

La restricción calórica y el Ayuno en la prevención y tratamiento del cáncer

Pablo Saz-Peiró, María Francisca Alonso-Sánchez, Shila Saz-Tejero

Universidad de Zaragoza, balkis_shila@hotmail.com

Recibido: 15 mayo 2012

Aceptado: 15 junio 2012.

RESUMEN:

El objetivo ha sido revisar la evidencia disponible sobre el papel del ayuno intermitente y las dietas de restricción calórica en la prevención y tratamiento del cáncer. Hemos realizado una recuperación bibliográfica en las bases de datos médicas de PubMed y EMBASE, incluyendo los términos mesh "fasting diet, caloric restriction and cáncer". Entre los estudios recogidos destacan tanto los realizados sobre células tumorales como en animales y en personas, todos ellos con resultados positivos que nos indican que el ayuno puede ser adaptado para el paciente, no sólo como medida para apoyar mejor la enfermedad, sino como parte de un tratamiento específico.

Palabras clave: Revisión sistemática, dieta de ayuno y restricción calórica y cáncer

Caloric restriction and fasting diet in the prevention and treatment of cancer

ABSTRACT:

The aim was to review the available evidence on the role of intermittent fasting and caloric restriction diets in the prevention and treatment of cancer. A bibliographic review was performed in PubMed and EMBASE databases, with the followings mesh terms: fasting diet; caloric restriction and cancer. Among the collected studies are included the experimentation on tumor cells, in animals and with people. All the analyzed studies present positive results that indicate that fasting can be adapted to the patient, not only as a measure to support the symptoms, but also as part of a specific treatment.

Key words: Systematic Review. fasting diet, caloric restriction and cáncer

INTRODUCCIÓN

Hace 30 años que veía por primera vez un paciente de cáncer bajo mi responsabilidad como médico. Era una mujer diagnosticada de un carcinoma de cabeza de páncreas, operada y cerrada ante la imposibilidad de realizar con éxito la operación, se le había enviado a morir a su casa. Se encontraba con dolor que no cedía a los analgésicos, ictericia, heces acólicas y

orina colúrica, prurito generalizado que aumentaba su desesperación, también astenia y anorexia.

Ante su anorexia e inapetencia por todo tipo de alimentos se le prescribió un ayuno. Para mi sorpresa, a los 5 días se normalizó el color de las heces y de la orina, desaparecieron el dolor y los picores. Al seguir sin apetito, el ayuno se prolongó 36 días. Comenzó a comer a los 5 días, pero la comida vegetariana le parecía mal, más que a ella a su familia, y añadió jamón

Dirección para correspondencia:

E-mail: pablosaz@unizar.es

Dirección postal: Facultad de Medicina - Aulario B. C/ Domingo Miral s/n 50009 Zaragoza

y arroz con marisco. A las 24 horas el cuadro empeoró de forma alarmante y comenzó a tener demencia, 5 días más tarde entraba en coma y moría.

Esta historia planteaba varias preguntas: ¿qué pasa con el ayuno?, ¿qué modificaciones había producido?, ¿lo delicado del tratamiento de ayuno era la realimentación y la comprensión del proceso en el ámbito personal y social? (1,2).

Nuestra experiencia en ayuno en pacientes con cáncer desde hace unos años, nos hizo revisar la literatura médica sobre el ayuno y la prevención y tratamiento del cáncer ya en el año 2000 (2) desde entonces aquí se han realizado nuevas aportaciones y conclusiones, el objetivo de esta Revisión Sistemática (RS) es evaluar las evidencias disponibles recogidas en la literatura médica disponible hasta noviembre del 2011.

El concepto de su eficacia como preventivo del cáncer lo mantenían los grandes prácticos del ayuno como Buchinger, Shelton (3), o Mayr y también otros médicos más relacionados con la oncología como Kousmine (4) y Gernez. También hay una literatura escrita por pacientes que relatan su curación espontánea. Estos, en su vida diaria han modificado hábitos y han añadido la práctica del ayuno (5).

Otra parte de la literatura nos habla de la prevención y tratamiento del cáncer, en la experimentación animal, con ayuno y dietas hipocalóricas. Y en la parte humana, además de estudios de cohortes en los que se compara periodos de hambruna con la disminución de tumores, también se ha visto la eficacia de la restricción calórica en la disminución y mejor aceptación de los tratamientos del cáncer con quimioterapia, disminuyendo los efectos adversos de éstos.

La aprobación de la OMA (Oficina de Medicina Alternativa) por el Congreso de los EE.UU., dentro de su Instituto Nacional de Salud desde el 22 de noviembre de 1991, ha multiplicado el estudio de terapias naturales del cáncer, la información en las universidades y la publicación de estos temas en revistas médicas.

Los efectos del ayuno como prevención y terapia en distintas enfermedades se comienzan a estudiar en toda la cultura árabe que mantiene su costumbre del Ramadán. El ayuno es una de las terapéuticas más antiguas que se conocen, y cuatrocientos años antes de Cristo, lo utilizaban los médicos hipocráticos. Tanto en el Antiguo como en el Nuevo Testamento, hay diversas alusiones al ayuno prolongado. Se dice que Moisés y Jesús ayunaron 40 días. Los egipcios afirmaban que era preciso ayunar para conservar la buena salud. En Grecia, Pitágoras también ayunó 40 días e

incitaba a sus discípulos a hacerlo. El médico árabe Avicena recetaba ayunos para todo mal. Los sacerdotes druidas célticos también utilizaban el ayuno. Otro tanto sucedía en Japón, en la India, entre los sirios, los mongoles y los partos. En los últimos años la mayor difusión literaria se produce por los casos de autocuración del cáncer en el que algunos de los pacientes recurrieron al ayuno con éxito: Monique Coude, Johanna Brandt (6); etc. Los higienistas anglosajones afirman haber obtenido muchas otras curaciones similares. A comienzos del siglo XX se descubre la importancia del ayuno en la prevención de tumores en animales y se comienza a estudiar el por qué. (7) A finales de siglo XX comienzan aparecer una buena cantidad de revisiones de trabajos científicos y todas ellas apuestan por introducir la reducción calórica (8) como parte del tratamiento de los enfermos de cáncer (9,10,11).

En algunas latitudes, debido al frío y la falta de comida, muchos animales mamíferos ayunan. La acidosis se produce en todos los mamíferos al final del invierno. Durante este período, los mamíferos no disponen de muchos alimentos y consumen sus reservas. Su índice de cancerización es muy bajo comparado con el de los humanos. Esta observación se ha dado en el medio natural y en animales de laboratorio.

Durante el ayuno consumimos nuestras reservas, pero también los desechos y toxinas acumulados en nuestro organismo. Este punto es importante, pues los tejidos más nobles son preservados hasta el final, mientras que lo primero que se digiere son los depósitos de grasa, del colesterol que obstruye las arterias, etc. Teniendo en cuenta la selectividad de este proceso, es comprensible el que algunos tumores hayan podido disolverse tras un largo periodo de ayuno. Respecto a su duración existen múltiples experiencias prácticas realizadas. Se trata de detener el ayuno antes del límite en el que los tejidos vitales vayan a ser consumidos, antes de agotar las reservas de grasa.

El ayuno nos parece un método sencillo y económico de abordar el tratamiento del cáncer y de otras enfermedades, siendo recomendable practicarlo bajo control médico cuando es de larga duración (12) (más de una semana).

La Restricción Calórica (RC) es una dieta que reduce la ingesta de calorías, manteniendo un equilibrio óptimo de nutrientes en comparación con las dietas que no limitan el consumo. La aplicación de la restricción calórica a los seres humanos plantea varios problemas éticos porque la restricción de alimentos se ha usado como castigo a través de la historia, y porque la

privación de alimentos asociados con las hambrunas y los campos de concentración evoca imágenes muy negativas. La cantidad de comida que se puede consumir tiene dos extremos:

- 1) lo suficientemente baja para causar la muerte por hambre, y
- 2) suficientemente alta para conducir a la obesidad. La cantidad de alimentos asociados con la vida más larga está entre estos extremos. La probabilidad de supervivencia aumenta manteniendo un cuerpo esbelto. Los experimentos con monos rhesus han demostrado que los monos restringidos para mantener su grasa corporal aproximadamente de 17 a 24 por ciento tienen un riesgo de muerte 2,6 veces menor que los monos no restringidos. (13)

Keys publicó un estudio de restricción calórica severa, realizado en voluntarios humanos por seis meses, y demostró que la restricción de energía severa disminuye la tasa metabólica basal (TMB) en términos absolutos por 39% y también en relación al peso del tejido metabólicamente activo por 16%. Un estudio de 1915 hombres estadounidenses de origen japonés no fumadores en buena salud fueron seguidos durante 36 años. Aquellos que consumieron 15% menos calorías que la media del grupo tuvieron el riesgo más bajo de mortalidad por cualquier causa. (14)

A medida que las calorías de la dieta se reducen, es necesario asegurar que los alimentos contienen todos los nutrientes necesarios en las proporciones que el cuerpo necesita y es capaz de utilizar. Es prudente no restringir las calorías excesivamente. Altos niveles de RC tienen el potencial de dañar la salud, aun cuando la nutrición es óptima. La consecuencia de una deficiencia no se manifiesta inmediatamente, pero puede verse más tarde en forma de osteoporosis, disminución de libido, depresión, o una muerte prematura.

La cantidad de alimentos consumidos y el nivel de ejercicio son los dos componentes de la ecuación de la dieta que hay que controlar de manera significativa. El experimento de Keys obtuvo el déficit de calorías alimentando a los voluntarios con 1.800 calorías diarias, pero haciéndoles gastar alrededor de 3.000 calorías mediante ejercicio y trabajo físico.

En general, las personas que hacen ejercicio regularmente tienen una tasa de mortalidad más baja que las personas sedentarias, independientemente de su peso (15). Dado que el ejercicio requiere la ingesta de calorías adicionales, hacer mucho ejercicio se considera contraproducente y lo mejor es realizar ejercicio moderado. El ejercicio es importante para empezar

un programa de restricción calórica, ya que se ha encontrado que la densidad ósea se reduce cuando se pierde peso solamente a través de restricción calórica, pero no cuando se pierde peso por medio de ejercicio (16). También, la combinación de RC con ejercicio preserva relativamente más masa magra que sólo la RC (17). No hay acuerdo general en la comunidad de RC sobre la proporción de proteína en la dieta, aunque el Instituto de Medicina recomienda 0,8 gramos de proteína por kilogramo de peso corporal como consumo mínimo de proteína. Algunos practicantes de RC tratan de obtener proteína solamente de origen vegetal para reducir la cantidad del aminoácido metionina, porque la restricción de metionina ha logrado prolongar la vida en algunos experimentos con animales. Las dietas de RC deben contener cantidades adecuadas de vitamina D, calcio, fósforo, proteínas y minerales para mantener los huesos sanos. Las personas que por convicciones éticas o filosóficas no comen productos de origen animal (veganos) consiguen con facilidad dietas equilibradas con restricción calórica.

El "ayuno intermitente", ha demostrado efectos beneficiosos que igualaron o superaron a los de la restricción calórica en la reducción de la glucosa sérica y los niveles de insulina (18). Un aspecto importante del ayuno intermitente es que no requiere la restricción de calorías en los días sin ayuno y no atrofia el crecimiento, además parece ser una dieta más fácil de llevar de forma voluntaria, algo imprescindible para el resultado del tratamiento, ya que el hambre involuntaria se hace insufrible en el aspecto físico y psicológico.

El IMC óptimo para la longevidad y la salud mental seguirá siendo un tema de debate durante algún tiempo, pero está claro que el sobrepeso y la obesidad acortan la vida. Lo más importante que podemos aprender de las personas que han vivido hasta los 100 años es que debemos evitar ganar peso a medida que envejecemos.

Teniendo en cuenta los hechos expuestos, es realmente necesario ejecutar una revisión de la evidencia científica para aclarar el impacto, el potencial y las contraindicaciones de la restricción calórica, el ayuno, el ayuno intermitente, en el cáncer.

MÉTODOS

Para la revisión de este tema se ha realizado una búsqueda bibliográfica de los libros publicados en español con referencia al ayuno y cáncer en bases de datos IME, PubMed, EMBASE y Cochrane bases de datos en febrero de 2012. En la estrategia de búsqueda

da los términos MeSH usados fueron: El ayuno, la dieta, restricción calórica, el ayuno intermitente y el cáncer. Teniendo en cuenta la revisión sistemática (RS) el objetivo de la búsqueda se ha realizado los ensayos clínicos, estudios observacionales, meta-análisis y revisiones en los seres humanos, animales o modelos celulares, artículos publicados en Inglés o Español, y se excluyeron los artículos sin relación alguna con la hipótesis probable. Los artículos fueron evaluados en su calidad metodológica siguiendo las recomendaciones de la Colaboración Cochrane.

RESULTADOS

Revisamos un total de 41 artículos calificados relacionados con nuestra hipótesis de datos con las siguientes características:

9 artículos recogidos en libros publicados en español que trataban la temática de ayuno y cáncer.

32 artículos de los que se revisó: el tipo de estudio, el número de personas incluidas, el método de evaluación y tratamiento, y los resultados que se describen en las tablas. En la tabla I se exponen los estudios realizados en seres humanos, en el cuadro II se explica la experimentación con animales y los modelos de celulares, y la tabla III presenta revisiones y opiniones sobre el tema.

DISCUSIÓN

En estudios experimentales con restricción calórica o hipocalorización se ha comprobado una disminución en la producción de tumores (19). Esto vendría a confirmar teorías como la de Buchinger de que el ayuno constituye una buena prevención del cáncer. Pero sobre todo en los últimos 3 años se han acumulado una gran cantidad de estudios y factores que nos hablan de forma prometedora del hecho de intentar estudios en humanos con la restricción calórica como una terapia importante para la prevención y tratamiento del cáncer (20).

La observación de las diferentes carencias de aminoácidos ha demostrado que algunas de ellas provocaban una disminución de tumores, mientras que en otro tipo de tumores no eran eficaces (21).

La L-Asparagina parece ser necesaria para el crecimiento tumoral y la carencia de ésta o la aparición de L-asparaginasa ha dado resultados más experimentales que clínicos. Las deficiencias de ácido fólico, piridoxina o riboflavina producen inhibiciones del crecimiento tumoral. Varios antimetabolitos vitamínicos han sido comprobados en neoplasias humanas, entre ellos el meto-

trexato, utilizado en leucemias agudas y coriocarcinoma metastásico.

Stoerk y Emerson descubrieron en 1949 que la inducción de déficit de riboflavina entre los 6 y 14 días de la implantación del linfosarcoma daba lugar a una regresión acusada y/o completa.

Se ha observado en ratones especiales deficientes en p53 que el ayuno actuaba como prevención impidiendo el desarrollo de varios tumores como linfomas, sarcomas y tumores epiteliales (22).

La supervivencia de las ratas portadoras del tumor se ha mejorado a corto plazo con restricciones en la dieta relativamente leves. (23)

Víctor Longo señala que el ayuno hace a las células cancerosas más vulnerables a la quimioterapia. Las células sanas pueden cambiar a un metabolismo de ayuno, a diferencia de las células cancerosas, que no son capaces de sustituir a la glucosa, su fuente normal de energía, con la sustitución de combustibles derivados de las reservas de grasa del cuerpo. Los pacientes en ayunas un promedio de 3 a 5 días antes y durante la quimioterapia tienen menos efectos secundarios como náuseas, diarrea y fatiga. También puede fácilmente recuperar el peso perdido durante el ayuno breve (24).

Weindruch, en el seguimiento de monos rhesus con restricción calórica y grupo control, ha comprobado que la incidencia de la neoplasia se redujo en un 50% en los animales sometidos a restricción calórica en comparación con el grupo control. Se encontró adenocarcinoma gastrointestinal en 7 de los 8 casos control y en 2 de los 4 cánceres en animales con restricción calórica. (25)

Protegía a ratones de sufrir linfomas y aumentaba la vida de estos. (26)

Se ha visto que confiere protección frente a los tratamientos de quimioterapia tóxica, lo que permite dosis más altas y por lo tanto, el tratamiento más eficaz para el cáncer (27,28).

Revisión de restricción calórica y ayuno intermitente (29): disminuye tumores en animales y en líneas celulares tumorales.

Se ha demostrado la prevención de cáncer y la mejora en calidad de vida y supervivencia en monos que han practicado la restricción calórica (30).

También se ha valorado que los efectos epigenéticos de los pacientes con riesgo de glioma podrían ser modulados, para prevenir y tratar el glioma con factores dietéticos entre ellos la mima restricción calórica³¹. Se ha hecho también la propuesta de cómo tratar con restricción calórica otros tumores cerebrales infantiles como el astrocitoma (32).

Se ha estudiado alguno de los mediadores que actuaría gracias a la restricción proteica, como protector del cáncer (33). También se ha revisado por posibles mecanismos metabólicos y bioquímicos que intervenirían en esta acción de la restricción calórica en la prevención del cáncer (34).

Revisa la forma en la que la restricción de calorías podría influir en la prevención de cáncer de mama comparando modelos animales. (35)

Reducir las calorías de forma periódica puede disminuir el riesgo de desarrollar cáncer de mama de manera más efectiva que las dietas de tiempo completo, de acuerdo con los resultados de un estudio realizado por investigadores del Instituto Hormel de la Universidad de Minnesota (Estados Unidos, Estados). Un conjunto de ratones predispuestos a desarrollar tumores de mama fue asignado a diferentes dietas: comer de forma ilimitada, para reducir las calorías en un 25% de manera intermitente, o reducir la ingesta calórica en un 25% de manera permanente. Para los de la dieta intermitente el 9% desarrolló tumores de mama, frente a 35% de los cuales tenían restricciones crónicas y el 71% de los que comía todo lo que deseaban (36).

Uno de los primeros estudios descritos en humanos se realizó con la cura de Breuss (37), ayuno de 40 días contra el cáncer. Este estudio es un ensayo clínico que no utilizó un grupo de control. Los autores descubrieron que, de los ocho pacientes de cáncer que realizaron la cura de Breuss contra el cáncer, en dos desapareció completamente el tumor y en otros dos parcialmente. Un paciente falleció durante el ensayo y otros dos poco después de su finalización, pero estas muertes no tenían relación con el tratamiento, según los autores. Según éstos, los beneficios potenciales de la cura de Breuss contra el cáncer justificaban continuar la investigación. Se han buscado casos para hacer un estudio retrospectivo. (38)

Encontramos descripción de un caso de glioblastoma multiforme tratado con ayuno y dieta cetogénica de 600 calorías con remisión de tamaño en 2 meses y recurrencia a la 10 semana de dejar la dieta (39).

El ayuno de 48 horas ha demostrado ser eficaz en la protección contra la quimioterapia de las células normales en ratones, pero no células cancerosas, y con quimioterapia de dosis alta, la viabilidad y los efectos del ayuno en los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia se desconoce. Aquí se describen 10 casos de pacientes diagnosticados con una variedad de tumores malignos, habiendo ayunado voluntariamente antes de (48-140 horas) y / o después (5-56 horas) la

quimioterapia. Ninguno de estos pacientes, que recibieron una media de 4 ciclos de varios medicamentos de quimioterapia en combinación con el ayuno, informó de efectos secundarios significativos causados por el ayuno en sí que no sea el hambre y el mareo. Los seis pacientes que se sometieron a quimioterapia con o sin ayuno informaron una reducción en la fatiga, debilidad, y los efectos secundarios gastrointestinales durante el ayuno. En aquellos pacientes de cuyo cáncer se pudo evaluar la progresión, el ayuno no impidió la reducción, inducida por la quimioterapia, del volumen del tumor o marcadores tumorales. Los 10 casos aquí presentados sugieren que el ayuno en combinación con quimioterapia es factible, seguro, y tiene el potencial de aliviar los efectos secundarios causados por la quimioterapia. No se trata de establecer guía de práctica para los pacientes sometidos a quimioterapia, pero sí abrir una puerta a la investigación con ensayos clínicos aleatorios que comprueben el efecto del ayuno con resultados clínicos, incluyendo la calidad de vida y el índice terapéutico. (40)

Según la American Cancer Society, la recomendación para los pacientes que reciben quimioterapia es aumentar la ingesta de calorías y proteínas. Sin embargo, en los organismos simples, los ratones y los seres humanos, en ayunas se induce una amplia gama de cambios relacionados con la protección celular, lo cual sería difícil de lograr incluso con un cóctel de potentes medicamentos. Los informes preliminares indican que el ayuno para un máximo de 5 días, seguido por una dieta normal, también puede proteger a los pacientes de quimioterapia, sin causar pérdida de peso crónica. Por el contrario, la restricción a largo plazo de 20 a 40% en el consumo de calorías (restricción en la dieta, DR), cuyos efectos en el cáncer de progresión han sido ampliamente estudiados durante décadas, requiere semanas-meses para ser efectivo y produce la pérdida de peso crónica en roedores y en humanos. Aunque otros estudios pre-clínicos y clínicos son necesarios, el ayuno tiene el potencial de traducirse en intervenciones clínicas efectivas para la protección de los pacientes y la mejora del índice terapéutico. (41)

Nos quedan preguntas.

¿Es hora de programas ayunos cortos a pacientes con cáncer?

¿Cuál sería el tratamiento ideal y la cooperación entre oncólogos y expertos en ayuno terapéutico, qué perfil de pacientes se beneficiaría más, cuál sería la duración óptima del ayuno, cómo se cuidaría la vuelta a la alimentación?

CONCLUSIONES

Esta revisión proporciona una visión de conjunto, las muestras no son tan grandes que permitan generalizar los resultados para aplicarlos a la población general. Es necesario seguir profundizando, realizando, diseñando, planificando y dirigiendo estudios prospectivos buenos para este fin. Esto será posible, llegando a conocer la calidad de nutrientes y una mejor propuesta de la dieta vegetariana o vegana ya sea restrictiva o aplicando ayunos. De todo lo que se ha indicado, se deduce que la dieta que previene el cáncer en la persona sana también puede ser adaptada para el paciente, y no sólo como medida para apoyar mejor la enfermedad, sino como parte de un tratamiento específico.

A continuación se citan las premisas básicas a tener en cuenta en el tratamiento nutricional del paciente oncológico:

- 1) Se sabe que los animales de experimentación a los que se les ha privado de alimento hasta disminuir peso tienen una menor incidencia de tumores y una tasa más lenta de crecimiento de los tumores trasplantados. Es importante realizar estudios más amplios en grupos humanos que practican el ayuno de forma sistemática como una costumbre higiénica que confirmen la eficacia preventiva del cáncer que el ayuno ha demostrado tener en animales
- 2) Se puede proponer una terapéutica nutricional de restricción cuando se intente practicar terapia antitumoral con citostáticos, se tiene menos efectos secundarios y parece que hay mejor respuesta.
- 3) Es preciso diseñar ayunos terapéuticos, de pocos días o de forma intermitente, o dietas restrictivas que sean agradables de llevar por los pacientes, también hace falta mentalizarlos y educarlos para que puedan llevar la dieta así como informarles de los posibles efectos favorables de las mismas. El ayuno y la dieta hipocalórica propuestos, como tratamiento, y como preventivo, siguen siendo plenamente válidos. Hay que aclarar no obstante que la práctica del ayuno no debe significar mantener estados de malnutrición (durante el ayuno se vive de las reservas y en la malnutrición no hay reservas).
- 4) No se puede generalizar, porque cada enfermo puede tener una problemática, a veces grave, como consecuencia de los tratamientos. Se deberá hacer una valoración periódica del estado nutricional de cada enfermo.

Es necesario continuar profundizando, realizando estudios prospectivos bien diseñados, planificados y dirigidos con este fin.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saz Peiró. Dieta vegetariana y cancer. Rev. Natura Medicatrix. n° 30 Verano 1992.
2. Saz Peiró, Pablo. Ayuno y cáncer de mama. Rev Natura Medicatrix. Barcelona 2000. n° 56 pÁg 17-21.
3. Shelton La cura natural del cancer. Editorial Paraninfo. Madrid.1963.
4. Kousmine.Salve su cuerpo. De Vergara .Buenos aires.1994.
5. Couderc, Monique "J'ai vaincu mon cancer", Ed. Belfond, Paris.
6. Brandt, 'La cure de raisin', Editions Dunant, Ginebra 1969.
7. Kritchevsky D. Caloric restriction and cancer. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2001 Feb; 47(1): 13-9.
8. Ramírez García, Elena. La restricción calórica en la dieta y su relación inversa con el envejecimiento y con las enfermedades propias de la edad avanzada. Rev. Natura medicatrix. n° 53. abril 1999, pág. 28-31.
9. Kritchevsky D, Klurfeld DM. Influence of caloric intake on experimental carcinogenesis: a review. Adv Exp Med Biol. 1986;206:55-68.
10. Pariza MW. Calorie restriction, ad libitum feeding, and cancer. Proc Soc Exp Biol Med. 1986 Dec; 183(3): 293-8. Review.
11. Albanes D. Caloric intake, body weight, and cancer: a review. Nutr Cancer. 1987; 9(4): 199-217.
12. Embid, Alfredo. Lo que aun no le han contado sobre el cáncer. De Integral. Barcelona 1984.
13. Keys A, Brozek J, Henschel A, Mickelsen O, Taylor HL. "The biology of human starvation", Minneapolis: University of Minneapolis Press, 1950.
14. Willcox BJ, Yano K, Chen R, Willcox DC, Rodriguez BL, Masaki KH, Donlon T, Tanaka B, Curb JD., How much should we eat? The association between energy intake and mortality in a 36-year follow-up study of Japanese-American men. J Gerontol A Biol Sci Med Sci., 2004 Aug; 59(8): 789-95.
15. Andersen LB, Schnohr P, Schroll M, Hein HO, All-cause mortality associated with physical activity during leisure time, work, sports, and cycling to work, Arch Intern Med. 2000 Jun 12; 160(11): 1621-8.
16. Villareal DT, Fontana L, Weiss EP, Racette SB, Steger-May K, Schechtman KB, Klein S, Holloszy JO., Bone mineral density response to caloric restriction-induced weight loss or exercise-induced weight loss: a randomized controlled trial, Arch Intern Med. 2006 Dec 11-25; 166(22): 2502-10.

17. Nicklas BJ, Wang X, You T, Lyles MF, Demons J, Easter L, Berry MJ, Lenchik L, Carr JJ, Effect of exercise intensity on abdominal fat loss during calorie restriction in overweight and obese postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2009 Feb 11. PMID: 19211823.

18. Mattson, et al. "Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003 May 13; 100(10): 6216-6220.

19. Maurice y Shills. *Nutrición y neoplasia*. Del libro *Nutrición en la Salud y la enfermedad*. De Salvat. 1987.

20. Hursting SD, Smith SM, Lashinger LM, Harvey AE, Perkins SN. Calories and carcinogenesis: lessons learned from 30 years of calorie restriction research. *Carcinogenesis*. 2010 Jan; 31(1): 83-9.

21. Malta, M; Schirievier, G. Natural defense systems of fasting rats against tumor cells. *Rev. Nutr. Cancer*. 1989.12: 2.127-137.

22. Hursting SD, Perkins SN, Phang JM, Barrett JC Diet and cancer prevention studies in p 53-deficient mice. *J Nutr.* 2001 Nov; 131 (11 Suppl): 3092S-4S.

23. Siegel I, Liu TL, Nepomuceno N, Gleicher N Effects of short-term dietary restriction on survival of mammary ascites tumor-bearing rats. *Cancer Invest.* 1988; 6(6): 677-80.

24. Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Martin-Montalvo A, Pistoia V, Wei M, Hwang S, Merlino A, Emionite L, de Cabo R, Longo VD. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med.* 2012 Mar 7; 4(124): 124ra27. Epub 2012 Feb 8.

25. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, Allison DB, Cruzen C, Simmons HA, Kennitz JW, Weindruch R Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science.* 2009 Jul 10; 325(5937): 201-4.

26. Descamps O, Riondel J, Ducros V, Rousset AM. Mitochondrial production of reactive oxygen species and incidence of age-associated lymphoma in OF1 mice: effect of alternate-day fasting. *Mech Ageing Dev.* 2005 Nov; 126(11): 1185-91.

27. Johnson JB, Laub DR, John S. The effect on health of alternate day calorie restriction: eating less and more than needed on alternate days prolongs life. *Med Hypotheses* 2006; 67(2): 209-11. doi: 10.1016/j.mehy.2006.01.030 PMID 16529878.

28. Johnson JB, John S, Laub DR. Pretreatment with alternate day modified fast will permit higher dose and

frequency of cancer chemotherapy and better cure rates. *Med Hypotheses.* 2009 Apr; 72(4): 381-2.

29. Varady KA, Hellerstein MK. Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jul; 86(1): 7-13. Review.

30. Omodei D, Fontana L. Calorie restriction and prevention of age-associated chronic disease. *FEBS Lett.* 2011 Jun 6; 585(11).

31. Kyritsis AP, Bondy ML, Levin VA. Modulation of glioma risk and progression by dietary nutrients and anti-inflammatory agents. *Nutr Cancer.* 2011; 63(2): 174-84. Review.

32. Seyfried BT, Kiebish M, Marsh J, Mukherjee P Targeting energy metabolism in brain cancer through calorie restriction and the ketogenic diet. *J Cancer Res Ther.* 2009 Sep; 5 Suppl 1: S7-15.

33. Martin-Montalvo A, Villalba JM, Navas P, de Cabo R. NRF2, cancer and calorie restriction. *Oncogene.* 2011 Feb 3; 30(5): 505-20.

34. Longo VD, Fontana L. Calorie restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci.* 2010 Feb; 31(2): 89-98.

35. Cleary MP, Grossmann ME. The manner in which calories are restricted impacts mammary tumor cancer prevention. *J Carcinog.* 2011; 10: 21. Epub 2011 Sep 21.

36. Rogozina OP, Bonorden MJ, Seppanen CN, Grande JP, Cleary MP Effect of chronic and intermittent calorie restriction on serum adiponectin and leptin and mammary tumorigenesis. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011 Apr; 4(4): 568-81.

37. [The Breuss' method for total cancer cure]. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1987 Oct 13; 76(42): 1165-6.

38. Mit der Breuss Kur..., <http://www.breuss-kur.de>, and Keine Operation. Keine Chemo. <http://www.krebswehngern.de>, (accessed on 2009 November 16). 2009.

39. Zuccoli G, Marcello N, Pisanello A, Servadei F, Vaccaro S, Mukherjee P, Seyfried TN. Metabolic management of glioblastoma multiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: Case Report. *Nutr Metab (Lond).* 2010 Apr 22; 7: 33.

40. Fernando M. Safdie,^{1,6} Tanya Dorff,^{2,3,6} David Quinn,^{2,3} Luigi Fontana,⁴ Min Wei,¹ Changan Lee,¹ Pinchas Cohen,⁵ and Valter L. Longo¹ Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Aging (Albany NY).* 2009 December; 1(12): 988-1007.

41. Lee C, Longo VD. Fasting vs dietary restriction in cellular protection and cancer treatment: from model organisms to patients. *Oncogene.* 2011 Jul 28; 30(30): 3305-16.

Author and Year	Title	Type of study	Subjects	Methods	Description	Results
Willcox BJ et al. 2004	How much should we eat? The association between energy intake and mortality in a 36-year follow-up study of Japanese-American men.	Estudio prospectivo de 36 años	1.915 no fumadores sanos, con edades entre 45-68 años al inicio del estudio.	Se registró la dieta de veinticuatro horas. Las medidas fueron la mortalidad por todas las causas	Los hombres que consumían un 15% por debajo de la media del grupo se encontraban en el menor riesgo de mortalidad por cualquier causa	
Andersen LB et al 2000	All-cause mortality associated with physical activity during leisure time, work, sports, and cycling to work.	Estudio prospectivo de 14,5 años	13.375 mujeres y 17265 hombres, de 20 a 93 años de edad	Se evaluó la actividad física mediante el auto-informe, y el estado de salud, incluyendo la presión arterial, nivel de colesterol total, triglicéridos, índice de masa corporal, tabaquismo y nivel de estudios. Las medidas fueron mortalidad por cualquier causa.	Las personas moderadamente y altamente activo, y los participantes de deportes experimentado tenían sólo la mitad de la mortalidad de los no participantes. Ir en bicicleta a trabajar disminuía el riesgo de mortalidad en aproximadamente un 40% después del ajuste multivariado, incluyendo actividades físicas de ocio.	
Villareal DT et al 2006	Bone mineral density response to caloric restriction-induced weight loss or exercise-induced weight loss: a randomized controlled trial.	Ensayo clínico aleatorizado	Cuarenta y ocho adultos (30 mujeres, 18 hombres, con una media \pm SD edad, 57 ± 3 años y medio \pm SD índice de masa corporal, 27 ± 2 kg/m ²)	Cambio en la cadera y la columna vertebral de la densidad mineral ósea (DMO) y los marcadores óseos y las hormonas.	El grupo de restricción calórica (RC) tuvo una disminución de la DMO de la columna ($-2.2\% \pm 1.3\%$, $p = 0.009$). A pesar de la pérdida de peso, el grupo de ejercicio (EX) no demostró una disminución de la DMO. Cambios de peso corporal se correlacionaron con cambios en la DMO en el grupo RC ($r = 0.61$, $p = 0.007$), pero no en el grupo de EX. Aumento del recambio óseo en ambos grupos CR y EX.	
Nicklas BJ et al 2009	Effect of exercise intensity on abdominal fat loss during caloric restriction in overweight and obese postmenopausal women	Ensayo clínico aleatorizado	112 mujeres posmenopáusicas con sobrepeso y obesidad con índice de masa corporal (en kg / m (2)): 25-40; y circunferencia de la cintura 88 cm.	Se realizaron tres tipos intervenciones de déficit de energía: la restricción calórica (RC), RC más ejercicio aeróbico intensidad moderada de (RC+M), o RC, más ejercicio de intensidad vigorosa (RC+V).	El consumo máximo de oxígeno (O ₂ max) aumentó más en el grupo CR+V que en cualquiera de los otros grupos (P <0.05). El grupo RC perdió más masa magra los grupos de ejercicio (p <0.05). Los cambios en la grasa visceral fueron inversamente proporcionales a los aumentos de O ₂ max (p <0.01). Los cambios en los lípidos, glucosa en ayunas o insulina, la glucosa de 2 horas y la insulina en las áreas de la prueba de tolerancia a la glucosa fueron similares entre los grupos de tratamiento.	
Sadlie FM et al 2009	Fasting and cancer treatment in humans	Una serie de casos.	10 casos diagnosticados con una variedad de tumores malignos	Ayunas antes de (48-140 horas) y / o siguiente (5-56 horas) quimioterapia	Los 10 casos presentados aquí sugieren que el ayuno en combinación con quimioterapia es factible, seguro, y tiene el potencial para mejorar los efectos secundarios causados por la quimioterapia	
Breus 1987	The Breuss method for total cancer cure	Una serie de casos	8 paciente sometidos a un ayuno de 40 días	Pacientes con distintos cánceres sometidos ayuno 40 días	8 pacientes de, en 2 desapareció completamente el tumor y en otros 2 parcialmente. Un paciente falleció durante el ensayo y otros dos poco después del tratamiento no relacionados	
Keine Operation 2009		Estudio retrospectivo			Es un estudio retrospectivo recopilando datos de personas que dicen haber hecho ayuno de Braus	
Zuccoli G. 2010	Metabolic management of glioblastoma multiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet	Un caso			Remisión de un caso que remite con dieta cetogénica que tuvo recidiva al volver a comer ab libitum	

Table 1: Human experimentation.

Author and Year	Title	Type of study	Subjects	Methods	Description	Results
Mattson RM et al 2003	Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake.	Reporte	Ratones C57BL6	Ayuno intermitente, la ingesta de alimentos en general no se reduce y su peso corporal se mantiene	El ayuno intermitente tiene efectos beneficiosos sobre la regulación de la glucosa y resistencia a la lesión neuronal en estos ratones.	
Maller M et al 1989	Natural defense systems of fasting rats against tumor cells.	Estudio experimental	Ratones	Las células YAC-1, P815, y las células WEHI-164 con liberación de cromo	El ayuno no obstaculizó la acción de las células citotóxicas	
Hursting SD et al 2001	Diet and cancer prevention studies in p53-deficient mice.	Reporte	Ratones	Intervenciones dietéticas y quimiopreventivo para compensar el aumento de la susceptibilidad de la proteína p53/- en ratones	La restricción calórica (CR, el 60% de la ingesta del grupo de control de energía de los hidratos de carbono) disminuyó el desarrollo espontáneo del tumor (en su mayoría linfomas) aproximadamente el 75%	
Siegel I et al 1988	Effects of short-term dietary restriction on survival of mammary ascites tumor-bearing rats.	Estudio experimental	24 ratas, de 3-4 meses de edad, libres de tumor fueron inoculados intraperitonealmente con 15 millones Mat 13762 de células tumorales productoras de ascitis	La dieta consistió en la alimentación a voluntad en días alternos, seguido por el ayuno en días alternos	Dieciséis de los 24 (66,7%) con la dieta restringida con tumores anfitriones y 5/24 (20,8%) sin restricciones de dieta con tumores anfitriones sobrevivieron a los 9 días después de la inoculación del tumor (p menor que 0,005). Doce de los 24 (50%) con dieta restringida en los hosts portadores de tumores, y 3 de 24 (12,5%) sin restricciones de dieta anfitriones portadores del tumor, sobrevivieron a los 10 días después de la inoculación del tumor (menos de 0,025 p). Así, la supervivencia de ratas portadoras de tumor se ha mejorado por corto plazo restricciones dietéticas relativamente suaves.	
Lee C 20012	Fasting Cycles Retard Growth of Tumors and Sensitize a Range of Cancer Cell Types to Chemotherapy	Estudio experimental		Ayuno a células sensibilizadas de levadura (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) que expresan el oncogén-como RAS2 val19 al estrés oxidativo	Los ciclos de ayuno podrían reemplazar potencialmente o aumentar la eficacia de ciertos fármacos de quimioterapia tóxicos en el tratamiento de diversos cánceres.	
Colman RJ 2009	Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys.	Prospectivo	Estudio longitudinal de seguimiento de 20 años en primates	Seguimiento de monos rhesus con restricción calórica grupo control.	La incidencia de la neoplasia se redujo en un 50% en los animales sometidos a RC en comparación a que en los controles. Se encontró adenocarcinoma gastrointestinal en 7 de los 8 casos control y en 2 de los 4 cánceres en animales con restricción calórica.	
Descamps O et al 2005	Mitochondrial production of reactive oxygen species and incidence of age-associated lymphoma in CF1 mice: effect of alternate-day fasting.	Estudio experimental	Ratones	Se midió la eficacia del ayuno alterno en la producción mitocondrial de radicales libres y la incidencia en un tipo específico de cáncer (linfoma) en ratones de edad avanzada	El ayuno alterno podría ejercer un efecto antioxidante beneficioso y una modulación del estrés oxidativo asociado al envejecimiento	
Johnson JB et al 2006	The effect on health of alternate day calorie restriction: eating less and more than needed on alternate days prolongs life.	Estudio experimental	Ratones	Restricción calórica alternando un día y otro comer libremente.	Se han observado beneficios para la salud a partir de tan sólo dos semanas, en la resistencia a la insulina, el asma, las alergias estacionales, las enfermedades infecciosas de origen viral, bacteriano y micótico (URI vírica, amigdalitis bacteriana recurrente, sinusitis crónica, la enfermedad periodontal), trastorno autoinmune (reumatoide artritis), artrosis, síncope debido a las lesiones del SNC (síndrome de Tourette, de Meniere) y arritmias cardíacas (CVP, la fibrilación auricular).	

Author and Year	Title	Type of study	Subjects	Methods	Description	Results
Rogozina OP 2011	Effect of chronic and intermittent calorie restriction on serum adiponectin and leptin and mammary tumorigenesis.	Experimental study	Ratones hembra de 10 semanas de edad	MMTV-TGF- α fueron asignados a ad libitum (AL; AIN-93M dieta), ICR (de 3 semanas el 50% de restricción calórica, la AIN-93M-mod dieta, 2 x proteínas, grasas, vitaminas. Los ratones fueron sacrificados a los 79 (fin de restricción) o 82 (final de realimentación) semanas de edad. El suero se obtuvo en los ciclos 1, 3, 5, 8, 11, y el terminal. Incidencia de tumores mamarios fue de 71,0%, 35,4% y 9,1% para AL, ICR y ratones ICR, respectivamente.	La reducción de la relación de niveles séricos de leptina y adiponectina elevada. leptina se asocia con el efecto protector de la restricción calórica intermitente.	

Tabla 1: Animal and cellular experimentation.

Author and Year	Title	Type of study	Subjects	Methods	Description	Results
Ramirez 1999	La restricción calórica en la dieta y su relación inversa con el envejecimiento y con las enfermedades propias de la edad avanzada	Revisión	Humanos y animales		La restricción calórica ayuda y mejora enfermedades del envejecimiento entre ellas el cáncer	
Kritchevsky D 1986	Caloric restriction and cancer.	Revisión	Humanos y animales		La restricción de energía mejora la reparación del ADN y el daño oxidativo al ADN moderados. La restricción de energía reduce la expresión de oncogenes	
Kritchevsky D 1986	Influence of caloric intake on experimental carcinogenesis.	Revisión	Humanos y animales		El mecanismo por el cual la restricción calórica ejerce sus efectos de inhibición del tumor está todavía por dilucidar.	
Paiz 1986	Calorie restriction, ad libitum feeding, and cancer.	Revisión	Humanos y animales		Revisa y propone nuevos mecanismos	
Albanes D 1987	Caloric intake, body weight, and cancer: a review.	Revisión	Humanos y animales		Sugiere que la reducción de la ingesta calórica y el peso corporal en relación puede conducir a una disminución considerable del riesgo de cáncer en los seres humanos.	
Johnson JB 2009	Pretreatment with alternate day modified fast will permit higher dose and frequency of cancer chemotherapy and better cure rates.	Revisión	Animales	Proponen que un tratamiento previo de 2,3 semanas, con el día de ayuno modificado	Se observan mejoraría los resultados de la quimioterapia en cáncer, disminución de la morbilidad y el aumento de las tasas de curación.	
Varady KA et al 2007	Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials.	Revisión	Humanos y animales		Las pruebas realizadas en humanos sugieren mayores concentraciones de colesterol-HDL y menores concentraciones de triglicéridos. Los resultados obtenidos en animales sugieren que el ayuno pueden modular varios factores de riesgo	

Author and Year	Title	Type of study	Subjects	Methods	Description	Results
Omodei D et al 2011	Calorie restriction and prevention of age-associated chronic disease.	Revisión	Animales			La morbilidad y mortalidad por cáncer han disminuido en los monos de CR, y los datos obtenidos a partir de individuos que practican a largo plazo CR muestran una reducción de los factores metabólicos y hormonales asociados con mayor riesgo de cáncer.
Kyrtsis AP et al 2011	Modulation of glioma risk and progression by dietary nutrients and antiinflammatory agents.	Revisión	Humanos			Restricción de metionina y la adopción de dietas bajas en calorías o cetogénica puede tomar ventaja de los gliomas y los requisitos normales de las células gliales de los diferenciadores de la glucosa, la metionina, y de cuerpos cetónicos y puede, por tanto, ser eficaz en el marco de las estrategias de prevención o el tratamiento de los gliomas.
Seyfried BT et al 2009	Targeting energy metabolism in brain cancer through calorie restriction and the ketogenic diet	Revisión	Humanos			El ayuno visto desde los principios de la biología evolutiva y la teoría del control metabólico.
Martin-Montalvo A et al 2011	NRF2, cancer and calorie restriction.	Revisión	NF-E2 Factor	Investigación relacionada con la NRF2 actividad en el desarrollo del cáncer		La protección contra el cáncer más baja observada en los ratones KO NRF2 en la restricción calórica (RC) sugiere que la mayoría de los efectos beneficiosos de la RC en el proceso de carcinogénesis son probablemente mediado por NRF2
Longo VD et al 2010	Calorie restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms.	Revisión	Rosedores y Monos			La restricción calórica (RC), sin la malnutrición, ha demostrado ser ampliamente eficaz en la prevención del cáncer en cepas de laboratorio de los roedores, también reduce la incidencia de cáncer en un 50% en monos
Lee C et al 2011	Fasting vs dietary restriction in cellular protection and cancer treatment: from model organisms to patients.	Revisión	Humanos			El ayuno tiene el potencial de traducirse en intervenciones clínicas efectivas para la protección de los pacientes y la mejora del índice terapéutico
Cleary MP, 2011	The manner in which calories are restricted impacts mammary tumor cancer prevention.	Revisión	Humanos			Tratar la obesidad puede prevenir el cáncer

Table III: Reviews