



Cómo citar este artículo

Sainz, A. (2023). Efecto del ayuno intermitente sobre la salud cardiometabólica de personas obesas con síndrome metabólico en comparación con una restricción calórica continua. *MLS Health & Nutrition Research*, 2(2), 71-92.10.60134/mlshn.v2n2.1915

**EFFECTO DEL AYUNO INTERMITENTE SOBRE LA SALUD
CARDIOMETABÓLICA DE PERSONAS OBESAS CON
SÍNDROME METABÓLICO EN COMPARACIÓN CON UNA
RESTRICCIÓN CALÓRICA CONTINUA**

Ana Sainz

Universidad Europea del Atlántico

ana.sainz@alumnos.uneatlantico.es <https://orcid.org/0009-0003-6177-8641>

Resumen. La prevalencia de síndrome metabólico está aumentando debido a la sobrealimentación y sedentarismo. Es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus II y enfermedades cardiovasculares. Para su tratamiento es necesaria una pérdida de peso efectiva y duradera que englobe cambios en el estilo de vida. La restricción calórica continua es el método de pérdida de peso más prescrito, sin embargo, las personas suelen recuperar el peso perdido. Los protocolos de ayuno intermitente se están investigando como un tratamiento seguro y eficaz para la pérdida de peso y mejora de la salud cardiometabólica, por tanto, el objetivo de esta investigación es definir cuáles son los efectos de realizar ayuno intermitente frente a una restricción calórica continua para el control de los parámetros cardiometabólicos en adultos obesos con síndrome metabólico. Material y métodos pertenecientes a bases de datos científicas. Se analizaron concretamente 9 artículos publicados en los últimos 10 años registrados en PubMed. El ayuno intermitente induce una pérdida de peso equivalente a la restricción calórica continua, no obstante, la pérdida de masa grasa es mayor cuando se realiza restricción calórica intermitente. Los cambios en los marcadores glucoreguladores son contradictorios y poco concluyentes. Respecto a el perfil lipídico el colesterol LDL y triglicéridos disminuyen de forma equivalente con ambas intervenciones, sin modificaciones en el colesterol HDL. Los protocolos de ayuno intermitente y restricción calórica continua tienen efectos similares sobre la salud cardiometabólica. El ayuno intermitente se trata de una intervención segura, pero existe riesgo de hipoglucemia en personas tratadas con antidiabéticos.

Palabras clave: “obesity”, “cardiometabolic health”, “periodic fasting”, “alternate day fasting” y “weight loss”.

**EFFECT OF INTERMITTENT FASTING ON
CARDIOMETABOLIC HEALTH IN OBESE PERSONS WITH**

METABOLIC SYNDROME COMPARED TO CONTINUOUS CALORIC RESTRICTION

Abstract. The prevalence of metabolic syndrome is increasing due to overeating and sedentary lifestyles. It is a risk factor for the development of diabetes mellitus II and cardiovascular disease. Effective and long-lasting weight loss involving lifestyle changes is necessary for its treatment. Continuous calorie restriction is the most commonly prescribed method of weight loss. However, people often regain the weight lost. Intermittent fasting protocols are being investigated as a safe and effective treatment for weight loss and improvement of cardiometabolic health, therefore, the aim of this research is to define the effects of intermittent fasting versus continuous calorie restriction for the control of cardiometabolic parameters in obese adults with metabolic syndrome. A literature review was carried out in which articles from scientific databases were consulted and analysed. Specifically, 10 articles published in the last 10 years belonging to PubMed were analysed. Intermittent fasting induces a weight loss equivalent to continuous calorie restriction; however, the loss of fat mass is greater when intermittent calorie restriction is performed. Changes in glucoregulatory markers are contradictory and inconclusive. Regarding the lipid profile LDL-cholesterol and triglycerides decrease equivalently with both interventions, not affecting HDL-cholesterol levels. Intermittent fasting and continuous calorie restriction protocols have similar effects on cardiometabolic health. Intermittent fasting is a safe intervention nevertheless, there is a risk of hypoglycaemia in people treated with antidiabetics.

Keywords: “obesity”, “cardiometabolic”, “health”, “periodic fasting”, “alternate day fasting”, “weight loss” and “overweight”.

Introducción

Actualmente existe una elevada y creciente prevalencia de sobrepeso y obesidad en todo el mundo. En salud pública se destinan muchos recursos al tratamiento de enfermedades no transmisibles derivadas, en parte a la sobrealimentación y sedentarismo ^(1,2).

El síndrome metabólico (SM) se trata de un conjunto de alteraciones entre las cuales destacan valores elevados de glucosa sanguínea, hipertensión arterial (HTA), obesidad, hipertrigliceridemia, así como niveles bajos de colesterol HDL. Por tanto, el SM es un factor clave en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo II. La etiología es ampliamente discutida, sin embargo, la obesidad tiene un papel importante en el desarrollo de este conjunto de anomalías ^(1,3).

Como tratamiento está justificado el uso de fármacos para controlar la hiperglucemia, dislipemia y HTA, pero, resulta crucial implantar cambios en el estilo de vida que lleven a una pérdida de peso mantenida en el tiempo junto con unos hábitos higiénico-dietéticos saludables ⁽⁴⁾. La restricción calórica continuada de energía (RCC) es el método de pérdida de peso más prescrito en personas obesas. Se trata de inducir un déficit calórico de 500-700 Kcal/día aproximadamente para disminuir de peso. El cambio en la composición corporal a lo largo del tiempo no se ve afectado por las modificaciones en la proporción de macronutrientes, por ello, los sujetos a menudo ganan el peso que perdieron mediante la intervención nutricional ^(5,6).

El Panel de Tratamiento para Adultos III (ATPIII) propuso una definición que tiene en cuenta como criterio diagnóstico la presencia de 3 de los siguientes factores; hiperglucemia en ayunas, circunferencia de la cintura elevada, hipertrigliceridemia, colesterol HDL disminuido y HTA ⁽¹⁾.

Por otra parte, existe una definición actual acuñada por la Federación Internacional de Diabetes (FDI) cuya propuesta es que la persona con síndrome metabólico se caracteriza por poseer una obesidad central o abdominal junto con 2 o más de los siguientes factores; hipertrigliceridemia, colesterol HDL disminuido, HTA o hiperglucemia en ayunas. En todo caso la diferencia entre las diversas definiciones se centra en si el factor común es la resistencia a la insulina o la obesidad central ⁽³⁾.

Tabla 1

Comparación de los diferentes criterios diagnósticos expuestos por la OMS, ATPIII y FDI ⁽⁸⁾

	OMS	ATPIII	FDI
Definición	Intolerancia a la glucosa o DMTII y/o resistencia a la insulina con dos o más de los siguientes componentes	Tener más de 3 los siguientes componentes	Obesidad central más dos de los cuatro componentes siguientes
	Componentes		
Obesidad central	Índice cintura/cadera >0,9 hombres y >0,85 mujeres y/o IMC > 30kg/m ²	Circunferencia de la cintura ≥ 102 hombres y ≥ 88 en mujeres	Circunferencia de la cintura aumentada según los límites específicos de raza y sexo
Presión arterial	≥ 140/90 mmHg o tratamiento antihipertensivo	> 130/85 mmHg o tratamiento antihipertensivo	> 130/85 mmHg o tratamiento antihipertensivo

Perfil lipídico	Triglicéridos ≥ 150 mg/dl y/o colesterol HDL < 35 mg/dl hombres y < 39 mg/dl mujeres	Triglicéridos ≥ 150 mg/dl y/o colesterol HDL < 40 mg/dl hombres y < 50 mg/dl mujeres	Triglicéridos ≥ 150 mg/dl y/o colesterol HDL < 40 mg/dl hombres y < 50 mg/dl mujeres
	Glucosa	Alteración en la tolerancia a la glucosa o DMTII o resistencia a la insulina	< 11mg/dl o DMTII
Microalbuminuria	Tasa de excreción urinaria > 20 mg/min o albúmina/creatina > 30 mg/g	-	≥ 100 mg/dl o DMTII

1.1. Etiología

La etiología del SM aún no está clara y se han propuesto muchos desencadenantes que pueden contribuir a su aparición, entre los cuales destacan la resistencia a la insulina, disfuncionalidad de las células productoras de insulina en el páncreas, mal funcionamiento de proteínas quinasas y fosfatasa, inexpressión de genes IRS1 e IRS2 por factores epigenéticos, obesidad y lipotoxicidad, glucotoxicidad y elevado estrés oxidativo, inflamación crónica, microbioma intestinal y efectos dietéticos ⁽⁷⁾.

El SM también es bien conocido como síndrome de resistencia a la insulina por el papel que esta juega en su desarrollo ^(1,7). En un organismo que funciona correctamente el aumento de glucosa sanguínea estimula las células B-pancreáticas que liberan insulina. Por su parte la liberación de insulina unida al aumento de la glucosa sanguínea estimula la captación de esta por las células hepáticas que llevarán a cabo la glucólisis o glucogenogénesis, o bien se produce su captación por el tejido adiposo. Todo ello suprime la producción de nueva glucosa por el hígado de forma que todos estos procesos fisiológicos contribuyen a mantener la glucosa dentro de su rango homeostático. El transportador de glucosa más importante es el GLUT4 expresado en el tejido adiposo y músculo principalmente. GLUT4 es estimulado por la insulina siendo necesaria su activación para el paso de la glucosa al interior de la célula ⁽⁷⁾.

Cuando existe resistencia a la insulina en una primera fase hay una disminución de la secreción de insulina por lo que se produce una hiperglucemia tras la ingesta. La segunda fase cursa con una hiperinsulinemia crónica que no resuelve la situación anterior ya que los tejidos no responden eficientemente a la insulina. Esta situación mantenida en el tiempo conduce a la apoptosis de las células B-pancreáticas que acaban perdiendo su funcionalidad. Por tanto, la resistencia a la insulina explicaría en gran parte las complicaciones existentes en las vías glucolíticas que generan los componentes contemplados en el SM^(7,8).

Cuando existe resistencia a la insulina en una primera fase hay una disminución de la secreción de insulina por lo que se produce una hiperglucemia tras la ingesta. La segunda fase cursa con una hiperinsulinemia crónica que no resuelve la situación anterior ya que los tejidos no responden eficientemente a la insulina. Esta situación mantenida en el tiempo conduce a la apoptosis de las células B-pancreáticas que acaban perdiendo su funcionalidad. Por tanto, la resistencia a la insulina explicaría en gran parte las complicaciones existentes en las vías glucolíticas que generan los componentes contemplados en el SM^(7,11).

Aún no está claro el mecanismo por el cual se produce la resistencia a la insulina, pero parece que las proteínas quinasas y fosfatasas pueden tener un papel crucial en su desarrollo. Además, las proteínas del receptor de insulina -1 (IRS1) y -2 (IRS2) también cumplen funciones fundamentales en la cascada de señalización de la insulina, por tanto, una supresión en la función o inexpressión génica de estas proteínas también se ha relacionado con resistencia a la insulina. Por otra parte, estudios realizados en modelos animales sugieren que la cronodisrupción influye negativamente en las vías de señalización de la insulina^(7,8).

Está claro que una ingesta extra de energía unido a un estilo de vida sedentario contribuye a un exceso en el balance energético que se traduce en el acúmulo de grasa excesiva. Existen diferencias entre los depósitos grasos a nivel subcutáneo y los viscerales, de modo que los depósitos de grasa viscerales asociados a SM tienen mecanismos de expresión génica diferentes y se relacionan con una mayor resistencia a la insulina, menor cantidad de colesterol HDL y un aumento en el colesterol LDL. En aquellos individuos en los que exista un déficit de insulina producida por la resistencia o disfunción de las células B-pancreáticas tiene lugar un aumento de la lipasa⁽²⁾.

El aumento de los ácidos grasos libres (AGL) estimula a su vez la producción hepática de VLDL desencadenando una hipertrigliceridemia. Por otra parte, se lleva a cabo un intercambio de triglicéridos de las proteínas VLDL por ésteres de colesterol de las HDL-C que da lugar a un rápido aclaramiento de las HDL-C. El exceso de triglicéridos también es transferido a las LDL que serán catabolizadas por la lipasa hepática generando partículas LDL más pequeñas y densas. Dichas partículas son más aterogénicas que las LDL grandes, ya que son más susceptibles a la oxidación y absorción en la pared arterial. Todo ello explica signos clínicos como la hipertrigliceridemia, niveles aumentados de LDL y niveles bajos de HDL⁽²⁾.

La HTA parece tener una causa multifactorial mediada por la disfunción endotelial, hiperactivación del sistema nervioso simpático, inhibición del óxido nítrico sintasa y los efectos de las citoquinas liberadas por el tejido graso. Además, la obesidad cursa con un aumento del sistema renina-angiotensina-aldosterona ^(2,7).

Por otra parte, el tejido graso tiene funciones endocrinas y autocrinas. Entre las adipocinas segregadas se encuentra la adiponectina, que se relaciona con una menor inflamación sistémica y una mayor sensibilidad a la insulina, por tanto, tiene un efecto positivo. Además, las personas obesas que cursan con complicaciones metabólicas presentan niveles elevados de proteína C-reactiva, interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α) que contribuyen a la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo causando inflamación y resistencia de los receptores posteriores de insulina ^(2, 8).

La inflamación no solo está causada por la infiltración de macrófagos y liberación de citoquinas, sino que también se ha relacionado con alteraciones en el microbioma intestinal. Estudios que han utilizado modelos experimentales sugieren que una dieta alta en grasas y pobre en fibra soluble (inulina) puede alterar el microbioma intestinal causando inflamación, componente importante en el desarrollo del SM ⁽⁷⁾.

En cuanto a los factores de riesgo para el desarrollo del SM destacan antecedentes familiares de SM, tabaquismo, edad avanzada, obesidad, bajo poder socioeconómico, origen étnico mexicanoamericano, estado climatérico, falta de actividad física, ingesta indebida de bebidas azucaradas, alcoholismo y dieta occidental, medicamentos utilizados en VIH o aquellos utilizados como antipsicóticos ⁽¹⁾.

1.2. Síndrome metabólico y otras asociaciones

Aunque el SM originalmente se definió con el fin de predecir el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular (ECV) se ha estado investigando su capacidad para predecir el riesgo de sufrir DMTII. Finalmente, a través de varias investigaciones se llegó a la conclusión de que el diagnóstico precoz de SM predice la diabetes incidente en individuos de numerosos orígenes. A mayor sea el número de componentes de SM mayor es el riesgo de sufrir DMTII, siendo los más determinantes la glucosa en ayunas y la intolerancia a la glucosa. El diagnóstico de SM aumenta 5 veces el riesgo de sufrir DMTII ⁽²⁾.

El SM también se encuentra asociado a padecer enfermedad de hígado graso no alcohólico de forma que a veces se ha referido a esta enfermedad como el “síndrome metabólico del hígado”. Parece que el hígado graso no alcohólico se asocia con los componentes de SM como son; circunferencia de la cintura elevada, HTA, glucosa en ayunas elevada, resistencia a la insulina y otros componentes. A mayor número de componentes de SM mayor es el riesgo de hígado graso no alcohólico ⁽²⁾.

Por otra parte, también se ha asociado al riesgo de padecer cáncer, sin embargo, esta asociación guarda mayor relación con el componente de la obesidad. Parece que la inflamación del tejido adiposo, hiperglucemia, hiperinsulinemia y/o factor de crecimiento insulínico promueven la aparición de un cáncer ⁽²⁾.

En todo caso la importancia del diagnóstico del SM reside en el impacto que este tiene sobre la probabilidad de sufrir ECV, así como DMTII, teniendo en cuenta que la principal causa de muerte en el mundo es el infarto agudo de miocardio y cuya prevalencia sigue en aumento según la Organización de Naciones Unidas (ONU) ⁽⁴⁾. Existen además datos alarmantes sobre la prevalencia de SM como los expuestos por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) que determina su presencia en el 35% de adultos estadounidenses ⁽¹⁾. Parece que los casos de SM irán aumentando en paralelo a la obesidad y sobrepeso, factor fundamental en su desarrollo ⁽²⁾.

1.3. Tratamiento del síndrome metabólico

El tratamiento del SM se aplica con el fin de disminuir ECV y DMTII. Para su abordaje se deben integrar estrategias de cambio en el estilo de vida con tratamiento nutricional y ejercicio ⁽⁷⁾.

También se debe considerar el tratamiento de la dislipemia y HTA con fármacos. Entre los fármacos ampliamente utilizados para el tratamiento de las dislipemias se encuentran las estatinas que se pueden utilizar junto con inhibidores de la absorción de colesterol o secuestradores de ácidos biliares. Tras la disminución del colesterol LDL conseguida con los fármacos mencionados anteriormente todavía existe cierto riesgo de ECV al encontrarse bajos los niveles de colesterol HDL. Parece que la niacina aumenta los niveles de colesterol HDL por lo que podría ser útil en algunos pacientes la combinación de ambos tratamientos, sin embargo, no existen beneficios significativamente superiores en aquellos pacientes ya tratados con estatinas ⁽²⁾.

Un metaanálisis que compara la eficacia de varias intervenciones para la reversión de SM asumió que la probabilidad de reversión era mayor cuando se aplicaban cambios en el estilo de vida de las personas en comparación con los tratamientos farmacológicos ⁽¹⁵⁾.

Finalmente hay que tener en cuenta el avance de la nutrigenómica, ciencia encargada de estudiar las interacciones mediadas entre genes y nutrición. De esta forma un estudio reciente ha observado como mujeres con el genotipo IRS-1 rs2943641 TT tienen una menor resistencia a la insulina y por tanto riesgo de DMTII cuando sus niveles de Vitamina 25(OH)D circulantes eran mayores, sin embargo, el efecto beneficioso no era tan fuerte para los portadores de otro alelo ⁽⁷⁾. Se trata de un ejemplo de cómo se podrán aplicar las terapias génicas en este campo, sin embargo, es una ciencia aún en Los cambios en el estilo de vida deben llevar a una pérdida del 7-10% del peso corporal, abordado a través de un déficit calórico de 500 – 1000 kcal/día que induzcan dicha pérdida en el periodo de 6 a 12 meses con el fin de mejorar los síntomas de SM y riesgo de ECV ⁽⁵⁾.

La dieta mediterránea puede ser prescrita junto con restricción calórica o no a todas las personas con SM. El aceite de oliva es un componente esencial de la dieta mediterránea, estudios que han valorado su uso en el tratamiento del SM concluyen que sustituir las grasas utilizadas por aceite de oliva puede tener un efecto beneficioso en el tratamiento del SM ⁽¹⁴⁾. El contenido lipídico de la dieta debe rondar entre un 25-35% de las calorías totales, ya que valores fuera de este rango pueden empeorar la dislipemia aterogénica. Las grasas deben proceder fundamentalmente de ácidos grasos

polinsaturados y monoinsaturados (aceite de oliva) que tienen beneficios cardioprotectores contra las ECV y HTA en humanos ^(5,7).

En cuanto al consumo de alcohol un estudio de revisión evidencia que las personas que tienen un consumo moderado de vino o cerveza tienen menor probabilidad de desarrollar SM, siendo menos preventiva la cerveza que el vino, en comparación con aquellos que no toman alcohol o lo hacen en grandes cantidades ⁽¹⁴⁾.

Existen otros patrones dietéticos que pueden ser beneficiosos en el tratamiento del SM como la dieta DASH que ha demostrado mejorar los síntomas del síndrome, también la nueva dieta nórdica y las dietas vegetarianas (Tabla 2) ^(14,15). Cabe destacar el beneficio de acompañar los cambios anteriores junto con un programa de ejercicio físico que incluya 30 o 60 minutos de actividad física moderada para el control y tratamiento del SM desarrollo que necesita de trayectoria investigativa ^(5,14).

Tabla 2.

Patrones dietéticos y beneficios potenciales en el control de SM (15)

Patrón dietético	Distribución nutricional	Mejoras en los componentes del SM
Dieta Mediterránea	<ul style="list-style-type: none"> · 35.45% kcal/día de lípidos (principalmente monoinsaturados y polinsaturados provenientes de aceite de oliva y frutos secos) · 35-45% kcal/día de carbohidratos · 15-18% kcal/día de proteína 	Disminuye ; ECV, HTA, mortalidad, dislipemia y DMII
Dieta vegetariana	<ul style="list-style-type: none"> · Restricción de alimentos de origen animal · Alta ingesta de alimentos vegetales · Rico en grasas polinsaturadas 	Disminuye ; HTA, peso corporal, ECV, mortalidad y DMII

Dieta nórdica	<ul style="list-style-type: none"> · Alto contenido en alimentos integrales ricos en fibra · Pocos alimentos cárnicos y procesados 	Disminuye la HTA y aumenta los niveles de colesterol HDL
Dieta DASH	<ul style="list-style-type: none"> · Bajo contenido en grasas (27% kcal/día), especialmente saturadas (6% kcal/día) y colesterol · Reducción de sodio a 1500- 2300 mg/día · Rica en fibra (>30 g/día), potasio, magnesio y calcio 	Disminuye ; HTA, ECV, cáncer, DMII, peso corporal y adiposidad

1.4. Restricción calórica continuada (RCC)

La RCC se trata del método de pérdida de peso más prescrito en adultos obesos y también en aquellos con SM. El objetivo del tratamiento consta en inducir un déficit calórico diario alrededor de 25-30% (500 – 750 kcal) de las calorías totales sin falta de nutrientes esenciales con el fin de lograr una pérdida de peso significativa que pueda ser mantenida en el tiempo. Hay evidencias de que la adherencia al tratamiento se pierde o disminuye al cabo de 1 a 4 meses resultando ineficiente al recuperarse el peso perdido ^(6,17). Por este motivo es necesario abordar nuevos tratamientos nutricionales en el control del SM que mejoren el seguimiento y éxito a largo plazo sobre la pérdida de peso y control de los parámetros metabólicos ^(6,16).

En general se puede decir que la RCC tiene beneficios sobre la esperanza de vida y salud. Existen cuatro mecanismos a través de los cuales la RCC aumenta la longevidad y vida útil celular; adaptaciones del sistema neuroendocrino, prevención de la inflamación, respuesta hormética y protección frente al estrés oxidativo ⁽¹⁰⁾.

Las adaptaciones del sistema neuroendocrino tienen su beneficio en una reducción de las hormonas anabólicas, resistencia a la insulina y hormonas que promueven la termogénesis, además de un aumento de hormonas antiinflamatorias. Se ha demostrado en modelos experimentales animales que la RCC es capaz de retrasar enfermedades como el cáncer, miocardiopatía, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, enfermedad renal y arteriosclerosis ⁽¹⁰⁾.

Se ha establecido que RCC es capaz de solventar errores producidos en el ADN y promover la eliminación de proteínas y lípidos dañados, además tiene un papel antioxidante al activar mecanismos enzimáticos y no enzimáticos endógenos. También desencadena procesos como mejora de la apoptosis, autofagia y disminuye el estrés oxidativo. Es capaz de reducir los niveles de insulina en ayunas y algunos factores de

crecimiento y citoquinas como el factor de necrosis tumoral α (TNF α) que causa inflamación y se encuentra elevado en el SM. También estudios con primates han observado como una RCC de 30% puede disminuir la intolerancia a la glucosa, ECV y cáncer⁽¹⁰⁾.

1.5. Restricción calórica intermitente (RCI)

Entre las estrategias dietéticas que se están investigando en la actualidad encontramos el ayuno intermitente o restricción calórica intermitente (RCI) la cual parece tener beneficios sobre la ECV, DMTII, trastornos metabólicos y cáncer por la restricción calórica que conlleva. Los principales beneficios cardiometabólicos cuando se aplican estrategias de RCI son disminución de resistencia a la insulina, peso corporal, presión arterial, dislipemia e inflamación en términos generales⁽⁹⁾. La RCI generalmente se refiere a la ingesta de una dieta muy baja en calorías (VLCD) 500-700 kcal aproximadamente durante 2 o 4 días a la semana. Este tipo de intervenciones son más comúnmente aceptadas por las personas, ya que la restricción calórica estricta solamente se realiza unos días puntuales de la semana. Por ello resulta interesante evaluar cuales pueden ser los beneficios aportados a través de estos regímenes a aquellas personas obesas con SM⁽⁹⁾.

Una limitación en el ámbito de estudio del ayuno intermitente es la carencia de terminología clara que defina los diferentes regímenes de RCI. En general se denomina RCI a aquellos modelos dietéticos en los que se incluyen periodos prolongados de disminución o nula ingesta con aquellos en los que la persona se alimenta de forma normal⁽⁶⁾. A continuación, se detallan las características de los diferentes regímenes de RCI conocidos como; ayuno completo en días alternos (ADA) o consecutivos (dieta 2:5), ayuno modificado en días alternos (AMDA) y alimentación restringida en el tiempo (ART)^(12,13).

En el ayuno completo en días alternos (ADA) se alternan días de ayuno en los que no se realiza ningún tipo de ingesta calórica con días de alimentación en los que se consumen alimentos y bebidas ad libitum⁽¹⁸⁾. En el ayuno de dos días por semana (2DS), también conocido como dieta 5:2, se prolonga el ayuno durante dos días para luego consumir alimentos ad libitum el resto de la semana.^(6,19)

Método

La revisión bibliográfica se ha realizado a través del análisis de la evidencia científica sobre los protocolos de RCI en el tratamiento del SM, además de su aplicación frente a la clásica RCC para el control del síndrome.

Se ha llevado a cabo mediante la selección inicial de 8577 artículos, se eliminaron 1634 por no originales o duplicados, 6849 por no cumplir los criterios de inclusión y 85 por no ajustarse a la temática. La búsqueda bibliográfica se inició en enero de 2022 y finalizó en abril de 2022.

La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos Pubmed, Cocharane, Google Académico y Clinical Trials. Las palabras clave utilizadas fueron “obesity”, “cardiometabolic health”, “periodic fasting”, “alternate day fasting”, “weightloss” y

“overweight”. Los criterios de inclusión para la selección de los artículos fueron aquellos publicados desde el 2012, indexados en revistas científicas con un factor de impacto mayor a 1,5 y que traten temas relativos a RCI, SM y RCC. Los criterios de exclusión fueron artículos publicados hace más de 10 años, en revistas no indexadas y aquellos publicados en revistas con un factor de impacto menor a 1,5. Además se excluyeron artículos cuya muestra comprendía personas con normopeso y salud cardiometabólica conservada. Finalmente, la mayoría de los artículos seleccionados fueron encontrados en Pubmed pertenecientes a revistas científicas.

Resultados

En relación a la efectividad de RCI como tratamiento alternativo a la RCC en personas con SM se incluyeron 3 artículos, de los cuales 2 se tratan de ensayos clínicos aleatorizados y 1 revisión sistemática. En la tabla 3.1 se detallan las características y resultados encontrados en cada estudio ^(18,19,22).

Respecto a la pérdida de peso dos de los artículos ^(18,19) concluyeron que la pérdida de peso es mayor cuando se llevan a cabo protocolos RCI en comparación con RCC, sin embargo, Kunduraci et al. ⁽²²⁾ no encontraron diferencias significativas, pero sí una pérdida de peso relevante en ambos grupos. En este mismo estudio se observaron mejoras en el índice de cintura/cadera, masa grasa, agua corporal total e IMC de los participantes que realizaban RCI en comparación con RCC, por tanto, a pesar de que la RCI no ofrece ventajas sobre la pérdida de peso, sí resulta en una mayor disminución de masa grasa y contribuye a mantener la masa magra (20). También Parvaresh et al. ⁽¹⁷⁾ notificaron una reducción del índice cintura/cadera mayor en el grupo RCI.

Se analizaron diversos marcadores glucoreguladores; dos de los estudios mostraron reducciones significativas de la glucosa en ayunas ^(19,22) cuando se comparaban ambos grupos, mientras que Wang et al. ⁽¹⁸⁾ no hallaron los mismos resultados. En cuanto a las concentraciones de insulina en ayunas, HbA1c y HOMA-IR no hubo diferencias entre los brazos de intervención en dos de los artículos ^(18,19), sin embargo, si se encontraron diferencias significativas en el HOMA-IR en el estudio realizado por Kunduraci et al. ⁽²²⁾.

En cuanto a los cambios en el perfil lipídico de los participantes todos los estudios afirman que las reducciones en el colesterol total, LDL y triglicéridos fueron similares en los grupos RCI y RCC. El colesterol HDL se mantuvo sin modificaciones en ambos brazos de intervención ^(18,19,22).

Hay que tener cierta precaución a la hora de interpretar los hallazgos anteriores ya que los ensayos clínicos aleatorizados realizados por Parvaresh et al. ⁽¹⁹⁾ y Kunduraci et al. ⁽²²⁾ son de corta duración (8-12 semanas) y una muestra reducida (70 participantes). Además, cabe destacar que los regímenes RCI aplicados en cada ensayo fueron diferentes, Kunduraci et al. utilizó regímenes ART mientras que Parvaresh et al. estudiaron regímenes ADF. Se necesitan estudios con un mayor número de participantes con SM para corroborar los resultados y que tengan relevancia clínica como para asegurar que RCI es una alternativa a RCC para este tipo de perfiles.

Existen pocos estudios que comparen la eficacia de RCI con RCC en personas con SM, ya que la mayoría utilizan como muestra personas con sobrepeso y obesidad. Derivado de lo anterior se han incluido 6 artículos que analizan directamente los beneficios de realizar RCI respecto a RCC en personas con sobrepeso y obesidad, ya que, en sí, la obesidad es un factor clave en el desarrollo de SM. En función del tipo de estudio se ha incluido; 1 revisión bibliográfica⁽⁶⁾, 1 revisión sistemática⁽¹¹⁾ y 4 ensayos clínicos aleatorizados^(20,21,23,25).

Respecto a los cambios producidos en la composición corporal, todos los artículos aprueban una pérdida de peso significativa y similar cuando se realizan RCC o RCI^(6,11,20,21,23,25). También Cioffi et al.⁽¹⁷⁾ corroboran dichos resultados en su metanálisis. En este aspecto no coincide con 2 de los artículos cuyos resultados en personas con SM aprueban una pérdida de peso mayor con regímenes RCI^(16,19).

Se analizaron varios marcadores glucoreguladores; glucosa en ayunas, HOMA-IR, HbA1c, insulina en ayunas, sensibilidad a la insulina y resistencia a la insulina. En el caso de la glucosa en ayunas mostró reducciones similares en ambos brazos de intervención en 4 de los estudios^(6,11,20,25), Sutton et al.⁽²³⁾ manifestaron que no se produjeron reducciones en las concentraciones de glucosa en ayunas durante el estudio en el grupo RCI. Por otra parte, 2 de los estudios^(11,21) manifestaron que las reducciones de glucosa en ayunas, así como de HbA1c fueron mayores en el grupo que realizaba RCI, sin embargo, Welton et al. alerta sobre el riesgo de hipoglucemia que existe en aquellas personas que son tratadas con antidiabéticos orales o insulina, por lo que habría que tener precaución a la hora de implantar este tipo de tratamientos dietéticos.

En lo relativo a la sensibilidad, resistencia a la insulina, así como insulina en ayunas y capacidad de respuesta de las células B pancreáticas 3 de los estudios^(6,20,24) informaron que no existían ventajas adicionales de realizar RCI frente a RCC. Además, Pinto AM et al.⁽²⁰⁾ añaden que las reducciones producidas no tenían relevancia terapéutica. Por otra parte, 3 de los estudios^(11,21,23) sí encontraron mejoras en la insulina en ayunas, resistencia a la insulina, sensibilidad a la insulina y capacidad de respuesta de las células B pancreáticas.

En cuanto a las mejoras sobre el perfil lipídico 2 de los estudios^(21,24) notifican mejoras en el colesterol HDL cuando se llevan a cabo protocolos RCI, contrasta con los resultados hallados por Sutton et al.⁽²³⁾ que no encontraron modificaciones en el colesterol HDL durante el estudio. Además, tampoco se produjeron modificaciones en el HDL en los estudios realizados en personas con SM^(16,19,22). El colesterol LDL no se vio afectado, tampoco en el estudio realizado por Sutton et al.⁽²³⁾. Los resultados en cuanto a los TG aumentaron significativamente en el grupo RCI en 2 de los estudios^(20,23), contrastando con las mejoras halladas en el estudio de Sundfor et al.⁽²¹⁾.

En estudio realizado por Trepanowski et al.⁽²⁴⁾ manifestaron una alta tasa de abandono en el grupo que realizaba ADA. Por este motivo decidieron realizar un estudio secundario⁽²⁵⁾ a fin de esclarecer los motivos por los que habían abandonado el estudio. La hipótesis nula hacía referencia a que los regímenes ADA podían disminuir la leptina

Efecto del ayuno intermitente sobre la salud cardiometabólica de personas obesas con síndrome metabólico en comparación con una restricción calórica continua

y otras adipocinas de forma que el seguimiento de la pauta dietética fuera complicado para los participantes. Dicha hipótesis no fue confirmada, se estableció que los niveles de leptina y otras adipocinas circulantes aumentaron en ambos brazos de intervención durante el estudio.

Tabla 3.

Artículos que abordan la efectividad del ayuno intermitente en personas con diagnóstico de síndrome metabólico en comparación con una restricción calórica continua

Autor, año, tipo de estudio, tamaño de lamuestra y características	Grupos de estudio y regímenes aplicados	Composición corporal	Marcadores glucoreguladores	Lípidos
Kunduraci YE et al. 2020 ⁽²²⁾ Ensayo controlado aleatorizado 70 participantes con diagnóstico de SM12 semanas de duración	GI: RCC alimentación restringida en el tiempo ART (<25% kcal) GC: RCC <25% kcal	Ambos disminuyeron el peso de forma significativa	Glucosa en ayunas, HOMA-IR y HbA1c disminuyeron significativamente en ambos grupos	Disminuyeron colesterol total, triglicéridos y LDL en ambos grupos significativamente.
Parvaresh A et al. 2019 ⁽¹⁹⁾ Ensayo clínico aleatorizado 69 participantes con diagnóstico de SM8 semanas de duración	GI: AFD (ayuno en días alternos) GC: RCC 25% al día	El protocolo ADF mostró reducciones de peso significativas en comparación con RCC	El protocolo ADF redujo significativamente la glucosa en ayunas en comparación con la RCC. No hubo diferencias significativas en el HOMA-IR ni las concentraciones de insulina en ayunas entre ambos grupos.	No se observaron diferencias significativas en los TG, colesterol total y HDL entre los grupos.
Wang X et al. 2021 ⁽¹⁸⁾ Revisión sistemática y metaanálisis de 4 estudios. Participantes con SM 8-12 semanas	GI: Diferente regímenes RCI GC: RCC 25% kcal/día	La RCI fue más exitosa para la pérdida de peso que la RCC	No se encontraron diferencias significativas en la HbA1c ni en la glucosa en ayunas entre los grupos.	No hubo diferencia estadística en los niveles de colesterol total, HDL y LDL.

Tabla 4.

Artículos que abordan la efectividad del ayuno intermitente en personas con sobrepeso y obesidad en comparación con una restricción calórica continua

Autor, año, tipo de estudio, tamaño de la muestra y características	Grupos de estudio y regímenes aplicados	Composición corporal	Marcadores glucoreguladores	Lípidos
<p>Rynders CA et al. ⁽⁶⁾ 2019 Revisión bibliográfica 11 ensayos clínicos Personas con sobrepeso y obesidad Duración >= 8 semanas</p>	<p>GC: RCC GI: Diferentes estrategias de RCI</p>	<p>No existen diferencias significativas en la pérdida de peso ni en la pérdida de grasa corporal</p>	<p>No existen ventajas en la mejora de salud cardiometabólica cuando se comparan ambos grupos.</p>	<p>No se estudió.</p>
<p>Welton S et al. ⁽¹¹⁾ 2020 Revisión sistemática de 41 artículos Personas con sobrepeso y obesidad Duración entre 2 y 26 semanas</p>	<p>GC: seguimiento de una dieta con RCC GI: seguimiento de diferentes protocolos de RCI</p>	<p>Pérdida de peso similar en ambos grupos</p>	<p>Los niveles de glucosa en ayunas e insulina en ayunas disminuyen significativamente con protocolos RCI, no obstante, pueden tener riesgo de hipoglucemia para personas diabéticas.</p>	<p>No se valoraron en el estudio.</p>

<p>Pinto AM et al. ⁽²⁰⁾Ensayo clínico aleatorizado 43 participantes con obesidad central 4 semanas de duración</p>	<p>GI: dieta 5:2 CC: Protocolo RCC</p>	<p>Pérdida de peso similar en ambos grupos de intervención</p>	<p>Aumentó la sensibilidad a la insulina, disminuye resistencia a la insulina, insulina sérica y glucosa sanguínea en ambos brazos de intervención. La magnitud del cambio no fue relativamente terapéutica.</p>	<p>Grupo intervención aumentó las concentraciones de TGen ayunas.</p>
<p>Sundfor et al. ⁽²¹⁾ 2018 Ensayo controlado aleatorizado 112 participantes con sobrepeso y obesidad Duración 6 meses y otra fase de mantenimiento de 6 meses</p>	<p>GI: ADA ayuno (400-600 kcal) días alternos GC: Protocolo RCC</p>	<p>Pérdida de peso similar en ambos grupos, además la recuperación a los 6 meses también fue mínima y similar. Disminución de la circunferencia de la cintura sin diferencias significativas entre los grupos.</p>	<p>Hubo mejoras en la HbCA1 en el grupo ADA en comparación con RCC. También mejoró la sensibilidad a la insulina.</p>	<p>Se observaron mejoras en los TG y colesterol HDL dentro del grupo intervención.</p>
<p>Sutton E et al. 2018 ⁽²³⁾ Ensayo controlado aleatorizado 8 participantes con sobrepeso y obesidad 5 semanas de duración</p>	<p>GI: ART alimentación temprana restringida en el tiempo CC: Alimentación normal 12/12 Ambos realizaron las ingestas bajo supervisión durante todo el estudio</p>	<p>Pérdida de peso similar en ambos grupos.</p>	<p>TRF mejoró sensibilidad a la insulina, capacidad de respuesta de las células B y redujo los niveles de insulina. No mejoró los niveles de glucosa.</p>	<p>TRF aumentó la frecuencia cardíaca en reposo, TG y el colesterol total. No se modificaron el colesterol HDL y LDL.</p>

Efecto del ayuno intermitente sobre la salud cardiometabólica de personas obesas con síndrome metabólico en comparación con una restricción calórica continua

<p>Trepanowski J et al. ⁽²⁴⁾2017 Ensayo clínicoaleatorizado 100 participantes obesos 1 año de duración (6 meses de intervención +6 meses de mantenimiento)</p>	<p>GI: ayuno en días alternos ADA(25% restricción calórica en los días de ayuno) GI: restricción calórica continua(75% del GET todos los días) GC: sin intervención</p>	<p>Pérdida de peso similar en el grupo restricción calórica continua y ADA.</p>	<p>No hubo diferencias significativas en las concentraciones de glucosa en ayunas, resistencia a la insulina e insulina en ayunasentre los grupos de intervención, pero si respecto al grupo control.</p>	<p>Aumento el colesterol LDL en el grupo que realizaba ADA en el mes 6 de forma significativa, pero no en el mes 12 en comparación con la RCC. El colesterol HDL se elevó significativamente en el mes 12 en los participantes que realizaban ADA en comparación con el grupo RCC.</p>
---	--	---	---	---

Discusión y conclusiones

Los protocolos RCI en personas con SM parece que a corto plazo resultan en una mayor pérdida de peso y masa grasa que la RCC. A largo plazo no hay evidencias de que exista una ventaja de RCI frente a RCC para la pérdida de peso en el tratamiento de personas obesas. Por otra parte, los resultados sobre la mejora de parámetros glucoreguladores con la RCI frente a RCC son contradictorios y no concluyentes. En cuanto a los cambios en el perfil lipídico existen reducciones equivalentes del colesterol LDL y triglicéridos sin modificaciones en el colesterol HDL.

Por tanto, ambas intervenciones tienen efectos similares sobre el control de los parámetros cardiometabólicos, no obstante, queda por resolver si los efectos cardiometabólicos mediados por RCI se deben únicamente al déficit calórico generado. La RCI se trata de un protocolo seguro, sin embargo, se debe tener precaución en aquellas personas tratadas con antidiabéticos por riesgo de hipoglucemia. Cabe destacar que todos los estudios analizados fueron de corta duración y con una muestra pequeña por lo que son necesarios más estudios, con una muestra suficientemente grande como para poder ser extrapolados a todas las personas con SM.

Son necesarios más ensayos clínicos que comparen la eficacia de RCI en personas con SM frente a una RCC, ya que la mayoría de los estudios recogen personas con sobrepeso y obesidad.

De cara a la elaboración de estudios futuros se proponen las siguientes recomendaciones:

- Debería elaborarse un documento de consenso que recoja la definición y características de los regímenes de RCI, de forma que puedan establecerse comparaciones exactas entre los diversos estudios.
- Se debería incluir en los estudios las recomendaciones dietéticas y el menú pautado para cada régimen alimenticio, así como el porcentaje de macronutrientes de la dieta, ya que en su mayoría únicamente mencionan la cantidad diaria de energía restringida.
- Elaboración de estudios que incluyan una gran muestra de personas con diagnóstico de SM. Además, sería recomendable que fueran de larga duración para poder observar si existen cambios metabólicos y una buena adherencia que pueda suponer una ventaja frente a la RCC.
- Tener en cuenta variables de confusión en estudios futuros que puedan afectar a los resultados como son la actividad física o el cumplimiento de la dieta pautada por parte de los participantes.

Referencias

- (1). McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* febrero de 2018;36(1):14-20. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004

- (2). Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. marzo de 2014;43(1):1-23. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.09.009
- (3). Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr*. 1 de junio de 2006;83(6):1237-47. DOI: 10.1093/ajcn/83.6.1237
- (4). Sherling DH, Perumareddi P, Hennekens CH. Síndrome Metabólico: Implicaciones Clínicas y Políticas del Nuevo Asesino Silencioso. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 1 de julio de 2017;22(4):365-7.
- (5). Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Síndrome metabólico: fisiopatología, manejo y modulación por compuestos naturales. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 1 de agosto de 2017;11(8):215-25. DOI: 10.1177/1753944717711379
- (6). Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, Pan Z, Catenacci VA, Melanson EL. Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss. *Nutrients*. octubre de 2019;11(10):2442. DOI: 10.3390/nu11102442
- (7). Xu H, Li X, Adams H, Kubena K, Guo S. Etiology of Metabolic Syndrome and Dietary Intervention. *Int J Mol Sci*. enero de 2019;20(1):128. DOI: 10.3390/ijms20010128
- (8). Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol*. junio de 2019;234(6):8152-61. DOI: 10.1002/jcp.27603
- (9). Castro-Barquero S, Ruiz-León AM, Sierra-Pérez M, Estruch R, Casas R. Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. *Nutrients*. octubre de 2020;12(10):2983. DOI: 10.3390/nu12102983
- (10). Napoleão A, Fernandes L, Miranda C, Marum AP. Effects of Calorie Restriction on Health Span and Insulin Resistance: Classic Calorie Restriction Diet vs. Ketosis-Inducing Diet. *Nutrients*. abril de 2021;13(4):1302. DOI: 10.3390/nu13041302
- (11). Welton S, Minty R, O'Driscoll T, Willms H, Poirier D, Madden S, et al. Intermittent fasting and weight loss: Systematic review. *Can Fam Physician Med Fam Can*. febrero de 2020;66(2):117-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32060194/>
- (12). Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr*. 2017;37(1):371-93. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071816-064634
- (13). Templeman I, Gonzalez JT, Thompson D, Betts JA. The role of intermittent fasting and meal timing in weight management and metabolic health. *Proc Nutr Soc*. febrero de 2020;79(1):76-87. DOI: 10.1017/S0029665119000636
- (14). Pérez-Martínez P, Mikhailidis DP, Athyros VG, Bullo M, Couture P, Covas MI, et al. Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic

syndrome: an international panel recommendation. *Nutr Rev.* 1 de mayo de 2017;75(5):307-26. DOI: 10.1093/nutrit/nux014.

(15). Castro-Barquero S, Ruiz-León AM, Sierra-Pérez M, Estruch R, Casas R. Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. *Nutrients.* octubre de 2020;12(10):2983. DOI: 10.3390/nu12102983

(16). Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr.* 2017;37(1):371-93. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071816-064634

(17). Cioffi I, Evangelista A, Ponzio V, Ciccone G, Soldati L, Santarpia L, et al. Intermittent versus continuous energy restriction on weight loss and cardiometabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Transl Med.* 24 de diciembre de 2018;16(1):371. DOI: 10.1186/s12967-018-1748-4

(18). Wang X, Li Q, Liu Y, Jiang H, Chen W. Intermittent fasting versus continuous energy-restricted diet for patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome for glycemic control: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* septiembre de 2021;179:109003. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109003

(19). Parvaresh A, Razavi R, Abbasi B, Yaghoobloo K, Hassanzadeh A, Mohammadifard N, et al. Modified alternate-day fasting vs. calorie restriction in the treatment of patients with metabolic syndrome: A randomized clinical trial. *Complement Ther Med.* 1 de diciembre de 2019;47:102187. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.08.021

(20). Pinto AM, Bordoli C, Buckner LP, Kim C, Kaplan PC, Arenal IMD, et al. Intermittent energy restriction is comparable to continuous energy restriction for cardiometabolic health in adults with central obesity: A randomized controlled trial; the Met-IER study. *Clin Nutr.* 1 de junio de 2020;39(6):1753-63. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.07.014

(21). Sundfør TM, Svendsen M, Tonstad S. Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: A randomized 1-year trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 1 de julio de 2018;28(7):698-706. DOI: 10.1016/j.numecd.2018.03.009

(22). Kunduraci YE, Ozbek H. Does the Energy Restriction Intermittent Fasting Diet Alleviate Metabolic Syndrome Biomarkers? A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* octubre de 2020;12(10):3213. DOI: 10.3390/nu12103213

(23). Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab.* junio de 2018;27(6):1212-1221.e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.04.010

(24). Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK, et al. Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults: A Randomized Clinical

Sainz, A.

Trial. JAMA Intern Med. 1 de julio de 2017;177(7):930-8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.0936

(25). Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel M, Bhutani S, Hoddy KK, et al. Effects of alternate-day fasting or daily calorie restriction on body composition, fat distribution, and circulating adipokines: Secondary analysis of a randomized controlled trial. Clin Nutr Edinb Scotl. diciembre de 2018;37(6 Pt A):1871-8. DO: 10.1016/j.clnu.2017.11.018

Fecha de recepción: 03/10/2023

Fecha de revisión: 05/23/2023

Fecha de aceptación: 18/12/2023