



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

IMPACTO DEL AYUNO INTERMITENTE EN LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LOS NIVELES DE INFLAMACIÓN EN POBLACIÓN OBESA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2025

Autor: Marina Mas Brotons

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutoras: Marta González Álvarez e Isabel González Álvarez

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
PALABRAS CLAVE.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
<i>-Problemática sobre la obesidad y su relación con la inflamación.....</i>	<i>4</i>
<i>-Microbiota intestinal: salud metabólica y funciones básicas.....</i>	<i>7</i>
<i>-Afectación de la microbiota en estados de obesidad.....</i>	<i>8</i>
<i>-Ayuno intermitente.....</i>	<i>10</i>
OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
<i>-Diseño del estudio.....</i>	<i>14</i>
<i>-Criterios de inclusión y exclusión.....</i>	<i>14</i>
<i>-Estrategia de búsqueda.....</i>	<i>14</i>
<i>-Diagrama de flujo.....</i>	<i>18</i>
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	19
<i>-Determinar si el ayuno intermitente tiene influencia sobre la microbiota intestinal.....</i>	<i>23</i>
<i>-Cambios en la diversidad de la microbiota intestinal tras la intervención con ayuno intermitente.....</i>	<i>28</i>
<i>-Evaluación de los niveles de marcadores inflamatorios después del ayuno intermitente.....</i>	<i>31</i>
CONCLUSIONES.....	36
BIBLIOGRAFÍA.....	37

RESUMEN

La obesidad, caracterizada por un estado inflamatorio crónico de bajo grado, está asociada con alteraciones en la composición de la microbiota intestinal, lo que puede contribuir a la aparición de diversas enfermedades metabólicas. Se pretende evaluar los efectos del ayuno intermitente sobre la microbiota intestinal y los niveles de inflamación en personas con obesidad. Para ello, se realiza una revisión bibliográfica de estudios recientes. El AI, como estrategia nutricional, ha mostrado efectos beneficiosos en la modulación de la microbiota intestinal, aumentando la diversidad bacteriana y promoviendo el crecimiento de especies antiinflamatorias como *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* y *Bifidobacterium*. Asimismo, se han observado mejoras en parámetros metabólicos y lipídicos, como la reducción de triglicéridos y el aumento del HDL, así como disminución en marcadores inflamatorios como TNF- α , IL-6 y LPS. Los resultados analizados sugieren que el AI puede inducir una remodelación beneficiosa del ecosistema intestinal, contribuyendo a una menor inflamación sistémica. Aunque algunos estudios no evidencian cambios significativos en todos los biomarcadores inflamatorios, la mayoría de los artículos revisados apoya su efecto positivo en la salud metabólica de personas con obesidad.

PALABRAS CLAVE: Ayuno intermitente; microbiota intestinal; obesidad; marcadores inflamatorios.

INTRODUCCIÓN

Problemática sobre la obesidad y su relación con la inflamación

La obesidad se ha convertido en un problema epidémico a nivel mundial, afectando tanto a países desarrollados como en vías de desarrollo. Gran parte de los datos disponibles sobre esta patología se basan en el índice de masa corporal (IMC), considerándose obesidad a un IMC igual o superior a 30 kg/m². Además, en las últimas décadas se ha observado un aumento significativo y muy preocupante de la prevalencia de obesidad tanto en adultos como en población infantil y adolescente. (1)

Este fenómeno responde a múltiples factores de riesgo, entre los que destacan el incremento en el consumo energético y la disminución de la actividad física, reflejando la importancia de los estilos de vida en su desarrollo. Asimismo, en la población más joven ciertas variables relacionadas con estos estilos de vida están fuertemente asociados con un mayor riesgo de obesidad en adultos jóvenes. En concreto, la ingesta elevada de alimentos de alto contenido energético, los hábitos alimentarios poco saludables, la mala calidad del sueño y el aumento del tiempo frente a pantallas son factores de riesgo significativos. (2)

Por otra parte, la obesidad no solo representa una alteración en el balance energético, sino que se ha asociado a una inflamación crónica de bajo grado que juega un papel clave en la aparición de diversas complicaciones metabólicas y enfermedades crónicas. De esta manera, esta inflamación se origina principalmente en los tejidos implicados en el metabolismo, como el tejido adiposo, el hígado y el músculo, y está mediada por la activación de rutas intracelulares que conducen a la expresión de citocinas proinflamatorias como el TNF- α , la IL-6 y la IL-1 β . (1)

Estas citocinas, producidas en gran parte por macrófagos infiltrados en el tejido adiposo, contribuyen a la resistencia a la insulina, a la disfunción metabólica y a la progresión de enfermedades como la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, accidentes

cerebrovasculares, algunos tipos de cáncer, osteoartritis y patologías psicosociales, entre otras complicaciones (Figura 1). (3)

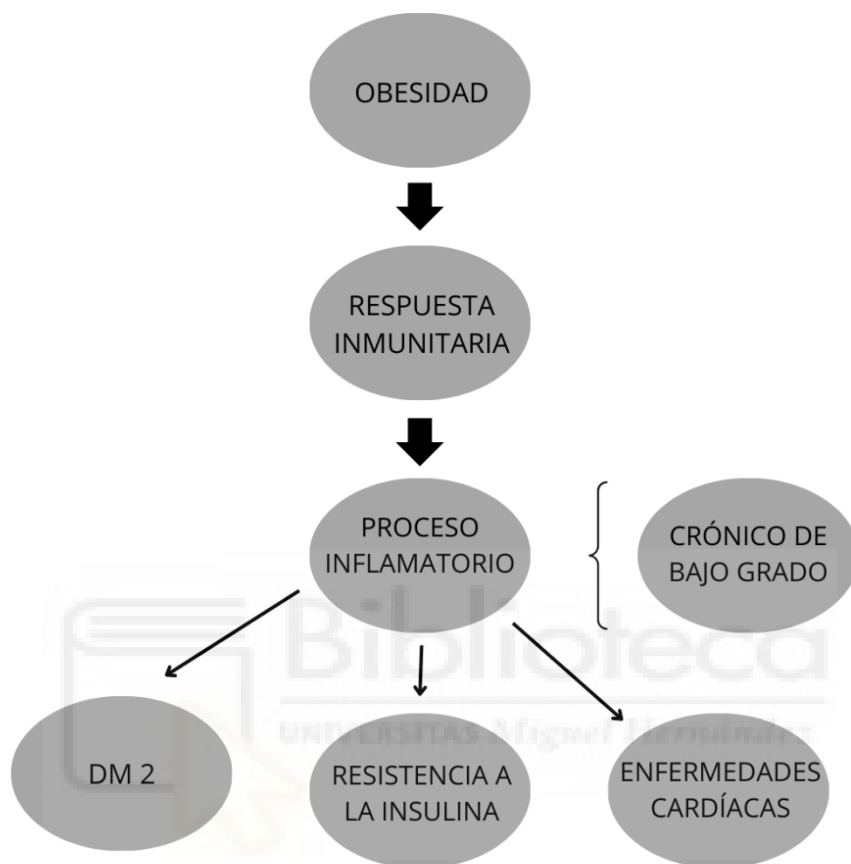


Figura 1. Esquema de la influencia de la obesidad en el desarrollo de enfermedades crónicas. Tomada de Blancas-Flores Gerardo et al (3)

En relación con ello, entre los marcadores más sensibles de inflamación sistémica se encuentra la proteína C reactiva (PCR), cuyos niveles en población obesa se encuentran más elevados, incluso independientemente del IMC cuando existe adiposidad abdominal. (1)

Así, la presencia sostenida de estos marcadores inflamatorios en circulación también se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico, resistencia a la insulina, enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y eventos cardiovasculares, sugiriendo que la inflamación crónica subclínica desempeña un papel pronóstico relevante en

estas condiciones. (1)

En el contexto de la obesidad, es fundamental distinguir entre la inflamación clásica, típicamente aguda y localizada, y la inflamación sistémica de bajo grado (Tabla 1), también llamada metainflamación. Esta última es una forma de inflamación crónica, de bajo nivel, que no causa daño tisular evidente pero sí altera funciones metabólicas importantes. Se caracteriza por un aumento sostenido de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6, y por la infiltración de macrófagos y linfocitos T en tejidos como el adiposo, el hepático y el muscular, todos clave en la homeostasis energética. (10)

	Inflamación clásica	Inflamación sistémica de grado bajo
Duración	Aguda, subaguda	Crónica
Ubicación	Localizada	Sistémica, tejido insulino dependiente
Celular infiltrado	Neutrófilos, eosinófilos, células NK, linfocitos T, macrófagos	Macrófagos, linfocitos T
Citocinas y factores solubles	TNF- α , IL-1 β , IL-6, ERO	TNF- α , IL-6, proteína C reactiva, ERO
Activadores	PAMP y DAMP	DAMP metabólicos
Lesión tisular	Presente	Ausente
Patologías	Colitis, peritonitis, SRIS, etc.	Dislipidemia, aterogénesis, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica

Tabla 1. Diferencias entre inflamación clásica e inflamación sistémica de bajo grado. Tomada de León-Pedroza JI et al (10)

Es por ello, que el estilo de vida, en este contexto, adquiere una importancia central no solo en la prevención de la obesidad, sino también como estrategia terapéutica para reducir la inflamación y el riesgo asociado a múltiples enfermedades crónicas. Cambios en la dieta y el aumento de la actividad física se han mostrado eficaces para disminuir el peso corporal,

mejorar los perfiles metabólicos y reducir los niveles de citocinas proinflamatorias, evidenciando su potencial para modular las respuestas inflamatorias y restaurar el equilibrio fisiológico. (1)

La obesidad es, por tanto, una condición que promueve un estado inflamatorio crónico a través de mecanismos complejos que implican tanto señales endógenas como exógenas. (3) Es decir, esta patología no se limita únicamente a una respuesta interna del cuerpo, sino que también está influenciada por factores externos como la alimentación o las condiciones del ambiente, y ambos tipos de señales se combinan para mantener ese estado inflamatorio crónico.

Y, como se ha descrito, este proceso inflamatorio que se inicia en el tejido adiposo, contiene no solo adipocitos, sino también preadipocitos, fibroblastos y macrófagos, siendo estos últimos claves en la producción de los mediadores inflamatorios. Se ha observado una estrecha coordinación entre las vías metabólicas e inflamatorias, donde los macrófagos y los adipocitos comparten funciones relevantes en el contexto de la obesidad. (3)

En consecuencia, comprender los mecanismos moleculares que vinculan obesidad e inflamación, resulta esencial para identificar nuevas dianas terapéuticas. Esto podría ofrecer oportunidades valiosas para modular las respuestas inmunometabólicas y prevenir la progresión hacia enfermedades crónicas degenerativas. (3)

Microbiota intestinal: salud metabólica y funciones básicas

La microbiota intestinal humana está compuesta por billones de microorganismos que residen predominantemente en el colon, y que cumplen funciones esenciales para el mantenimiento de la salud metabólica, inmunológica y digestiva. (4)

Por ello, estos microorganismos actúan como una extensión del genoma humano y participan en la fermentación de fibras dietéticas, la producción

de vitaminas y metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), y en la regulación del sistema inmunitario innato y adaptativo. De hecho, algunos de estos AGCC, como el butirato, poseen propiedades antiinflamatorias, ya que pueden inhibir la acumulación de macrófagos inducida por lipopolisacárido (LPS), reforzando así la barrera intestinal y reduciendo la inflamación sistémica crónica. (4)

Además, las bacterias intestinales sintetizan numerosos compuestos esenciales para el correcto funcionamiento del organismo, incluidos aminoácidos, vitaminas del grupo B y K, y metabolitos que intervienen en rutas metabólicas clave. Estas bacterias también contribuyen activamente al mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal, previniendo la translocación de patógenos y modulando la respuesta inmunitaria. (5)

La microbiota intestinal desempeña, por tanto, un papel crucial en el desarrollo y funcionamiento del sistema inmunológico, y es fundamental para conservar la homeostasis del organismo. (5)

Afectación de la microbiota en estados de obesidad

En condiciones de obesidad, la composición de la microbiota intestinal sufre alteraciones significativas, este fenómeno es conocido como disbiosis. Este estado se caracteriza por una reducción de la diversidad microbiana y un desequilibrio en la proporción entre los principales filos bacterianos. (4)

En concreto, se ha observado un incremento en la relación Firmicutes/Bacteroidetes, con una mayor presencia de especies como *Blautia hydrogenotrophica*, *Coprococcus catus*, *Eubacterium ventriosum*, *Ruminococcus bromii* y *Ruminococcus obeum* en personas con obesidad. Por el contrario, individuos con peso normal presentan una mayor abundancia de *Bacteroides faecichinchillae* y *Bacteroides thetaiotaomicron*. (4)

Esta modificación de la microbiota intestinal afecta directamente a su funcionalidad y su capacidad de regular procesos metabólicos e

inmunitarios (4). Lo que puede influir negativamente en el equilibrio general de la salud del organismo.

Es por ello que, la disbiosis intestinal observada en la obesidad puede comprometer la integridad de la barrera epitelial del intestino, favoreciendo el paso de productos microbianos como los liposacáridos (LPS) hacia la circulación sistémica (Figura 2). Esta endotoxemia metabólica activa receptores del sistema inmune como el TLR4 (Toll-Like Receptor 4), que están involucrados en la detección de patógenos como las bacterias, desencadenando una respuesta inflamatoria de bajo grado que se mantiene de forma crónica. (4)

Esta inflamación sistémica es un factor clave en la patogenia de la resistencia a la insulina, el desarrollo del síndrome metabólico y otras comorbilidades asociadas a la obesidad. Además, estos procesos no solo están mediados por componentes estructurales bacterianos como el LPS, sino también por metabolitos funcionales derivados del metabolismo microbiano, lo que refuerza la idea de que la microbiota intestinal no es un actor pasivo, sino un regulador activo en la salud metabólica. (4)

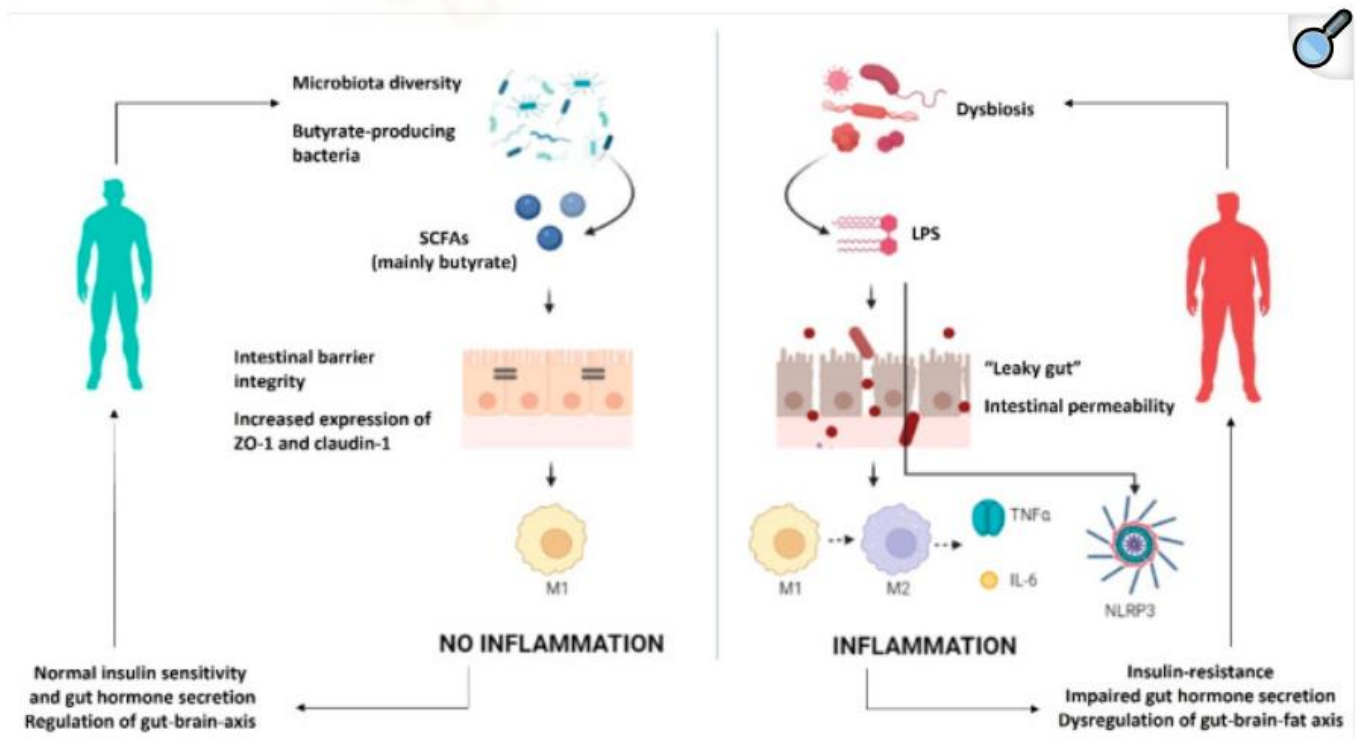


Figura 2. Mecanismos mediante los cuales la microbiota intestinal puede modular la inflamación leve y la obesidad. IL-6 (interleucina 6); LPS (lipopolisacáridos); M1 (macrófagos M1); M2 (macrófagos M2); NLRP3 (inflammasoma); SCFA (ácidos grasos de cadena corta); TNF α (factor de necrosis tumoral α); ZO-1 (zonulina).

Tomada de Vetrani C et al (4)

Ayuno intermitente

En los últimos años, el ayuno intermitente (AI) ha captado una creciente atención tanto en el ámbito científico como en la población general, consolidándose como una estrategia nutricional emergente para el manejo del peso y la mejora de parámetros metabólicos. (6)

Esta práctica, se caracteriza por implicar la abstinencia de alimentos y/o bebidas durante períodos específicos de tiempo. A diferencia de las dietas tradicionales basadas en la restricción calórica continua, no se centra en una reducción constante de las calorías diarias, sino en alternar períodos de ingesta con periodos de ayuno programado y alimentación, sin necesidad de modificar obligatoriamente esa cantidad total de calorías consumidas. (8)

En cuanto a los tipos más comunes de ayuno intermitente, entre las modalidades más estudiadas se encuentran el ayuno en días alternos (ADA), que consiste en alternar días de ayuno total con días de alimentación libre; el ayuno en días alternos modificado (ADAm), que implica reducir significativamente la ingesta calórica (menos del 25% de las necesidades energéticas diarias) durante uno o varios días no consecutivos a la semana; y la alimentación con restricción de tiempo (ART), donde se limita el consumo de alimentos a una ventana horaria específica, generalmente entre 8 y 12 horas al día, manteniendo constante la ingesta calórica total (Figura 3). (6)

Otro de las más utilizados entre la población sería el ayuno de 16 : 8, en él

se permite una ventana nutricional de 8 horas mientras que en las 16 horas restantes se realiza el ayuno. (9)

A) Ayuno en días alternados



B) Alimentación con restricción de tiempo

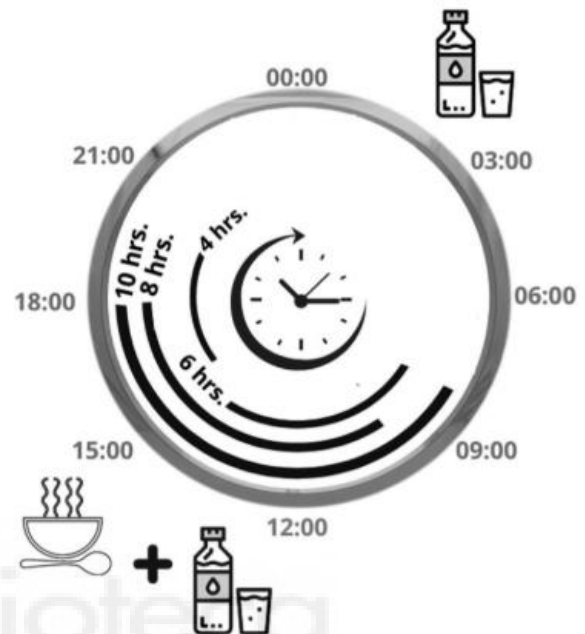


Figura 3. Diferentes tipos de ayuno. Tomada de Carvajal V et al (6)

En el protocolo ADA, los días de ayuno se caracterizan por la ausencia total de ingesta calórica, permitiéndose únicamente líquidos sin calorías, y se intercalan con días de alimentación libre, donde puede consumirse comida sin restricciones o incluso superar el 100% de las necesidades energéticas. Su variante modificada (ADAm) propone una ingesta calórica muy reducida durante los días de ayuno (menos del 25% del requerimiento energético), y permite ajustar la frecuencia de estos días dentro de la semana. (6)

Por otro lado, el protocolo ART consiste en limitar el período diario de alimentación a una ventana horaria específica —que puede variar entre 4 y 10 horas—, sin alterar necesariamente el total de calorías ingeridas. Algunos estudios establecen franjas horarias fijas, mientras que otros permiten flexibilidad según las preferencias de los participantes. (6)

Además de estas estrategias formalizadas, existen ejemplos culturales y religiosos que evidencian la práctica prolongada de ayuno en contextos reales, como ocurre durante el mes del Ramadán. Durante este periodo, millones de personas practican un tipo de AI al abstenerse de ingerir alimentos y bebidas durante aproximadamente 12 horas cada día, lo que lo convierte en uno de los modelos naturales de ayuno intermitente más ampliamente estudiados. (7)

En este caso, este tipo de ayuno religioso se aprecia la práctica real de lo que sería la alimentación restringida en el tiempo. Este enfoque ha contribuido a reforzar el interés en el AI como una estrategia nutricional potencialmente efectiva y segura, aplicable en diversas poblaciones. (8)

La estrategia del ayuno intermitente como alimentación es objeto de múltiples investigaciones por sus posibles efectos sobre la salud metabólica, incluyendo el control glucémico, la sensibilidad a la insulina, y la presión arterial. Además, algunos estudios preliminares sugieren que el AI podría ejercer una influencia moduladora sobre la microbiota intestinal, afectando su composición y funcionalidad. Estas observaciones han contribuido a posicionar al ayuno intermitente como una herramienta prometedora en el contexto de enfermedades metabólicas, como la obesidad y sus comorbilidades asociadas. (6)

Es por ello que, su creciente aceptación en la sociedad actual refleja un retorno a prácticas ancestrales y religiosas, adaptadas a la ciencia moderna. (8)

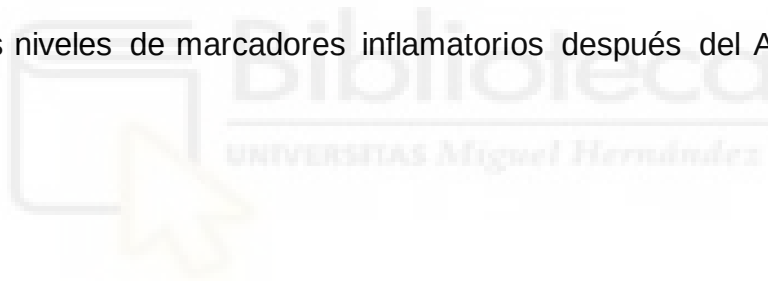
OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo general:

Evaluar el impacto del ayuno intermitente sobre la composición de la microbiota intestinal y los niveles de inflamación en individuos con obesidad.

Objetivos específicos:

- Determinar si el ayuno intermitente tiene influencia sobre la microbiota intestinal.
- Analizar los cambios en la diversidad y composición de la microbiota intestinal tras la intervención con ayuno intermitente.
- Evaluar los niveles de marcadores inflamatorios después del AI.



MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

En primer lugar, se trata de un estudio de revisión bibliográfica, el cual pretende determinar el efecto que produce el ayuno intermitente en una población en concreto, la población obesa, evaluando el impacto en su microbiota intestinal e inflamación.

Criterios de inclusión:

- Artículos de bases de datos bibliográficas científicas y académicas (PubMed, Scopus, Embase).
- Estudios en humanos y animales.
- Artículos con una antigüedad de publicación máxima de 5 años.

Criterios de exclusión:

- Enfermedades no relacionadas con obesidad, síndrome metabólico o enfermedades del sistema digestivo.
- Artículos en idiomas que no sean inglés y castellano.

Estrategia de búsqueda

El primer paso para realizar la búsqueda de manera adecuada y dirigida sería utilizar las palabras clave correctas que permitan lograr los resultados esperados. Para ello, se utilizaron los términos de búsqueda del tesauro MeSH:

“intermittent fasting”; Alternar entre ayunar durante un período prolongado de tiempo durante el día y comer durante un tiempo restringido durante el día.

“microbiota”; El conjunto completo de microbios (bacterias, hongos, virus, etc.) que existen naturalmente dentro de un nicho biológico particular, como un organismo, el suelo, un cuerpo de agua, etc.

“obesity”: Un estado con un peso corporal muy por encima de los

estándares recomendados, generalmente debido a la acumulación excesiva de grasa corporal. Los estándares pueden variar según la edad, el sexo, la genética o los antecedentes culturales. En el índice de masa corporal (IMC), un IMC superior a 30,0 kg/m² se considera obesidad, y un IMC superior a 40,0 kg/m² se considera obesidad mórbida.

Asimismo, la búsqueda principal se formuló a través del buscador Pubmed, y en concreto se utilizó el proceso de Búsqueda avanzada "PubMed Advanced Search Builder". De esta forma, en el apartado "Add Fields" se van introduciendo cada uno de los términos Mesh con el conector "AND" y, se procede a la búsqueda.

En un primer momento se obtienen 75 resultados. Puesto que no se quiere recopilar información de artículos que ya estén obsoletos y se quiere priorizar la información más reciente se aplica el filtro de 5 años. Quedando 69 resultados. Además, se añade el filtro de "Abstract" para poder leer el resumen y hacer una búsqueda más eficiente y rápida y el de "Full text" para así tener acceso a la mayor cantidad de artículos completos. Se ordenan por fecha de publicación y se obtienen 67 resultados finales.

Search: ((intermittent fasting) AND (microbiota)) AND (obesity) Filters: in the last 5 years, Abstract, Full text Sort by: Publication Date

Ecuación Pubmed: (("intermittent fasting"[MeSH Terms] OR ("intermittent"[All Fields] AND "fasting"[All Fields]) OR "intermittent fasting"[All Fields]) AND ("microbiota"[MeSH Terms] OR "microbiota"[All Fields] OR "microbiotas"[All Fields] OR "microbiota s"[All Fields] OR "microbiotae"[All Fields]) AND ("obeses"[All Fields] OR "obesity"[MeSH Terms] OR "obesity"[All Fields] OR "obese"[All Fields] OR "obesities"[All Fields] OR "obesity s"[All Fields])) AND ((y_5[Filter]) AND (fha[Filter]) AND (fft[Filter]))

En la primera revisión manual por títulos y resúmenes, 32 serían los artículos más relacionados con el proyecto. Tras la lectura de los artículos completos el número a recopilar descende a 8 interesantes para el estudio.

Por otra parte, para buscar resultados que incluyan de manera más significativa la relación de los factores de inflamación, se realiza una segunda búsqueda utilizando términos más amplios como “Inflammatory makers”, “inflammation”, “cytokines” ...etc, y se aplican los mismos filtros que en la ecuación anterior, mediante la búsqueda básica de Pubmed, utilizando para este caso la ecuación:

```
(("Intermittent Fasting"[All Fields] OR "Time-Restricted Eating"[All Fields]
OR "Caloric Restriction"[All Fields]) AND ("Gut Microbiota"[All Fields] OR
"Microbiome"[All Fields] OR "Intestinal Flora"[All Fields]) AND
("Inflammation"[All Fields] OR "Inflammatory Markers"[All Fields] OR
"Cytokines"[All Fields] OR "CRP"[All Fields] OR "C-Reactive Protein"[All
Fields]) AND ("Overweight"[All Fields] OR "Obesity"[All Fields] OR "Body
Mass Index"[All Fields]) AND "Humans"[All Fields] AND "hasabstract"[All
Fields]) AND (y_5[Filter])
```

Se obtienen un total de 37 resultados. La mayoría de ellos incluidos en la búsqueda inicial. Tras realizar la revisión, 2 de los artículos se añaden también al apartado de resultados y discusión.

Por otro lado, se realiza una búsqueda complementaria en la base de datos Scopus. Esta base de acceso privado pertenece a Elsevier. Para realizar la búsqueda se utilizan los términos “intermittent fasting”; “microbiota”; “inflammation”; “obesity”. En esta base los términos compuestos que constan de dos palabras se tienen que poner entre comillas.

Ecuación de búsqueda en Scopus:

```
( TITLE-ABS-KEY ( "intermittent fasting" ) AND TITLE-ABS-KEY (
inflammation ) AND TITLE-ABS-KEY ( obesity ) AND TITLE-ABS-KEY (
microbiota ) ) AND (LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Intermittent Fasting"
) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Obesity" ) OR LIMIT-TO (
EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD ,
"Intestine Flora" ) )
```


Como filtros se aplican por rango de fecha de 2021-2025, para obtener resultados recientes, descartando así artículos obsoletos y se filtra también marcando como palabras clave (limitado a): ayuno intermitente, obesidad, a flora intestinal y a humanos. Y, se obtienen 18 resultados. De los cuales, tras realizar cribado, se utiliza 1 artículo para el trabajo final.

Por último, también se realiza una búsqueda intensiva en Embase, otra base de datos de acceso privado que contiene tesaurus (Emtree). Asimismo, se realiza la búsqueda en el modo Quick utilizando para ello los términos: “intermittent fasting”; “obesity”; “inflammation”; “microbiota”. También se filtra por años, al igual que en las anteriores búsquedas, y se marca un rango de 2021-2025.

La ecuación final que se utiliza es: ('intermittent fasting'/exp OR 'intermittent fasting') AND ('obesity'/exp OR 'obesity') AND ('inflammation'/exp OR 'inflammation') AND ('microflora'/exp OR 'microflora') AND [2021-2025]/py

De esta última, se obtienen un total de 47 resultados. Tras revisar toda la búsqueda, los artículos que se podrían extraer para el proyecto coinciden con los ya recogidos en la búsqueda principal del buscador Pubmed. Por lo que, no se añade ningún artículo adicional. En el diagrama de flujo de la Figura 4 se presenta un esquema del proceso.

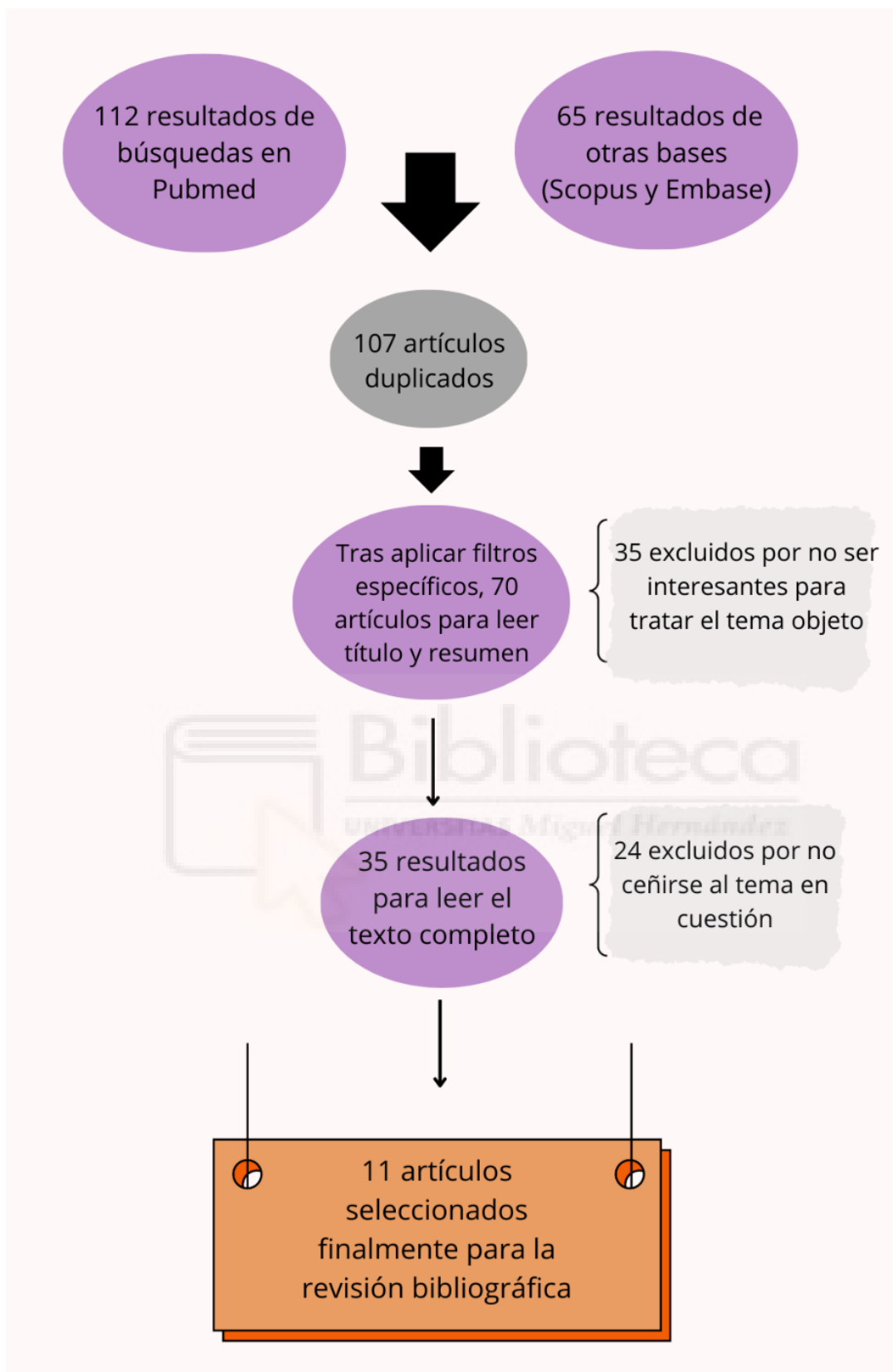


Figura 4. Diagrama de flujo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

TÍTULO	AUTORES	AÑO	REVISTA	FACTOR DE IMPACTO
Effect of Ramadan Fasting on Intestinal Microbiota and Fatty Acid Binding Protein 4 in Overweight and Obese Individuals	Halime Selen , Aylin Seylam Küşümler , Tarkan Karakan , Kenan Moral	2024	Journal of gastrointestinal and liver diseases	2,1
Diet patterns, gut microbiota and metabolic disorders: Perspectives and challenges	Dalamaga M, Tsigalou C.	2024	Metabolism OPEN	3,1
Intermittent Fasting Regulates Metabolic Homeostasis and Improves Cardiovascular Health	Diab R, Dimachkie L, Zein O, Dakroub A, Eid AH.	2024	Cell Biochemistry and Biophysics	2
Intermittent fasting influences immunity and metabolism	Marko DM, Conn MO, Schertzer JD.	2024	Trends in Endocrinology & Metabolism	11,4
The effect of intermittent fasting on microbiota as a therapeutic approach in obesity	Cadena-Ullauri S, Guevara-Ramírez P, Ruiz-Pozo VA, Tamayo-Trujillo R, Paz-Cruz E, Zambrano-Villacres R, Simancas-Racines D, Zambrano AK	2024	Frontiers in Nutrition	4,0
The impact of intermittent fasting on	Paukkonen I, Törrönen EN,	2024	Frontiers in Nutrition	4,0

gut microbiota: a systematic review of human studies	Lok J, Schwab U, El-Nezami H.			
Intermittent fasting modulates human gut microbiota diversity in a phenotype-dependent manner: a systematic review	Pramono A, Ardiaria M, Limijadi EKS, Noer ER, Lestari ES, Siswanto FM.	2024	Bioscience of Microbiota, Food and Health	2,5
Impact of Intermittent Fasting on the Gut Microbiota: A Systematic Review	Pérez-Gerdel T, Camargo M, Alvarado M, Ramírez JD.	2023	ADVANCED BIOLOGY	3,2
A Scoping Review of the Relationship between Intermittent Fasting and the Human Gut Microbiota: Current Knowledge and Future Directions	Popa AD, Niță O, Gherasim A, Enache AI, Caba L, Mihalache L, Arhire LI.	2023	Nutrients	4,8
Intermittent fasting positively modulates human gut microbial diversity and ameliorates blood lipid profile	Khan MN, Khan SI, Rana MI, Ayyaz A, Khan MY, Imran M.	2023	Frontiers in Microbiology's	4,0
Intermittent Fasting Improves Cardiometabolic Risk Factors and Alters Gut Microbiota in Metabolic Syndrome Patients	Guo Y, Luo S, Ye Y, Yin S, Fan J, Xia M.	2021	JCEM THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	5,0

Tabla 2. Listado de artículos recopilados para el objetivo del estudio.

Como se puede observar en la Tabla 2 todos los artículos están publicados en revistas indexadas con medio/elevado índice de impacto.

En la investigación sobre la relación entre obesidad, microbiota intestinal y ayuno intermitente (AI), se han obtenido diversos tipos de estudios, tanto clínicos como experimentales, que evalúan múltiples parámetros según el modelo utilizado. Por ejemplo, el artículo 1 de la Tabla 2 se enfoca en un estudio experimental en humanos que evalúa el impacto del ayuno de Ramadán en personas con sobrepeso y obesidad, midiendo cambios en la microbiota intestinal y la expresión de proteínas relacionadas con el metabolismo de ácidos grasos, así como parámetros antropométricos y bioquímicos. Por otro lado, estudios como el artículo 3 examinan desde una perspectiva más amplia el papel del AI en la regulación de la homeostasis metabólica y la mejora de la salud cardiovascular, evaluando variables como el perfil lipídico, la dinámica del tejido adiposo blanco y marcadores inflamatorios, en ensayos clínicos y estudios experimentales. Además, en la mayoría de los estudios revisados, como el artículo 2 y el artículo 4, se abordan estudios clínicos y preclínicos que miden respuestas inmunometabólicas específicas y cambios en el metabolismo de glucosa y lípidos, así como la inflamación metabólica, mediante análisis celulares y moleculares en tejidos clave como el hígado, tejido adiposo y músculo esquelético. A su vez, otros estudios, como el artículo 5 y el artículo 7, realizan revisiones sistemáticas o ensayos en humanos que evalúan el impacto del AI sobre la composición y diversidad de la microbiota intestinal, midiendo parámetros como la riqueza microbiana, la proporción de Firmicutes/Bacteroidetes y la abundancia de cepas bacterianas beneficiosas, junto con indicadores metabólicos relacionados con la obesidad.

En ensayos clínicos controlados, como el artículo 10 y el artículo 11, se investigan los efectos del AI sobre el índice de masa corporal, perfil lipídico, inflamación sistémica, función endotelial y producción de metabolitos microbianos como los ácidos grasos de cadena corta, asociando estos cambios con alteraciones específicas en la microbiota intestinal. Por último, las revisiones sistemáticas y meta-análisis, representados por el artículo 8, artículo 9 y artículo 6, sintetizan la evidencia disponible sobre cómo

diferentes modalidades de AI (alimentación restringida en el tiempo, ayuno en días alternos, dieta 5:2, entre otras) influyen en la diversidad alfa y beta, composición taxonómica y funcionalidad microbiana, así como su relación con parámetros clínicos y metabólicos en poblaciones diversas.

En definitiva, la variedad de enfoques metodológicos en la investigación del AI frente a la obesidad y la microbiota incluye estudios experimentales en humanos y modelos animales, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas. En estos estudios se miden indicadores antropométricos, bioquímicos, inmunológicos y microbiológicos, así como parámetros funcionales y metabólicos, lo que permite una comprensión integral del impacto del AI en la salud metabólica y microbiana.

Por otra parte, además del impacto directo del ayuno intermitente sobre la microbiota intestinal, es fundamental destacar la influencia del factor peso corporal en estos estudios, ya que la reducción del peso es uno de los principales objetivos de esta intervención. La mayoría de los estudios analizados (por ejemplo, los artículos 1, 3, 5, 7 y 10) reflejan una disminución significativa del índice de masa corporal o masa grasa tras periodos de ayuno intermitente, acompañada de cambios en la diversidad y composición de la microbiota intestinal. Esta relación sugiere que la modulación de la microbiota podría mediar algunos de los efectos beneficiosos del ayuno sobre el peso y el metabolismo.

Por ejemplo, el aumento en bacterias antiinflamatorias como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, así como la mayor diversidad microbiana observada, podrían favorecer un ambiente intestinal más saludable que facilite la pérdida de peso y la mejora del perfil lipídico. (10)

Por tanto, considerar el factor peso no solo como un resultado, sino también como un elemento interconectado con la microbiota, es clave para comprender los mecanismos subyacentes y optimizar las estrategias terapéuticas basadas en el ayuno intermitente.

Determinar si el ayuno intermitente tiene influencia sobre la microbiota intestinal

En primer lugar, en el estudio del ayuno en Ramadán no se encontró un cambio estadísticamente significativo en los niveles de PCR (proteína C reactiva, marcador inflamatorio) tras el ayuno intermitente. Sin embargo, sí que se observó una disminución en los niveles de FABP4, aunque no de manera significativa ($p=0,169$). (11)

Este estudio se hizo con 10 hombres voluntarios: 6 tenían sobrepeso y 4 eran obesos. Ellos ayunaron cada día, entre 14 y 15 horas (desde que salía el sol hasta que anochece), durante los días del mes de Ramadán, que fue del 23 de marzo al 20 de abril de 2023. Todos cumplían con los requisitos para participar. A estos participantes se les revisó su estado nutricional y su nivel de actividad física antes y durante el Ramadán. También se midieron parámetros como su peso y tamaño corporal antes y después del Ramadán, además de analizar su microbiota intestinal, ciertas enzimas del hígado (como las transaminasas y la gamma-glutamyl transferasa), la proteína C reactiva, los niveles de colesterol total, el colesterol bueno (HDL), el colesterol malo (LDL), los triglicéridos (grasas en sangre) y los niveles de una proteína llamada FABP4. (11)

En cuanto a la microbiota intestinal sí hubo una disminución significativa del phylum Firmicutes ($p=0,002$), la clase Clostridia ($p=0,001$), y la familia Ruminococcaceae ($p=0,041$), mientras que aumentaron Bacteroidetes ($p=0,012$), Proteobacteria ($p=0,001$) y Prevotella ($p=0,049$). Además, el ratio Firmicutes/Bacteroidetes (F/B), que suele asociarse a obesidad e inflamación, disminuyó de 12,01 a 3,93 ($p=0,004$). (11)

Aunque no se observó una reducción significativa en CRP, la disminución del ratio F/B y de FABP4, junto con los cambios en la microbiota, podrían estar relacionados con una menor inflamación sistémica. Estudios previos muestran que un aumento de Firmicutes y una reducción de Bacteroidetes se asocian con obesidad y estados inflamatorios, por lo que estos resultados sugieren un posible beneficio antiinflamatorio del AI. (11)

Los resultados obtenidos en la investigación de Dalamaga M, Tsigalou C. sugieren una relación potencial entre la composición microbiana intestinal y los niveles de inflamación. Se observa que, después de la intervención con ayuno intermitente, hubo una variación en la abundancia relativa de ciertas bacterias. (12)

En particular, los géneros *Faecalibacterium* y *Prevotella* mostraron un aumento significativo (de 1,78% a 4,77% y de 11,95% a 15,82%, respectivamente). Dado que *Faecalibacterium* es conocido por producir ácidos grasos de cadena corta como el butirato, que tiene propiedades antiinflamatorias, este cambio podría estar relacionado con la disminución de los niveles de marcadores inflamatorios observados, como la reducción de TNF- α (de 24,7 a 16,7 pg/mL) y IL-6 (de 13,5 a 6,15 pg/mL), lo que sugiere una correlación entre la mejora de la microbiota intestinal y la reducción de la inflamación sistémica. (12)

Por otra parte, en el estudio de Diab R, Dimachkie L, Zein O, Dakroub A, Eid AH, se observó que el ayuno intermitente modifica la composición microbiana intestinal, aumentando la abundancia de géneros beneficiosos como *Allobaculum* y *Bifidobacterium*, y reduciendo la proporción de Firmicutes a Bacteroidetes. Estos cambios en la microbiota intestinal se asociaron con mejoras en la función de barrera intestinal, disminución de la permeabilidad y reducción de la fuga de lipopolisacáridos (LPS) al torrente sanguíneo. Además, la menor presencia de LPS sistémico se relacionó con una reducción en la activación del sistema inmune innato, lo que sugiere una relación entre la composición microbiana modulada por AI y niveles más bajos de inflamación sistémica. (13)

Otros estudios preclínicos muestran que el ayuno intermitente, especialmente el ayuno en días alternos (ADF), aumenta en los ratones la abundancia de bacterias beneficiosas como *Akkermansia* y *Lactobacillus*. Estas bacterias están asociadas con mejoras metabólicas, incluyendo reducción de inflamación, mejor función de la barrera intestinal y mayor producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), como acetato,

propionato, lactato y butirato. Asimismo, en modelos murinos de colitis, protocolos como la alimentación con restricción de tiempo redujeron niveles de TNF α e IL-1 β en el colon, restauraron la capa mucosa y disminuyeron la inflamación intestinal Th17. (14)

El ayuno intermitente practicado durante tres semanas alteró la microbiota intestinal aumentando la abundancia relativa de Bacteroides y Parabacteroides, correlacionándose con reducción del peso corporal. (14)

En los estudios revisados por Marko DM, Conn MO, Schertzer JD, se encontró que ciertas bacterias, como Akkermansia, se asocian con menor acumulación de triglicéridos y reducción de inflamación, mientras que otras, como Alistipes, se relacionan con aumento de inflamación. (15)

Los hallazgos mostraron que:

El ayuno intermitente (AI) aumentó la abundancia de bacterias beneficiosas (p. ej., Lactobacillus, Akkermansia) y redujo las asociadas a procesos inflamatorios. (15)

En humanos, el aumento del género Roseburia, observado tras AI, se ha vinculado con reducción de inflamación intestinal y maduración del sistema inmunitario. (15)

Sin embargo, es cierto que, en algunos estudios en humanos, como el de Gabel et al., no se detectaron cambios significativos en la composición microbiana, por lo que las correlaciones inflamatorias no fueron evaluadas directamente. (15)

Por otra parte, la revisión sistemática de Paukkonen I, Törrönen EN, Lok J, Schwab U, El-Nezami H. de estudios en humanos muestra varias correlaciones claras:

- Veillonellaceae y Negativicutes: Disminuyen con el ayuno intermitente (AI), están aumentadas en enfermedades inflamatorias intestinales (EII, Crohn, colitis ulcerosa) y en el síndrome de intestino irritable (SII). Por lo tanto, su

reducción puede estar asociada con una disminución del potencial proinflamatorio. (8)

- *Faecalibacterium* (*F. prausnitzii*): Es un productor clave de butirato, conocido por sus efectos antiinflamatorios (inhibición de citocinas proinflamatorias, mejora de la barrera intestinal). El aumento de este género tras AI podría correlacionar con un efecto antiinflamatorio y beneficioso para la salud intestinal. (8)

Algunos de los estudios incluidos analizaron la asociación entre los cambios en taxones específicos después del ayuno intermitente (AI) y/o sus metabolitos con parámetros de salud metabólica, incluyendo la inflamación. Aunque hubo heterogeneidad en los taxones estudiados, existe un vínculo entre la microbiota intestinal tras el ayuno y los índices de salud metabólica durante el ayuno de Ramadán. (16)

Se sabe que especies como *Akkermansia muciniphila*, que aumentan después del AI, desempeñan un papel importante en la función de la barrera intestinal y están asociadas con un perfil antiinflamatorio. Además, los ácidos grasos de cadena corta (SCFA), como el butirato, que aumentan tras el AI, pueden reducir los efectos adversos de los lipopolisacáridos (LPS) y estimular la producción de mucina, reforzando la función de barrera y modulando la inflamación. (16)

Los datos muestran que el ayuno intermitente (AI) induce cambios en la microbiota intestinal que se correlacionan directamente con la modulación de los niveles de inflamación. (18)

- Aumento de especies beneficiosas como *Akkermansia muciniphila* y *Faecalibacterium prausnitzii* se asocia con:
 - o Mejor función de la barrera intestinal.
 - o Reducción de la inflamación sistémica.
 - o Disminución de lipopolisacáridos (LPS) circulantes, conocidos inductores de inflamación.

- La relación observada entre *Faecalibacterium* y los niveles séricos de adiponectina sugiere un patrón consistente de cambios metabólicos e inflamatorios: adiponectina tiene un rol antiinflamatorio y su aumento refleja una reducción del estado inflamatorio. (18)

Así, se puede concluir que las modificaciones en la composición microbiana tienen una relación directa con la reducción de marcadores inflamatorios, apoyando la hipótesis de que el AI modula la inflamación a través del eje microbiota-intestino. (18)

Respecto a este primer objetivo, se realizó un estudio con hombres y mujeres en el que se registraron distintos parámetros sanguíneos, valores antropométricos y microbiología intestinal para evaluar el impacto del ayuno intermitente (AI) en la microbiota intestinal humana y la fisiología. En él se observó un aumento significativo en la diversidad microbiana intestinal, destacándose un incremento en los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en todos los grupos. (19)

Esta mayor diversidad está bien documentada como un marcador positivo de salud intestinal y metabólica. A nivel de filo, se evidenciaron cambios relevantes: en hombres normales, Firmicutes aumentó del 26% al 58%, mientras que Proteobacteria cayó del 73% al 1,56%; en hombres con bajo peso, Firmicutes y Actinobacteria disminuyeron, mientras que Proteobacteria, Bacteroidetes y Verrucomicrobia aumentaron. (19)

En mujeres con bajo peso, Firmicutes y Bacteroidetes disminuyeron, mientras que Proteobacteria y Actinobacteria aumentaron. En mujeres con sobrepeso/obesidad, Firmicutes y Bacteroidetes disminuyeron, y Proteobacteria subió al 11%. Estos ajustes sugieren una modulación hacia una microbiota más equilibrada, ya que tanto un exceso como un déficit de Proteobacteria son indicadores de disbiosis. (19)

Cambios en la diversidad de la microbiota intestinal tras la intervención con ayuno intermitente

En el estudio de ayuno en Ramadán, se observó un aumento estadísticamente significativo en la diversidad alfa (Chao1 $p < 0,001$; Simpson $p = 0,028$; Shannon $p = 0,01$) y beta (Jaccard $p = 0,049$; Bray-Curtis $p = 0,032$; Unweighted Unifrac $p = 0,001$). Además, a nivel taxonómico, disminuyeron Firmicutes, Clostridia, Clostridiales y Ruminococcaceae, mientras que aumentaron Bacteroidetes, Proteobacteria, Erysipelotrichaceae y Prevotella. (11)

El aumento de diversidad indica una microbiota más resiliente y posiblemente más saludable. Además, el aumento de Bacteroidetes y Prevotella, ambos relacionados con metabolismo de carbohidratos, podría reflejar adaptaciones microbianas al patrón de comidas en ayuno intermitente. (11)

En la revisión sistemática de Paukkonen I, Törrönen EN, Lok J, Schwab U, El-Nezami H. se destacan varios hallazgos importantes:

Diversidad alfa:

El AI parece aumentar la diversidad alfa de la microbiota intestinal. Una mayor diversidad se asocia con ecosistemas intestinales más estables y saludables, mientras que una baja diversidad está relacionada con enfermedades crónicas e inflamatorias. (8)

- Composición:

El ayuno intermitente induce estos cambios destacados:

- ↑ Proteobacteria (filo), ↑ Gammaproteobacteria (clase)
- ↑ Clostridiales (orden), ↑ Faecalibacterium (género)
- ↓ Negativicutes (clase), ↓ Selenomonadales (orden), ↓ Veillonellaceae (familia)

Estos cambios son consistentes con tres o más grupos de estudio y sugieren un patrón de remodelación microbiana que podría tener implicaciones funcionales en la salud intestinal, particularmente al reducir bacterias proinflamatorias y aumentar bacterias beneficiosas. (8)

El ayuno intermitente indujo modificaciones notables en la diversidad y composición de la microbiota intestinal, destacándose la disminución en la proporción de Firmicutes a Bacteroidetes, así como el aumento de Allobaculum y Bifidobacterium. Además, se observó un incremento en los niveles de acetato, uno de los principales ácidos grasos de cadena corta generados durante el ayuno, lo que se asoció con la activación de genes implicados en el metabolismo energético y el oscurecimiento del tejido adiposo blanco. (13)

Estos resultados respaldan que el AI tiene un papel activo en la remodelación del ecosistema intestinal, favoreciendo una microbiota más diversa y funcionalmente beneficiosa. El cambio en la proporción de Firmicutes/Bacteroidetes y el aumento de bacterias probióticas reflejan un patrón microbiano asociado a mejores resultados metabólicos y menor inflamación. La producción elevada de metabolitos como el acetato no solo contribuye a la salud intestinal, sino que también tiene implicaciones sistémicas, como el aumento del gasto energético. Este hallazgo refuerza la hipótesis de que el AI actúa como modulador del microbioma, induciendo efectos metabólicos positivos. (13)

La mayoría de los estudios mostraron un aumento en la diversidad bacteriana tras intervenciones de AI, especialmente en los filos Firmicutes y Bacteroidetes. Por ejemplo, Stanislawski et al. encontraron un aumento significativo en la diversidad a los tres meses, principalmente en el grupo de AI. Otros estudios durante el Ramadán observaron un aumento en la riqueza microbiana y en la β -diversidad. Los géneros que aumentaron consistentemente incluyen Bacteroides, Lactobacillus, Butyricoccus, Akkermansia y Roseburia. Por otro lado, se observaron resultados contradictorios para Faecalibacterium, una bacteria considerada beneficiosa. (17)

El aumento general en Firmicutes y Bacteroidetes sugiere que estos filos responden al estrés nutricional generado por el AI, probablemente por su capacidad para adaptarse a cambios en los sustratos disponibles. Las modificaciones en géneros como Bacteroides y Lactobacillus refuerzan la idea de que el AI modula la microbiota de manera específica, favoreciendo ciertos

grupos funcionales. (17)

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado en pacientes adultos con enfermedad metabólica, en el que la intervención consistió en 8 semanas de ayuno intermitente modificado de 2 días. La secuenciación de ARNr 16S mostró que, aunque la diversidad promedio de especies no se vio significativamente alterada por el ayuno intermitente (AI), sí se identificaron cambios notables en la composición bacteriana. Se observaron aumentos significativos en la abundancia relativa de géneros y familias como *Rumonococcaceae*, *Roseburia* y *Clostridium*, mientras que hubo una reducción marcada de *Acidobacteria*. En total, 23 especies microbianas intestinales mostraron cambios significativos tras las 8 semanas de AI, destacando el predominio de especies pertenecientes al filo Firmicutes y, en menor medida, Proteobacteria. (20)

Estos resultados son consistentes con estudios previos que señalan que el AI induce una remodelación favorable de la microbiota intestinal, particularmente aumentando la proporción de Firmicutes, bacterias beneficiosas productoras de AGCC. Aunque no se observó un aumento en la diversidad alfa, el cambio en la composición taxonómica apunta a un desplazamiento funcional hacia una microbiota más saludable y menos inflamatoria. La expansión de géneros como *Roseburia*, conocidos por sus efectos antiinflamatorios y de mantenimiento de la barrera intestinal, sugiere que la intervención de AI ejerce un efecto positivo sobre el ecosistema intestinal en pacientes con EM. (20)

En la revisión exploratoria Popa AD, Niță O, Gherasim A, Enache AI, Caba L, Mihalache L, Arhire LI. se resuelve que, el ayuno intermitente produce un aumento de la diversidad microbiana, destacándose:

- Incremento en bacterias productoras de SCFA → contribuyen a la salud intestinal y modulan la inflamación. (18)
- Disminución de bacterias proinflamatorias, como *Escherichia coli* y *Prevotella spp.*, que en exceso están asociadas con disbiosis y enfermedades metabólicas. (18)

- Específicamente, el patrón observado fue:
 - o Aumento de *Akkermansia muciniphila*, conocida por su papel protector frente a la obesidad e inflamación.
 - o Cambios similares a los observados en modelos animales con encefalomiелitis autoinmune experimental, lo que sugiere mecanismos conservados. (18)

Estos hallazgos refuerzan que el ayuno intermitente no solo reduce el peso corporal, sino que remodela profundamente la comunidad microbiana intestinal hacia un perfil más resiliente y saludable. (18)

Evaluación de los niveles de marcadores inflamatorios después del AI

En el estudio realizado a los 10 hombres de ayuno en ramadán se esclarece que no hubo cambios significativos en CRP, ALT, AST, GGT, LDL-C y TC. Pero, se observó un aumento significativo de HDL-C y una disminución significativa de triglicéridos (TG) tras el ayuno. Además, FABP4, marcador asociado a grasa corporal, disminuyó aunque sin significancia estadística. (11)

Por ello, aunque los marcadores inflamatorios clásicos no cambiaron, la mejora en el perfil lipídico y la tendencia a la reducción de FABP4 podrían reflejar una mejoría metabólica que, a largo plazo, podría impactar en la inflamación sistémica. Estos resultados concuerdan con otros estudios que presentan beneficios metabólicos del ayuno intermitente incluso sin cambios en la ingesta calórica ni en la actividad física. (11)

Tras la intervención con el ayuno intermitente, se registró una disminución significativa en los niveles de marcadores inflamatorios, atribuida a la reducción de la endotoxemia sistémica causada por LPS bacteriano. El fortalecimiento de la barrera intestinal y la menor liberación de citocinas proinflamatorias como resultado de la mayor abundancia de *Bifidobacterium* se destacaron como factores clave en la atenuación de la respuesta inflamatoria crónica. (13)

Estos resultados sugieren que el AI no solo modula el metabolismo y el perfil

lipídico, sino que también ejerce un efecto antiinflamatorio importante. La menor permeabilidad intestinal limita la exposición del sistema inmune a antígenos bacterianos como LPS, reduciendo la activación de macrófagos y la liberación de citocinas proinflamatorias. (13)

Esto podría tener implicaciones clínicas en la prevención de enfermedades cardiovasculares y metabólicas relacionadas con inflamación crónica de bajo grado. A pesar de estos hallazgos, sería relevante en futuras investigaciones incluir la medición directa de marcadores inflamatorios específicos (como IL-6, TNF- α o PCR ultrasensible) para cuantificar con mayor precisión estos efectos. (13)

En el estudio de Dalamaga M, Tsigalou C. se extrajo que, los niveles de los marcadores inflamatorios presentaron un cambio notable tras la intervención con ayuno intermitente. El análisis de los biomarcadores mostró una reducción significativa de TNF- α (de 24,7 a 16,7 pg/mL, lo que representa una disminución de aproximadamente el 32,4%), IL-6 (de 13,5 a 6,15 pg/mL, con una disminución del 54,4%) y una disminución también en la IL-1 β . (12)

Este patrón sugiere que el ayuno intermitente tiene un efecto antiinflamatorio, lo que podría estar mediado por los cambios en la microbiota intestinal. En contraposición, el nivel de IL-10, una citocina antiinflamatoria, aumentó considerablemente (de 1,02 a 2,76 pg/mL), lo que refuerza la idea de que el ayuno intermitente podría inducir un ambiente más antiinflamatorio en el organismo. (12)

Por otra parte, en modelos animales, el ayuno intermitente también ha mostrado reducir directamente marcadores inflamatorios como TNF α e IL-1 β en el colon, así como disminuir la inflamación intestinal Th17. También se observa una reducción en la biosíntesis bacteriana de lipopolisacáridos (LPS) proinflamatorios. (14)

En humanos con obesidad o diabetes tipo 2, el ayuno intermitente redujo indicadores metabólicos e inflamatorios, como la insulina en sangre, glucosa, HbA1c y HOMA-IR, aunque no siempre se midieron directamente los niveles

circulantes de citoquinas inflamatorias clásicas. (14)

Esto demuestra un impacto consistente del AI sobre los niveles de inflamación, tanto a nivel local intestinal como sistémico, especialmente en poblaciones metabólicamente comprometidas. Estos efectos parecen ser parcialmente independientes de la pérdida de peso, sugiriendo que los cambios en el patrón de alimentación y en la microbiota intestinal pueden modular las vías inflamatorias. Sin embargo, en los humanos, la evidencia directa sobre citoquinas circulantes sigue siendo limitada, lo que plantea la necesidad de estudios que midan de forma sistemática marcadores inflamatorios pre y post intervención. (14)

Aunque la revisión sistemática de Pramono A, Ardiaria M, Limijadi EKS, Noer ER, Lestari ES, Siswanto FM no permitió extraer conclusiones sólidas sobre cambios directos en marcadores inflamatorios (ya que no todos los estudios midieron estos parámetros de forma estandarizada), se identificaron mecanismos potenciales por los cuales el AI podría impactar la inflamación. (16)

Por ejemplo, el aumento de butirato tras el ayuno puede activar receptores de proteína G (GPR41 y GPR43), lo que induce la liberación de péptido YY (PYY) y GLP-1, influyendo en la homeostasis de la glucosa y reduciendo la inflamación sistémica. Además, la activación de las sirtuinas (SIRT1 y SIRT3) durante el AI puede modular la respuesta a la insulina, la defensa antioxidante y la inflamación, contribuyendo a los efectos metabólicos beneficiosos observados, particularmente en individuos con sobrepeso/obesidad. (16)

Algunos de los estudios de Pérez-Gerdel T, Camargo M, Alvarado M, Ramírez JD. documentaron mejoras en perfiles inflamatorios tras intervención con ayuno intermitente. Gou et al. encontraron asociaciones entre la microbiota y cambios en citocinas proinflamatorias, así como una disminución significativa en insulina sérica y resistencia a la insulina. (17)

En otro de los estudios se observó que el AI reduce la expresión de genes relacionados con citocinas y quimiocinas inflamatorias, disminuyendo niveles

de IL-6, TNF- α , IL-1 β e IL-8. Además, se estableció que los AGCC producidos por bacterias específicas favorecen un entorno antiinflamatorio. Aunque no todos los estudios evaluaron directamente marcadores inflamatorios, la evidencia disponible sugiere que el AI podría tener efectos antiinflamatorios mediados en parte por cambios en la microbiota intestinal. (17)

Por ello, dichos estudios revisados muestran que el ayuno intermitente puede inducir cambios significativos en la composición y diversidad de la microbiota intestinal, que a su vez podrían correlacionarse con mejoras en marcadores inflamatorios y parámetros metabólicos. Sin embargo, las discrepancias entre estudios, la heterogeneidad de las poblaciones y los esquemas de ayuno, y la falta de evaluaciones a largo plazo resaltan la necesidad de estudios adicionales para establecer conclusiones robustas. (17)

Tras revisión exploratoria, mediante la intervención con AI, se observaron las siguientes modificaciones en los marcadores inflamatorios:

- Disminución de lipopolisacáridos (LPS) $\rightarrow$ menos endotoxemia metabólica y menor activación del sistema inmune. (18)
- Aumento de adiponectina sérica $\rightarrow$ refleja una disminución del estado inflamatorio sistémico. (18)
- Mejora en la función de la barrera intestinal $\rightarrow$ reducción de la translocación bacteriana y del riesgo inflamatorio. (18)

Aunque no se registraron valores específicos de otras citoquinas inflamatorias, estos marcadores indirectos sugieren que el ayuno intermitente reduce la inflamación basal y mejora el estado inmunometabólico del huésped. (18)

Finalmente, respecto a este tercer objetivo, en el estudio realizado por Khan MN, Khan SI, Rana MI, Ayyaz A, Khan MY, Imran M. En primer lugar, dentro de los parámetros a estudiar, no se evaluaron directamente los niveles de marcadores inflamatorios. A pesar de ello, los cambios observados en la microbiota (disminución de bacterias proinflamatorias y aumento de bacterias antiinflamatorias) permiten hipotetizar una reducción indirecta de la inflamación sistémica. Adicionalmente, los perfiles lipídicos mejoraron significativamente (reducción de colesterol total, LDL y triglicéridos, y aumento de HDL), lo que

también podría reflejar una disminución del estado inflamatorio, dado que el metabolismo lipídico y la inflamación están interrelacionados. (19)

Estos hallazgos sugieren que el AI podría tener beneficios antiinflamatorios, aunque esta hipótesis deberá ser evaluada formalmente en futuros trabajos con biomarcadores específicos. Un aspecto metodológico relevante es que los participantes mantuvieron su dieta habitual (ad libitum) y rutina diaria, lo que permite atribuir los efectos observados principalmente al AI, diferenciándolo de otros estudios que utilizan modelos animales, intervenciones dietéticas o farmacológicas. (19)

Tras 8 semanas de ayuno, en un estudio controlado para observar cómo afecta el ayuno intermitente a parámetros de salud metabólica y a la microbiota intestinal en personas con síndrome metabólico, se observó una reducción significativa en los niveles circulantes de sCD40L, leptina, MDA y ADMA, junto con un aumento de adiponectina y nitrato total. Sin embargo, no se encontraron cambios estadísticamente significativos en los niveles de IL-6 ni TNF- α . Además, los niveles de lipopolisacáridos (LPS) plasmáticos disminuyeron significativamente, indicando una mejora en la función de la barrera intestinal y una menor endotoxemia sistémica. (20)

El AI ejerció efectos antiinflamatorios sistémicos relevantes, destacándose la reducción de sCD40L, un biomarcador central en la activación plaquetaria y la aterogénesis, así como la modulación de adipocinas clave (leptina y adiponectina) implicadas en la homeostasis metabólica. La falta de cambios en IL-6 y TNF- α podría explicarse por la corta duración del ensayo o por el hecho de que leptina es más sensible a la pérdida de grasa visceral inducida por dieta que otras citocinas. La reducción de LPS es especialmente relevante, ya que señala una menor permeabilidad intestinal y menor activación inflamatoria crónica, apoyando la hipótesis de que el AI no solo actúa a nivel metabólico, sino también sobre el eje intestino-sistema inmune. (20)

CONCLUSIONES

El ayuno intermitente tiende a inducir modificaciones positivas en la microbiota intestinal, independientemente del tipo de ayuno. El aumento de bacterias beneficiosas y la reducción del ratio Firmicutes/Bacteroidetes se asocian con menor inflamación sistémica, sugiriendo que el ayuno puede modular la inflamación a través de cambios en la microbiota.

El ayuno intermitente aumenta significativamente la diversidad alfa de la microbiota intestinal, lo que sugiere una mejora en la estabilidad y salud del ecosistema intestinal. Este aumento en la diversidad está relacionado con la reducción de bacterias proinflamatorias y un patrón microbiano más equilibrado.

El ayuno intermitente se ha asociado con una reducción en la expresión de genes que codifican citocinas proinflamatorias como IL-6, TNF- α , IL-1 β e IL-8, lo que sugiere un efecto antiinflamatorio. También se observó una mejora en el perfil lipídico, con reducción de triglicéridos y colesterol LDL, junto con un aumento de HDL.

La combinación de efectos en la microbiota y el perfil lipídico sugiere que el AI podría tener un papel importante en la reducción de la inflamación crónica de bajo grado en individuos con obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Ramírez G, Reyes-Romero MA. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:678159. doi: 10.1155/2013/678159. Epub 2013 Apr 17. PMID: 23690772; PMCID: PMC3652163.
2. Lee KX, Quek KF, Ramadas A. Dietary and Lifestyle Risk Factors of Obesity Among Young Adults: A Scoping Review of Observational Studies. *Curr Nutr Rep*. 2023 Dec;12(4):733-743. doi: 10.1007/s13668-023-00513-9. Epub 2023 Dec 1. PMID: 38038894.
3. Blancas-Flores Gerardo, Almanza-Pérez Julio César, López-Roa Rocío Ivette, Alarcón-Aguilar Francisco Javier, García-Macedo Rebeca, Cruz Miguel. La obesidad como un proceso inflamatorio. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [revista en la Internet]. 2010 Abr [citado 2025 Abr 19]; 67(2): 88-97. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462010000200002&lng=es.Ç
4. Vetrani C, Di Nisio A, Paschou SA, Barrea L, Muscogiuri G, Graziadio C, Savastano S, Colao A, On Behalf Of The Obesity Programs Of Nutrition Education Research And Assessment Opera Group. From Gut Microbiota through Low-Grade Inflammation to Obesity: Key Players and Potential Targets. *Nutrients*. 2022 May 18;14(10):2103. doi: 10.3390/nu14102103. PMID: 35631244; PMCID: PMC9145366.
5. Lukáčová I, Ambro L, Dubayová K, Mareková M. The gut microbiota, its relationship to the immune system, and possibilities of its modulation. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2023 Winter;72(1):40-53. English. PMID: 37185024.
6. Carvajal V, Marín A, Gihardo D, Maluenda F, Carrasco F, Chamorro R. El ayuno intermitente y sus efectos en la salud metabólica en humanos

- [Intermittent fasting and human metabolic health]. *Rev Med Chil.* 2023 Feb;151(1):81-100. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872023000100081. PMID: 37906749.
7. Barati M, Ghahremani A, Namdar Ahmadabad H. Intermittent fasting: A promising dietary intervention for autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2023 Oct;22(10):103408. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103408. Epub 2023 Aug 11. PMID: 37572827.
 8. Paukkonen I, Törrönen EN, Lok J, Schwab U, El-Nezami H. The impact of intermittent fasting on gut microbiota: a systematic review of human studies. *Front Nutr.* 2024 Feb 12;11:1342787. doi: 10.3389/fnut.2024.1342787. PMID: 38410639; PMCID: PMC10894978.
 9. Osses-Carrasco Francisca, Gómez-Zúñiga Francisca, López-Espinoza Miguel Ángel. Efectividad del ayuno intermitente sobre marcadores bioquímicos y antropométricos en adultos obesos con riesgo cardiovascular. Una revisión sistemática. *Rev. Fac. Med. Hum.* [Internet]. 2022 Oct [citado 2025 Abr 23] ; 22(4): 813-832. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312022000400813&lng=es. Epub 12-Oct-2022. <http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v22i4.5053>.
 10. León-Pedroza JI, González-Tapia LA, del Olmo-Gil E, Castellanos-Rodríguez D, Escobedo G, González-Chávez A. Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica [Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice]. *Cir Cir.* 2015 Nov-Dec;83(6):543-51. Spanish. doi: 10.1016/j.circir.2015.05.041. Epub 2015 Jul 6. PMID: 26159364.
 11. Selen H, Küşümler AS, Karakan T, Moral K. Effect of Ramadan Fasting on Intestinal Microbiota and Fatty Acid Binding Protein 4 in Overweight

- and Obese Individuals. *J Gastrointest Liver Dis.* 2024 Sep 29;33(3):330-338. doi: 10.15403/jgld-5559. PMID: 39348582.
12. Dalamaga M, Tsigalou C. Diet patterns, gut microbiota and metabolic disorders: Perspectives and challenges. *Metabol Open.* 2024 Aug 8;23:100310. doi: 10.1016/j.metop.2024.100310. PMID: 39351486; PMCID: PMC11440080.
 13. Diab R, Dimachkie L, Zein O, Dakroub A, Eid AH. Intermittent Fasting Regulates Metabolic Homeostasis and Improves Cardiovascular Health. *Cell Biochem Biophys.* 2024 Sep;82(3):1583-1597. doi: 10.1007/s12013-024-01314-9. Epub 2024 Jun 7. PMID: 38847940; PMCID: PMC11445340.
 14. Marko DM, Conn MO, Schertzer JD. Intermittent fasting influences immunity and metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2024 Sep;35(9):821-833. doi: 10.1016/j.tem.2024.04.014. Epub 2024 May 8. PMID: 38719726.
 15. Cadena-Ullauri S, Guevara-Ramírez P, Ruiz-Pozo VA, Tamayo-Trujillo R, Paz-Cruz E, Zambrano-Villacres R, Simancas-Racines D, Zambrano AK. The effect of intermittent fasting on microbiota as a therapeutic approach in obesity. *Front Nutr.* 2024 Apr 25;11:1393292. doi: 10.3389/fnut.2024.1393292. PMID: 38725575; PMCID: PMC11079193.
 16. Pramono A, Ardiaria M, Limijadi EKS, Noer ER, Lestari ES, Siswanto FM. Intermittent fasting modulates human gut microbiota diversity in a phenotype-dependent manner: a systematic review. *Biosci Microbiota Food Health.* 2024;43(3):170-182. doi: 10.12938/bmfh.2023-111. Epub 2024 Apr 29. PMID: 38966051; PMCID: PMC11220331.
 17. Pérez-Gerdel T, Camargo M, Alvarado M, Ramírez JD. Impact of Intermittent Fasting on the Gut Microbiota: A Systematic Review. *Adv Biol (Weinh).* 2023 Aug;7(8):e2200337. doi: 10.1002/adbi.202200337. Epub 2023 Mar 22. PMID: 36950759.

18. Popa AD, Niță O, Gherasim A, Enache AI, Caba L, Mihalache L, Arhire LI. A Scoping Review of the Relationship between Intermittent Fasting and the Human Gut Microbiota: Current Knowledge and Future Directions. *Nutrients*. 2023 Apr 26;15(9):2095. doi: 10.3390/nu15092095. PMID: 37432222; PMCID: PMC10180719.
19. Khan MN, Khan SI, Rana MI, Ayyaz A, Khan MY, Imran M. Intermittent fasting positively modulates human gut microbial diversity and ameliorates blood lipid profile. *Front Microbiol*. 2022 Aug 23;13:922727. doi: 10.3389/fmicb.2022.922727. PMID: 36081793; PMCID: PMC9445987.
20. Guo Y, Luo S, Ye Y, Yin S, Fan J, Xia M. Intermittent Fasting Improves Cardiometabolic Risk Factors and Alters Gut Microbiota in Metabolic Syndrome Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan 1;106(1):64-79. doi: 10.1210/clinem/dgaa644. PMID: 33017844.

