

# **Ayuno y quimioterapia, juntos contra el cáncer de mama**



**Palomino Pérez Magally Jazmín<sup>1</sup>**

**Pacheco Serrano Oscar Fernando<sup>1</sup>**

**Durán Castillo Cosette<sup>1</sup>**

**Luna Muñoz María Fernanda<sup>1</sup>**

**Dra. Ibarra Reynoso Lorena del Rocío<sup>2</sup>**

**Dra. Ruiz Noa Yeniley<sup>2</sup>**

**<sup>1</sup>Departamento de Medicina y Nutrición, División  
de Ciencias de la Salud, Campus León, Universidad  
de Guanajuato**

**<sup>2</sup>Departamento de Ciencias Médicas, División de Ciencias  
de la Salud, Campus León, Universidad de Guanajuato**

## Resumen

El ayuno se ha estudiado en combinación a la quimioterapia para el tratamiento del cáncer, ya que se ha demostrado su efecto terapéutico, y reducción de la toxicidad y eventos adversos. A lo largo de este artículo, abordamos este tema para comprender los efectos del ayuno y la dieta que imita el ayuno en pacientes con cáncer de mama. A pesar de tener una gran variedad de opciones terapéuticas contra el cáncer, en muchos casos no se logra una remisión completa. Se ha demostrado que períodos de restricción calórica, mediante ayuno o ciertas dietas, tienen un impacto positivo en la calidad de vida del paciente, ya que las células malignas están más sensibilizadas al tratamiento y se reducen los efectos adversos.

## Summary

**Fasting** has been studied as a safe non-pharmacological option to improve the acceptance of chemotherapy, because it could boost its therapeutic effect, reduce its toxicity and adverse events. Throughout this article, we approach this to understand the effects of fasting and fasting mimicking-diet in breast cancer patients. Despite having a variety of therapeutic options for cancer, in many cases, a complete remission is not achieved. It has been shown that periods of caloric restriction have a positive impact in the patient's quality of life as malignant cells are more sensitized to the cancer treatment and adverse effects are reduced.

**Palabras clave:** ayuno; cáncer; mama; quimioterapia.

**Key words:** fasting; cancer, breast, chemotherapy

## Actualidad del cáncer

Aproximadamente en el año 3000 a.C, en el papiro de Edwin Smith, se hacía la primera descripción de una enfermedad

grave, para la que no había tratamiento. Casi 5000 años después, el cáncer sigue afectando a millones de mujeres cada año y, desgraciadamente, formando parte de las principales causas de muerte a nivel mundial, aunque se ha visto una clara reducción de la mortalidad en los últimos 30 años. Ahora contamos con diferentes opciones de tratamiento, desde la quimioterapia, la cirugía, hasta los modernos anticuerpos monoclonales. Se han desarrollado programas especializados para su detección temprana, que nos permiten observarlos incluso antes de que se puedan palpar: por ejemplo, contamos con la mastografía, el ultrasonido, la tomografía computarizada y la resonancia magnética. También se utilizan tecnologías de análisis genético para lograr una mejor clasificación de los subtipos de cáncer, con lo cual se logra una mejor selección del tratamiento para los pacientes.

El cáncer, como sabemos, es una enfermedad con una alta tasa de mortalidad y morbilidad, causando daños a corto y largo plazo que afectan la calidad de vida de los pacientes y su familia. Esto es resultado de los altos costos del tratamiento y los diversos efectos adversos de los mismos. En consecuencia, la comunidad científica se ha dado a la tarea de buscar opciones no farmacológicas y menos invasivas. Una de estas opciones se ha enfocado a la alimentación de los pacientes. Sabemos que la dieta influye en la salud de las personas, por lo que, recientemente, numerosas investigaciones se han centrado en cómo la dieta puede afectar el metabolismo de un paciente con cáncer, y cómo un cambio en la frecuencia de los alimentos (ayuno), puede disminuir los efectos secundarios de la quimioterapia. El ayuno no es algo nuevo en nuestra sociedad, es una práctica antigua que ha acompañado al humano durante toda su

historia, por ejemplo, en actividades religiosas. El presente artículo expone una nueva estrategia de intervención dietética, usada en conjunto con la quimioterapia en cáncer de mama, para modificar positivamente el curso de la enfermedad. La restricción calórica o ayuno, ha demostrado ser efectiva para la reducción de los efectos secundarios de la quimioterapia y, además, potenciar el efecto terapéutico de la misma.

### **¿Qué es el cáncer de mama?**

El cáncer de mama es una enfermedad en donde las células se multiplican sin control en la zona de las mamas. Este cáncer ocupa el tercer lugar a nivel mundial. Se estima que una de cada ocho mujeres lo desarrollará durante su vida, llegando a ser la primera causa de muerte entre las mujeres de 35 a 54 años (Harbeck & Gnant, 2017). En los últimos años se ha visto un gran progreso en el tratamiento y diagnóstico para este tipo de cáncer que puede ser curable en cuando se detecta en estadios tempranos.

En la mayoría de los casos, su aparición es esporádica, lo cual dificulta el diagnóstico y prevención. Diversos factores de riesgo están relacionados con su incidencia, como la menstruación temprana (antes de los 12 años), menopausia después de los 55 años, un estilo de vida sedentario, obesidad, envejecimiento, antecedentes familiares de cáncer y terapias hormonales. (Merino Bonilla y cols., 2017)

Actualmente el tratamiento cuenta con diversas opciones, como la cirugía, donde el objetivo es extraer el tumor o los tejidos afectados, tratando de conservar la mayor cantidad de tejido mamario posible. Otra opción es la radioterapia, la cual ataca las células tumorales a través de rayos y partículas de alta energía, causando daño

en su material genético lo que enlentece su crecimiento, evita su multiplicación y finalmente causa su muerte. La inmunoterapia es otra de las opciones disponibles, donde se utilizan anticuerpos monoclonales, similares a los anticuerpos creados por nuestro cuerpo, que sirven para marcar las células tumorales y que nuestro cuerpo las ataque y elimine. La hormonoterapia es otra opción que consiste en administrar hormonas que disminuyen o impiden el crecimiento de los tumores que son sensibles a ellas. Finalmente, la quimioterapia consiste en la administración de fármacos, entre los cuales, están las antraciclinas y los taxanos.

Pero ¿cómo funcionan? Bueno, las antraciclinas actúan alterando el ADN de la célula tumoral, y los taxanos impiden el crecimiento celular y la posterior división celular. La quimioterapia es efectiva, pero con diversos efectos adversos que generan una considerable afectación a la calidad de vida de los pacientes. La toxicidad de la quimioterapia se manifiesta en la médula ósea, piel, folículos pilosos, órganos sexuales, glándulas salivales, entre otros; causando signos y síntomas como náusea, vómito, diarrea, ganancia de peso, pérdida de masa muscular, pérdida del apetito, puede afectar la movilidad, el sueño, estado de ánimo y la autoestima de los pacientes. Los investigadores han enfocado sus esfuerzos en encontrar agentes quimioterapéuticos más eficientes, más selectivos y menos tóxicos. Una propuesta para reducir la toxicidad de los agentes e incluso potenciar su efecto, es la modificación de la dieta, con el ayuno a corto plazo o la dieta que imita el ayuno.

### **¿Cuál es la relación entre el cáncer y la dieta?**

La investigación sobre la relación entre la

nutrición y las enfermedades ha aumentado en los últimos años con el fin de crear directrices mundiales para tratamiento o inclusive prevención de enfermedades crónicas, como el cáncer. Se ha demostrado que existen varios tipos de cáncer que son influenciados por la alimentación, como el cáncer de colon, recto, próstata, boca, estómago, hígado, páncreas, útero, y sí, el cáncer de mama. De acuerdo con la OMS (Organización Mundial de la Salud), ¡hasta el 30% de los cánceres podrían estar ligados a factores dietéticos! (Lelièvre y Weaver, 2013).

Recientemente, los científicos han enfocado sus esfuerzos en describir el papel que desempeña la dieta en el control de mecanismos de expresión de ciertos genes en la célula (mecanismos epigenéticos). Por ejemplo, se ha demostrado que el consumo excesivo de carbohidratos, grasa saturada y carne roja procesada, son factores de riesgo para cáncer de mama, ya que aumentan los niveles de estrógenos, hormonas sexuales que intervienen en el funcionamiento del sistema reproductivo. Además, malos hábitos alimenticios causan obesidad, un factor de mal pronóstico en cáncer de mama (Lelièvre y Weaver, 2013).

Ciertas sustancias químicas en los alimentos pueden influenciar los mecanismos epigenéticos reduciendo la inflamación al inhibir la expresión de citocinas (proteínas proinflamatorias) presentes en tumores; o pueden regular la producción de estrógenos y la proliferación de las células cancerosas. Por ejemplo, los folatos, presentes en algunos alimentos, tienen un papel importante en mantener la estabilidad del material genético ya que está relacionado con la síntesis de ADN y su reparación. Compuestos como la genisteína

(encontrada en la soja), polifenoles (en frutas como moras, fresas o cítricos) y el resveratrol (en uvas) también ayudan a regular el crecimiento y división celular y con ello el desarrollo tumoral (De Cicco y cols., 2019).

### **Ayuno y cáncer**

El ayuno ha tomado importancia recientemente dentro de la comunidad científica, debido a que ha demostrado tener resultados positivos en la prevención y tratamiento. Después de amplias investigaciones y de la comprensión de la estrecha relación que existe entre la dieta y la historia natural del cáncer, se descubrieron los beneficios del ayuno, en pacientes con cáncer, especialmente en aquellas con cáncer de mama (Horne y cols., 2018). Algunas dietas de restricción calórica o de ayuno, han demostrado que protegen contra los efectos tóxicos de los agentes quimioterapéuticos. Adicionalmente, este cambio en la dieta ayuda a sensibilizar a las células cancerígenas a la quimioterapia, potenciando así su efecto farmacológico.

### **¿Cómo puede este cambio en la dieta impactar tanto en el tratamiento?**

En células sanas, el ayuno o la privación completa de nutrientes por cortos periodos inhibe las proteínas como el factor de crecimiento insulínico tipo-1 (IGF-1) y la fosfoinositol 3-quinasa (P13K). Estas proteínas son importantes para el crecimiento y proliferación de las células, por lo que el ayuno resulta en una interrupción temporal del crecimiento celular. El propósito es obligar a la célula a “invertir” la poca energía disponible en procesos más importantes que el crecimiento celular, como lo es el mantenimiento y reparación del material genético (Raffaghello y cols., 2008). Esto resulta en una protección para que la célula se repare y sea más resistente a

daños externos, como a los efectos tóxicos de la quimioterapia. ¿Entonces las células cancerígenas son más resistentes también? No. Las células tumorales no pueden activar este mecanismo protector debido a que, de acuerdo con la patogénesis del cáncer, tienen los mecanismos de crecimiento celular alterados previamente por mutaciones o daños en el material genético. En resumen, las células cancerosas tienen una incapacidad para adaptarse a las condiciones de ayuno. A este proceso se le ha llamado resistencia diferencial al estrés (DSR) (De Groot y cols., 2019) (Figura 1). Así, durante el ayuno las células sanas están protegidas de manera temporal y se reducen los efectos tóxicos a largo plazo de la quimioterapia como fatiga, debilidad, síntomas gastrointestinales, entre otros, sin reducir la eficacia del tratamiento. Esto se ha evidenciado al observar una reducción en los niveles de toxicidad en las células sanguíneas como eritrocitos y leucocitos (O'Flanagan y cols., 2017).

Por otra parte, las células cancerosas demandan de una gran cantidad de nutrientes para continuar con su proceso de crecimiento acelerado y descontrolado, por lo que se ven más afectadas en condiciones de ayuno que una célula normal. Es decir, las células cancerosas sufren más en un ambiente con escasez de nutrientes. A esto se le ha llamado sensibilización diferencial al estrés (DSS) (Figura 1). En consecuencia, se ha observado que la administración de quimioterapia en conjunto con ayuno potencia el efecto de esta, ya que las células cancerígenas están debilitadas (De Groot y cols., 2019) (O'Flanagan y cols., 2017).

Otro mecanismo por el cual se cree el ayuno potencia el efecto de la quimioterapia es que, durante el ayuno, el cuerpo humano sufre un cambio en su metabolismo, de la

obtención de energía a partir de glucosa a la utilización de grasas, obteniendo cuerpos cetónicos como productos de desecho de este proceso. Se ha propuesto que estos cuerpos cetónicos pueden causar daño y reducir el tamaño tumoral y promover la diferenciación celular. El ayuno con dieta cetogénica, es decir, alta en grasas y baja en carbohidratos, se ha propuesto para reducir los niveles de glucosa en sangre e inducir este mecanismo. Las células sanas tienen la capacidad de adaptarse y funcionar, mientras que una célula cancerígena no (Plotti y cols., 2020).

Aunque estos resultados parecen ser prometedores, aún deben evaluarse los tiempos de tolerancia al ayuno, los efectos de la restricción de alimento a largo plazo y la pérdida de peso potencial derivada de esta estrategia. Hasta ahora, se han encontrado que ayunos de hasta 60 horas son seguros y efectivos para reducir los efectos secundarios y mejorar la calidad de vida de las pacientes siempre y cuando sean recomendados por especialistas para cada caso específico (Bauersfeld y cols., 2018).

### **¿Qué es la dieta que imita al ayuno?**

Para algunas pacientes realizar un régimen de ayuno estricto puede resultar difícil. Una opción disponible y accesible, es la dieta que imita el ayuno (FMD) (Figura 1). Este es un tipo de dieta, que se lleva a cabo de manera periódica, de corta duración y se basa en la restricción del 30 al 50% del consumo de calorías habitual (Brandhorst, 2021). Consiste en un bajo consumo de calorías, azúcares y proteínas, pero alta en grasas no saturadas. Es menos restrictiva que el ayuno y provee de los macronutrientes necesarios para que el organismo funcione y active los mecanismos de sensibilización y resistencia diferencial al estrés.

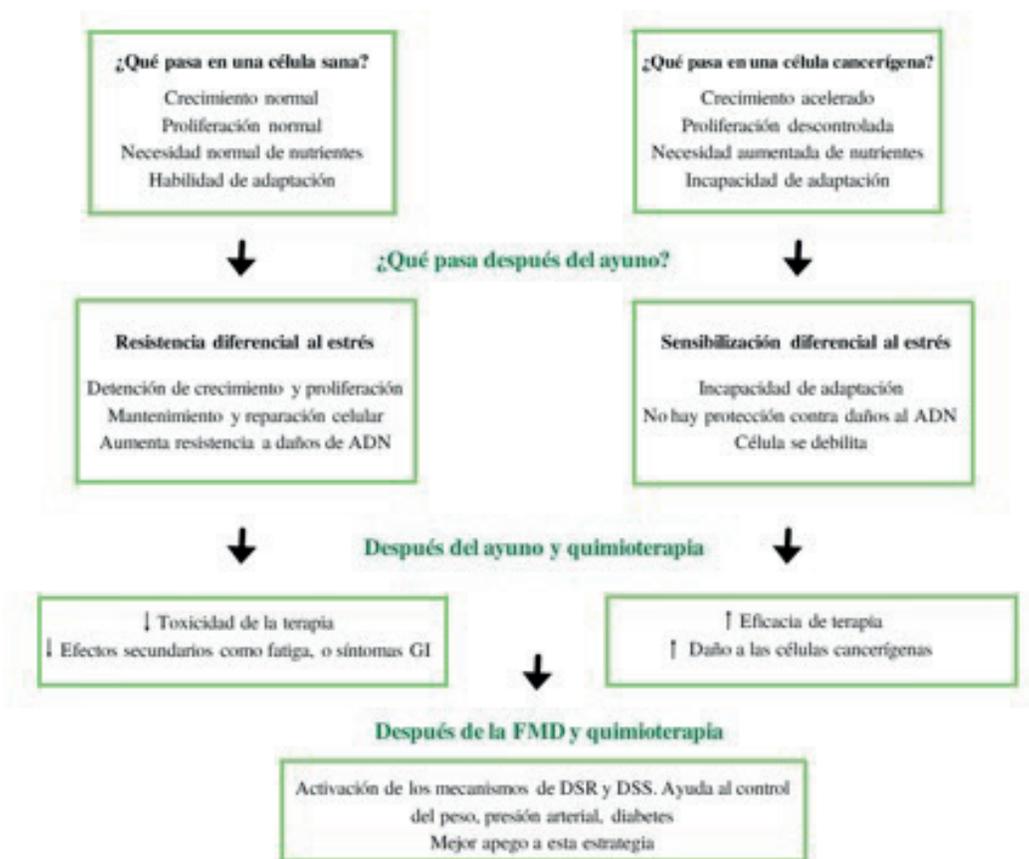


Figura 1: Mecanismos de acción del ayuno y la dieta que imita al ayuno en células sanas y células tumorales, en relación con la quimioterapia.

ADN: ácido desoxirribonucleico, GI: gastrointestinales, DSR: resistencia diferencial al estrés,

DSS: sensibilización diferencial al estrés, FMD: dieta que imita al ayuno.

La duración recomendada es de cinco días consecutivos al mes, dentro del periodo de la administración de la quimioterapia. Existen diversos regímenes dietarios, sin embargo, la mayoría coincide en la realización de una dieta basada en plantas, permitiendo el consumo de sopa de vegetales, té, bebidas y barras energéticas. En investigaciones recientes se ha concluido que este tipo de dieta es segura y benéfica. Entre los beneficios están la reducción del peso corporal, de la presión sistólica, de factores que promueven el envejecimiento, la diabetes, daño cardiovascular y reducción de niveles de IGF-1, que tiene

una estrecha relación con el crecimiento de las células malignas (de Groot y cols., 2020). Es importante recalcar que la FMD es una estrategia que aún se encuentra en investigación y no ha sido aprobada por la FDA, sin embargo, ha mostrado que este régimen alimenticio puede jugar un papel importante como tratamiento no farmacológico para el cáncer en conjunto con la quimioterapia.

### Conclusión

Todavía hay un largo camino por recorrer para lograr implementar estas nuevas intervenciones como parte de los protocolos

Autor	Año	Tipo de ayuno	Resultados
Safdie Fernando M, et al	2009	Ayuno estricto de 48 a 140 horas antes y 5-56 horas después de quimioterapia	Ayuno factible, seguro, redujo gravedad de efectos secundarios.
Stefanie de Groot, et al	2015	Ayuno estricto 24 horas antes y 24 horas después de quimioterapia en cáncer de mama	Ayuno bien tolerado, se observó disminución de la toxicidad en la sangre y en el ADN de células sanas.
Brandhorst, et al	2015	FMD durante 5 días al mes por los 3 meses	Se observó reducción en los niveles de glucosa en ayuno y del peso corporal. Dieta segura en humanos.
Wei, et al	2017	FMD durante 5 días por 3 meses	Dieta factible, redujo peso corporal, IMC y se observaron mejores resultados en pacientes con enfermedad crónica como cáncer.
De Groot, et al	2020	FMD por 4 días, iniciando 3 días antes de la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama	Se observaron cambios a nivel celular y tumoral que potenciaron la respuesta terapéutica a la quimioterapia. Se concluyó que el ayuno es seguro y efectivo.

de tratamiento con quimioterapia en mujeres con cáncer de mama. Actualmente hay varios estudios en progreso (Tabla 1) que se van sumando a la evidencia de que esta estrategia es segura, eficaz, accesible y con un gran potencial para modificar la historia natural del cáncer de mama. El entendimiento de los efectos metabólicos de la restricción calórica nos ayudará a la comprensión de patologías más allá del cáncer de mama, con el propósito de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Tabla 1: Estudios recientes sobre el ayuno y la dieta que imita al ayuno en relación con la quimioterapia. ADN: ácido desoxirribonucleico, FMD: dieta que imita al ayuno, IMC: índice de masa corporal, Et al: y colaboradores.

### Bibliografía

Bauersfeld, S. P., Kessler, C. S., Wischnewsky, M., Jaensch, A., Steckhan, N., Stange, R., Kunz, B., Brückner, B., Sehoul, J., & Michalsen, A., The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: A randomized cross-over pilot study. *BMC Cancer*, 18[1], pp.1–10, 2018. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4353-2>

Brandhorst, S. Fasting and fasting-mimicking diets for chemotherapy augmentation.

*GeroScience*, 43[3], pp.1201–1216, 2021. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00317-7>

De Groot, S., Lugtenberg, R. T., Cohen, D., Welters, M. J. P., Ehsan, I., Vreeswijk, M. P. G., Smit, V. T. H. B. M., de Graaf, H., Heijns, J. B., Portielje, J. E. A., van de Wouw, A. J., Imholz, A. L. T., Kessels, L. W., Vrijaldenhoven, S., Baars, A., Kranenbarg, E. M. K., Carpentier, M. D. de, Putter, H., van der Hoeven, J. J. M., ... Kroep, J. R. Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial. *Nature Communications*, 11[1], pp. 1–9, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16138-3>

De Groot, S., Pijl, H., Van Der Hoeven, J. J. M., & Kroep, J. R. Effects of short-term fasting on cancer treatment. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 38[1], pp.1–14, 2019. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1189-9>

Harbeck, N., & Gnant, M. Breast cancer. *The Lancet*, 389[10074], pp.1134–1150, 2017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31891-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8)

Horne, B. D., Muhlestein, J. B., & Anderson, J. L. Health effects of intermittent fasting: Hormesis or harm? A systematic

review. *American Journal of Clinical Nutrition*, 102[2], pp. 464–470, 2015. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.109553>

Merino Bonilla, J. A., Torres Tabanera, M., & Ros Mendoza, L. H. Breast cancer in the 21st century: from early detection to new therapies. *Radiologia*, 59[5], pp.368–379, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2017.06.003>

O’Flanagan, C. H., Smith, L. A., McDonell, S. B., & Hursting, S. D. When less may be more: Calorie restriction and response to cancer therapy. *BMC Medicine*, 15[1], pp. 1–9, 2017. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0873-x>

Plotti, F., Terranova, C., Luvero, D., Bartolone, M., Messina, G., Feole, L., Cianci, S., Scaletta, G., Marchetti, C., Di Donato, V., Fagotti, A., Scambia, G., Benedetti Pannici, P., & Angioli, R. Diet and Chemotherapy: The Effects of Fasting and Ketogenic Diet on Cancer Treatment. *Chemotherapy*, 65[3–4], pp. 77–84, 2020. <https://doi.org/10.1159/000510839>

Raffaghello, L., Lee, C., Safdie, F. M., Wei, M., Madia, F., Bianchi, G., & Longo, V. D. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105[24], pp.8215–8220, 2008. <https://doi.org/10.1073/pnas.0708100105>

Wei, M., Brandhorst, S., Shelehchi, M., Mirzaei, H., Cheng, C. W., Budniak, J., Groshen, S., Mack, W. J., Guen, E., Di Bi-

ase, S., Cohen, P., Morgan, T. E., Dorff, T., Hong, K., Michalsen, A., Laviano, A., & Longo, V. D. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Science Translational Medicine*, 9[377], pp.1–12, 2017. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aai8700>

### Lecturas recomendadas

1.- Lelièvre, S. A., & Weaver, C. M. Global nutrition research: Nutrition and breast cancer prevention as a model. *Nutrition Reviews*, 71[11], pp.742–752, 2013.

2.- De Cicco, P., Catani, M. V., Gasperi, V., Sibilano, M., Quaglietta, M., & Savini, I. Nutrition and breast cancer: A literature review on prevention, treatment and recurrence. *Nutrients*, 11[7], pp. 1–28, 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11071514>

3.- Sofi, F. FASTING-MIMICKING DIET a clarion call for human nutrition research or an additional swan song for a commercial diet? *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 71[8], pp.921–928, 2020. <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1746959>

4.- Brandhorst, S., & Longo, V. D. Protein Quantity and Source, Fasting-Mimicking Diets, and Longevity. *Advances in Nutrition*, 10, pp. S340–S350, 2019. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz079>

5.- Mattson, M. P., Longo, V. D., Harvie, M., States, U., States, U., Angeles, L., States, U., Cancer, B., Centre, P., & Kingdom, U. *Impact of Intermittent Fasting*, pp.46–58, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.005>.