardiólogo Clínico de Los Cobos Medical Center
- Médico y cirujano de la Universidad el Bosque, Bogotá
- Miembro de Número de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
- Miembro del Capítulo de Falla Cardíaca, Trasplante Cardíaco e Hipertensión Pulmonar de la Sociedad Colombiana de Cardiología
- ESC (European Society of Cardiology) Professional Member
- Miembro Asociado de la Sociedad Española de Cardiología (SEC).
- Master- Postgrado Universitario en proceso en Insuficiencia Cardíaca, Universidad Rey Juan Carlos , Madrid España, IMAS y Sociedad Española de Cardiología (SEC).
- Master Universitario en proceso Epidemiología y Salud Pública, Universidad Internacional de Valencia, España
- Cardiólogo clínico, Fundación Clínica Shaio
- Cardiólogo del Instituto de Investigación Clínica Endocare, Bogotá
- Miembro del grupo de Investigación clínica, Fundación Clínica Shaio
- Coordinador de la Sección: "Puesta al Día" de la SCC
- Profesor asociado de la Universidad El Bosque (Bogotá)
- Profesor asociado de la Universidad de La Sabana (Bogotá)