

TFM_María Isabel Ojeda Tejera_final Correcciones_final.pdf

by Group User

Submission date: 06-Oct-2025 07:57PM (UTC+0200)

Submission ID: 2772967865

File name: TFM_Mari_CC_81a_Isabel_Ojeda_Tejera_final_Correcciones_final.pdf (271.03K)

Word count: 8335

Character count: 49231

Máster Universitario en Nutrición Clínica

Trabajo Fin de Máster

Diseño de un Proyecto de Investigación

Ayuno intermitente y tratamiento oncológico: diseño de una propuesta de intervención durante la quimioterapia en cáncer de mama HER2 negativo

Autora: María Isabel Ojeda Tejera

Tutora: Carolina Knott Torcal

Curso académico: 2024 -2025

Fecha: octubre de 2025

Resumen

² El cáncer de mama constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad oncológica a nivel mundial. La quimioterapia neoadyuvante (NCT) es un tratamiento fundamental para reducir la masa tumoral antes de la cirugía, aunque con frecuencia provoca efectos secundarios que comprometen la tolerancia terapéutica y la calidad de vida. En este contexto, el ayuno intermitente (AI) se ha propuesto como estrategia nutricional coadyuvante por sus posibles beneficios metabólicos, como la mejora de la sensibilidad a la insulina, la reducción del estrés oxidativo y la modulación de la respuesta inflamatoria.

El presente trabajo diseña un estudio piloto cuasi-experimental, longitudinal y prospectivo con dos grupos paralelos: un grupo intervención que seguirá un protocolo de ayuno intermitente 14:10 (14 horas de ayuno y 10 de alimentación) durante las 16 semanas de quimioterapia neoadyuvante, y un grupo control con alimentación habitual. Ambos grupos recibirán seguimiento clínico, nutricional y psicoemocional. Se recogerán variables antropométricas, metabólicas, inflamatorias, clínicas y de calidad de vida, así como la adherencia al protocolo y la respuesta patológica completa (pCR).

El proyecto se desarrollará en 24 meses e incluye un equipo multidisciplinar y un presupuesto estimado para garantizar su viabilidad. Los resultados esperados apuntan a que el ayuno intermitente será una intervención segura y factible, con potencial para mejorar la tolerancia a la quimioterapia, reducir efectos adversos como la fatiga y las náuseas, y favorecer un mejor control metabólico y de la composición corporal.

Este trabajo busca sentar las bases metodológicas para futuros ensayos controlados que validen la eficacia del ayuno intermitente como herramienta complementaria en el tratamiento oncológico del cáncer de mama, contribuyendo a una atención más integral y personalizada.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Introducción	5
1.1. Antecedentes del tema.....	5
1.2. Situación actual	6
1.2.1. Concepto y bases fisiológicas del ayuno intermitente	7
1.2.2. Tipos de ayuno intermitente	8
1.2.3. Ayuno intermitente y su relación con el cáncer	9
1.2.4. El papel de la autofagia en oncología.....	9
1.2.5. Consideraciones clínicas y limitaciones	10
1.3. Justificación	10
1.4. Pregunta de investigación	12
1.5. Objetivos	12
1.5.1. Objetivo general.....	12
1.5.2. Objetivos específicos	12
2. Metodología	13
2.1. Diseño y tipo de estudio	13
2.2. Población de estudio	15
2.3. Criterios de inclusión	15
2.4. Criterios de exclusión	16
2.5. Muestreo y cálculo del tamaño muestral	17
2.6. Intervención	17
2.6.1. Estructura del protocolo:	18
2.6.2. Características del ayuno:	18
2.6.3. Evaluación y ajuste individualizado:	19

2.6.4. Seguimiento clínico y nutricional:	19
2.6.5. Interrupción del protocolo:	21
2.7. Consideraciones éticas	21
2.8. Equipo de trabajo	22
2.9. Cronograma de ejecución	23
2.10. Presupuesto estimado.....	23
2.11. Resultados esperados.....	25
4. Conclusiones	26
Referencias	28

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Cronograma de ejecución.....	23
Tabla 2 Presupuesto	23

1. Introducción

1.1. Antecedentes del tema

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia maligna más frecuente entre las mujeres a nivel mundial y representa un problema de salud pública de gran magnitud. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2020 se diagnosticaron más de 2,2 millones de nuevos casos de cáncer de mama en el mundo, siendo la primera causa de incidencia global en mujeres y una de las principales causas de mortalidad por cáncer en países desarrollados y en vías de desarrollo (WHO, 2021).

Desde un punto de vista fisiopatológico, el cáncer de mama se origina a partir de alteraciones genéticas y epigenéticas en las células epiteliales mamarias que provocan un crecimiento descontrolado, formando masas tumorales con capacidad de invasión local y metástasis. Existen múltiples subtipos de cáncer de mama en función del perfil molecular, entre ellos el cáncer de mama HER2 negativo y con baja expresión de los receptores hormonales de estrógeno <10% (ER por sus siglas en inglés *estrogen receptor*) y progesterona <10% (PR, por sus siglas en inglés *progesterone receptor*), el cual se asocia con un pronóstico más desfavorable debido a su menor respuesta a las terapias hormonales y al comportamiento biológico más agresivo (Curigliano et al., 2021).

El abordaje terapéutico del cáncer de mama depende del estadio clínico y del subtipo molecular. En estadios I-III, el tratamiento de elección suele incluir la quimioterapia neoadyuvante (NCT), cuyo objetivo es reducir el tamaño tumoral antes de la cirugía para facilitar su extirpación, mejorar el control local y evaluar la respuesta patológica completa (pCR), un indicador pronóstico relevante (Spring et al., 2022). Sin embargo, la quimioterapia genera múltiples efectos secundarios — como náuseas, fatiga, pérdida de apetito, alteraciones metabólicas y cambios en la composición corporal— que afectan negativamente la calidad de vida y el estado nutricional del paciente (Furlan et al., 2020).

En este contexto, la nutrición clínica oncológica cobra especial importancia, ya que un soporte nutricional adecuado puede mejorar la tolerancia al tratamiento, reducir la toxicidad y optimizar el pronóstico. La obesidad y el sobrepeso, presentes en una

alta proporción de pacientes con cáncer de mama, se han relacionado con una menor respuesta al tratamiento, mayor inflamación sistémica y peor evolución clínica (Ligibel et al., 2018). Por ello, se ha propuesto el uso de estrategias dietéticas complementarias como herramienta coadyuvante en el tratamiento oncológico.

Entre estas estrategias, el ayuno intermitente (AI) ha ganado atención como posible modulador del metabolismo tumoral y del entorno inflamatorio del paciente. El AI consiste en alternar períodos de ingesta alimentaria con períodos de abstinencia calórica total o parcial. Diferentes estudios preclínicos y algunos ensayos clínicos piloto en humanos han sugerido que este patrón puede inducir efectos beneficiosos como la activación de la autofagia, la reducción de marcadores inflamatorios, la mejora de la sensibilidad a la insulina y la reducción de la toxicidad inducida por quimioterapia (Lee et al., 2010; de Groot et al., 2019; Clifton et al., 2021). Sin embargo, aún son necesarias investigaciones más amplias y controladas para confirmar su utilidad en entornos clínicos reales (Koppold-Liebscher et al., 2020; Gabel et al., 2022).

Por todo lo anterior, el presente trabajo plantea un modelo de proyecto de investigación que explora la implementación del ayuno intermitente 14:10 durante el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo y baja expresión hormonal. Esta propuesta tiene como finalidad sentar las bases para futuros ensayos clínicos que permitan validar la viabilidad, seguridad y eficacia de esta estrategia nutricional como parte del abordaje integral en oncología.

1.2. Situación actual

Tradicionalmente, la investigación nutricional se ha centrado en qué comen los pacientes, es decir, en los componentes, la cantidad y también la calidad de la dieta. Sin embargo, en los últimos años se ha planteado que el momento de la ingesta también puede tener un impacto fisiológico profundo. Este nuevo enfoque, denominado nutrición cronobiológica, sugiere que restringir la ventana de alimentación diaria puede modular positivamente procesos metabólicos, inflamatorios y hormonales, lo que resulta especialmente relevante en patologías

crónicas como la obesidad, la diabetes y el cáncer (Levine et al., 2014; Patterson et al., 2015).

En paralelo, ha surgido evidencia que vincula el ritmo circadiano con la progresión tumoral y la eficacia de los tratamientos oncológicos (Nencioni et al., 2018; Longo & Fontana, 2010). Así, intervenciones como el ayuno intermitente podrían actuar no solo reduciendo la carga calórica, sino también modulando la respuesta celular frente al estrés metabólico, y ayudando a preservar la homeostasis de las células normales durante tratamientos como la quimioterapia (de Groot et al., 2019). Esta idea ha sido apoyada por investigaciones preclínicas (Lee et al., 2012; Mowers et al., 2017) y pequeños ensayos clínicos en humanos que reportan una reducción de la toxicidad, una mejor tolerancia al tratamiento y un mejor control del peso corporal durante el uso de patrones de ayuno controlado (Bauersefeld et al., 2018; Dorff et al., 2016; Safdie et al., 2009).

1.2.1. Concepto y bases fisiológicas del ayuno intermitente

El ayuno intermitente (AI) se define como un patrón de alimentación en el cual se alternan ciclos de alimentación con periodos de abstinencia calórica que pueden variar desde unas pocas horas hasta uno o más días completos. A diferencia de la restricción calórica continua, el AI no exige una reducción constante del total calórico, sino una reorganización temporal de las comidas. Durante el periodo de ayuno, el cuerpo entra en una fase de bajo nivel de insulina, moviliza ácidos grasos como fuente de energía y activa diferentes rutas de supervivencia celular (Cienfuegos et al., 2022).

Desde una perspectiva metabólica, el ayuno favorece la oxidación de lípidos, mejora la sensibilidad a la insulina, reduce los niveles de glucosa y promueve la secreción de hormonas contrarreguladoras como el glucagón y la hormona de crecimiento (Longo & Fontana, 2010; Paterson et al., 2015). A nivel celular, se ha descrito que induce procesos de reparación como la autofagia, proceso que consiste en la degradación lisosomal de orgánulos y proteínas alteradas implicado en la homeostasis celular (Mowers et al., 2017; Pak et al., 2022). Esto puede generar beneficios en contextos de inflamación crónica, estrés oxidativo y proliferación

celular descontrolada, características propias del microambiente tumoral (Pak et al., 2022; Mowers et al., 2017). No obstante, su función en oncología es dual: puede limitar la tumorigénesis en fases iniciales, pero en estadios avanzados puede favorecer la supervivencia tumoral en condiciones de hipoxia o estrés terapéutico (Petibone et al., 2017; Nencioni et al., 2018).

1.2.2. Tipos de ayuno intermitente

Existen diversas modalidades de AI, clasificadas según la duración y frecuencia de los periodos de ayuno:

- Ayuno 14:10, que establece 14 horas de ayuno y una ventana de alimentación de 10 horas, ha mostrado ser uno de los más accesibles y sostenibles en población general (Gabel et al., 2022; Nowosad & Sujka, 2021). Su aplicación en pacientes oncológicos, especialmente en aquellos con sobrepeso u obesidad y en tratamiento con quimioterapia, podría representar una intervención segura, factible y potencialmente eficaz para mejorar tanto los resultados clínicos como el bienestar del paciente (Bauersfeld et al., 2018; de Groot et al., 2015; Dorff et al., 2016; Safdie et al., 2009, Omar et al., 2022).
- Ayuno 16:8: el más popular, con 16 horas de ayuno y una ventana de alimentación de 8 horas.
- Ayuno 5:2: alimentación habitual cinco días a la semana y restricción calórica (500–600 kcal) en dos días alternos.
- Ayuno en días alternos: días de restricción energética intercalados con días de alimentación ad libitum.
- Ayuno periódico: uno o varios días consecutivos de ayuno completo por semana.

El presente trabajo se enfoca en la modalidad 14:10, que consiste en realizar un periodo de ayuno durante 14 horas y una ventana horaria para introducir alimentos de 10 horas diarias. En el ámbito oncológico, la evidencia reciente sugiere que las estrategias de ayuno intermitente y de restricción temporal de la ingesta pueden aplicarse de forma segura durante los tratamientos quimioterápicos. Gabel et al.

(2022) destacan que, en los estudios realizados hasta la fecha, estos protocolos han mostrado una adecuada adherencia, así como ausencia de efectos negativos relevantes y una posible mejora en la tolerancia a la quimioterapia. Asimismo, otras investigaciones con dietas que imitan el ayuno durante la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama han confirmado su viabilidad y potencial para reducir la toxicidad (Bahrami et al., 2024; Brandhorst & Longo, 2021).

1.2.3. Ayuno intermitente y su relación con el cáncer

La hipótesis de que el AI puede mejorar la respuesta al tratamiento oncológico se fundamenta en múltiples estudios preclínicos que han demostrado que el ayuno mejora la eficacia de los agentes quimioterapéuticos y protege a las células sanas de su toxicidad (Lee et al., 2010; Lee et al., 2012). Este efecto se relaciona, entre otros mecanismos, con la disminución de factores de crecimiento como IGF-1, insulina y leptina, lo cual genera un entorno metabólico desfavorable para la proliferación tumoral (Clifton et al., 2021; Nencioni et al., 2018).

En humanos, ensayos piloto han evidenciado que protocolos de AI aplicados en pacientes con cáncer de mama pueden mejorar la tolerancia al tratamiento, reducir los efectos secundarios como fatiga y náuseas, y favorecer un control más estable del peso durante la quimioterapia. Por ejemplo, de Groot et al. (2015) realizaron un ensayo piloto en 13 pacientes con cáncer de mama HER⁺ negativo, observando una tendencia a menor toxicidad hematológica y gastrointestinal en las participantes que ayunaron antes y después de la quimioterapia. De manera similar, Bauersfeld et al. (2018) llevaron a cabo un estudio cruzado en 34 pacientes con cáncer de mama y ovario, en el que los ciclos de quimioterapia acompañados de ayuno se asociaron con mejor tolerancia y mayor calidad de vida en comparación con los ciclos con dieta habitual. Estos beneficios, sin embargo, deben validarse en estudios de mayor tamaño y con mejores estándares metodológicos.

1.2.4. El papel de la autofagia en oncología

La autofagia es un proceso de reciclaje intracelular mediado por lisosomas, cuya función es eliminar proteínas y orgánulos dañados, y reutilizar sus componentes en situaciones de estrés. Esta actividad es estimulada durante el ayuno, y se ha

postulado que podría mejorar la reparación del daño celular, modular el sistema inmunológico y proteger frente a la transformación neoplásica (Mowers et al., 2017).

No obstante, el rol de la autofagia en el cáncer es ambivalente. En fases iniciales de tumorigenesis, puede actuar como mecanismo protector. Sin embargo, en fases avanzadas, algunas células tumorales pueden aprovechar la autofagia para sobrevivir en condiciones de hipoxia, baja disponibilidad de nutrientes y tratamientos agresivos. Además, una activación excesiva y mantenida se ha relacionado con procesos catabólicos severos, como la caquexia tumoral, que agravan el pronóstico clínico y dificultan la recuperación funcional (Petibone et al., 2017).

Por lo tanto, la modulación de la autofagia mediante AI debe entenderse como un proceso dinámico y dependiente del contexto clínico, celular y terapéutico.

1.2.5. Consideraciones clínicas y limitaciones

El uso de AI en pacientes oncológicos debe abordarse con precaución y siempre dentro de un equipo multidisciplinar. No todos los pacientes son candidatos adecuados. Aquellos con bajo peso, desnutrición, caquexia o comorbilidades como diabetes no controlada o insuficiencia renal pueden estar en riesgo si se implementa un patrón de alimentación restrictivo. Además, deben considerarse factores como la polifarmacia, los horarios de administración de medicamentos, y la presencia de síntomas como náuseas, vómitos o diarrea, frecuentes durante la quimioterapia.

En cambio, en mujeres con sobrepeso u obesidad ($IMC \geq 25$), que constituyen un porcentaje elevado de los diagnósticos de cáncer de mama, el AI podría representar una herramienta terapéutica complementaria útil para reducir la inflamación sistémica, mejorar la respuesta al tratamiento y controlar el peso corporal. En este subgrupo, resulta especialmente pertinente evaluar su seguridad, viabilidad y posibles efectos metabólicos y clínicos.

1.3. Justificación

El cáncer de mama es la neoplasia más común entre las mujeres a nivel mundial y una de las principales causas de muerte por cáncer, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo (Torre et al., 2015). En particular, los tumores con perfil

HER2 negativo y baja expresión hormonal (ER/PR < 10%) presentan características más agresivas, menor respuesta a las terapias hormonales y una mayor dependencia de la quimioterapia neoadyuvante (NCT) como tratamiento principal (Curigliano et al., 2021). Esta modalidad terapéutica, si bien es eficaz, se asocia frecuentemente con efectos secundarios como fatiga, pérdida de apetito, aumento de peso y deterioro de la calidad de vida.

En los últimos años, ha emergido un creciente interés por intervenciones nutricionales que complementen el tratamiento oncológico y ayuden a mitigar los efectos adversos. Dentro de estas estrategias, el ayuno intermitente (AI) ha sido objeto de estudio por su capacidad para inducir mecanismos fisiológicos beneficiosos como la autofagia, la mejora de la sensibilidad a la insulina, la reducción del estrés oxidativo y la inflamación sistémica, todos ellos factores relevantes en el entorno metabólico tumoral (Patterson et al., 2015; Clifton et al., 2021).

En ensayos clínicos en humanos, el ayuno intermitente ha demostrado potencial para reducir la toxicidad asociada a la quimioterapia y favorecer una mejor tolerancia al tratamiento en pacientes con cáncer de mama (de Groot et al., 2015; Bauersfeld et al., 2018). Asimismo, se ha observado que puede ayudar a prevenir el aumento de peso inducido por tratamientos oncológicos, particularmente en mujeres con sobrepeso u obesidad, condición que se asocia con peor pronóstico y mayor riesgo de recurrencia (Gabel et al., 2022; Ligibel et al., 2018).

Dentro de las distintas modalidades de AI, el patrón 14:10 —que consiste en ayunar durante 14 horas y concentrar la ingesta en una ventana de 10 horas— ha sido propuesto como una opción más flexible y tolerable para pacientes oncológicos, en comparación con otros protocolos más restrictivos. Su implementación podría ser factible sin comprometer el estado nutricional ni generar efectos adversos significativos, lo cual resulta clave en este perfil de pacientes.

El presente proyecto propone un modelo de intervención teórica con ayuno intermitente tipo 14:10 durante el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, enfocado específicamente en mujeres con cáncer de mama HER2 negativo y baja

expresión hormonal (ER/PR <10%), con índice de masa corporal igual o superior a 25. Esta propuesta tiene como finalidad establecer una base metodológica sólida que permita evaluar en futuros estudios la viabilidad, la adherencia y los posibles beneficios clínico-nutricionales de esta estrategia como parte del abordaje integral del cáncer de mama.

1.4. Pregunta de investigación

¿Es factible y segura la implementación de un protocolo de ayuno intermitente 14:10 durante el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo y receptores hormonales (ER/PR) <10% con IMC \geq 25, y podría este protocolo contribuir a mejorar la tolerancia al tratamiento y el estado nutricional?

1.5. Objetivos

1.5.1. Objetivo general

Evaluar, en comparación con un grupo control con alimentación habitual, la viabilidad, seguridad y el efecto potencial de protocolo de ayuno intermitente 14:10 sobre la composición corporal, parámetros antropométricos, perfiles metabólico y lipídico, marcadores inflamatorios, tolerancia/toxicidad a la quimioterapia y la respuesta patológica completa (pCR) en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo y baja expresión hormonal (ER/PR <10%) en tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y con IMC \geq 25 kg/m².

1.5.2. Objetivos específicos

- Evaluar la tasa de respuesta patológica completa (pCR) en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo y ER/PR < 10% que seguirían un protocolo de ayuno intermitente 14:10 durante el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, en comparación con un grupo control con alimentación habitual.
- Monitorear cambios en parámetros metabólicos y hormonales relevantes, como la glucosa en ayunas, insulina, hemoglobina A1c, leptina, adiponectina, ácidos grasos libres y perfil lipídico, durante la intervención propuesta con ayuno intermitente, comparados con el grupo control.

- Evaluar posibles modificaciones en marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG) y otras citocinas proinflamatorias clave, como la interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-1 (IL-1 β), en relación con la alimentación habitual.
- Analizar el efecto del ayuno intermitente en la composición corporal, mediante la evaluación de la circunferencia de la cintura, bioimpedancia o antropometría completa, para valorar la evolución de la masa grasa y magra durante el tratamiento, comparado con el grupo control.
- Evaluar tolerancia y toxicidad al tratamiento con quimioterapia (fatiga, náuseas, vómitos, estreñimiento, cefaleas, escalas de calidad de vida) en pacientes bajo ayuno intermitente frente a las que mantienen la alimentación habitual.

2. Metodología

2.1. Diseño y tipo de estudio

Se propone un estudio piloto de tipo cuasi-experimental, longitudinal y prospectivo con dos grupos paralelos:

- Grupo intervención: pacientes que realizarán un protocolo de ayuno intermitente (14:10) durante el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.
- Grupo control: pacientes que seguirán la alimentación habitual durante la quimioterapia, sin modificaciones dietéticas específicas.

Este diseño se justifica por tratarse de una propuesta exploratoria en un contexto clínico donde los ensayos de gran escala aún son limitados. Estudios preliminares han mostrado que el ayuno intermitente puede mejorar la tolerancia a la quimioterapia y reducir efectos adversos, lo que apoya la pertinencia de realizar un piloto antes de plantear un ensayo controlado aleatorizado (Safdie et al., 2009; Dorff et al., 2016; de Groot et al., 2015; Bauersfeld et al., 2018; Omar et al., 2022). La inclusión de un grupo control permitirá disponer de una referencia comparativa y analizar de forma más robusta la viabilidad, adherencia y efectos potenciales del

ayuno intermitente frente a la alimentación habitual (Koppold-Liebscher et al., 2020; Gabel et al., 2022).

- **Población de estudio:** estará constituida por mujeres adultas diagnosticadas recientemente de carcinoma de mama invasivo primario, HER2 negativo y con baja expresión hormonal (ER/PR <10%), con sobrepeso u obesidad (IMC ≥ 25 y ≤ 40), candidatas a quimioterapia neoadyuvante en el hospital de referencia.
- **Muestreo:** será no probabilístico por conveniencia, adecuado al carácter piloto del estudio. El tamaño muestral se ha estimado en aproximadamente 70 pacientes, cifra que permitirá valorar la viabilidad, seguridad y adherencia, y compensar posibles pérdidas durante el seguimiento.
- **Recogida de datos:** se efectuará en tres momentos (basal, intermedio y final) e incluirá:
 - Variables antropométricas: peso, IMC, circunferencia de cintura.
 - Variables metabólicas y hormonales: glucosa en ayunas, hemoglobina A1c, insulina, leptina, adiponectina, ácidos grasos libres, perfil lipídico.
 - Variables inflamatorias: proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β).
 - Variables clínicas: efectos adversos relacionados con la quimioterapia (fatiga, náuseas, vómitos, estreñimiento, cefaleas) y cuestionario de calidad de vida.
 - Variable oncológica: respuesta patológica completa (pCR) al finalizar la quimioterapia.
- **Intervención:** consistirá en la aplicación del protocolo de ayuno intermitente 14:10 en el grupo intervención durante todo el ciclo de quimioterapia neoadyuvante, con seguimiento clínico y dietético cada 3-4 semanas. El grupo control mantendrá su dieta habitual.
- **Análisis estadístico:** se llevará a cabo con un paquete estadístico de uso habitual en investigación biomédica. Se aplicará estadística descriptiva para

caracterizar a la muestra y se realizarán comparaciones intra e intergrupales en función de la naturaleza de las variables. El nivel de significación se establecerá en $p < 0,05$.

2.2. Población de estudio

La población de estudio estará conformada por mujeres adultas (≥ 18 años) con diagnóstico histológico confirmado de **cáncer de mama HER2 negativo**, receptores hormonales **ER/PR $<10\%$** y un índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m², que inicien tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en un hospital de referencia.

El muestreo será no probabilístico por conveniencia, en función de las pacientes disponibles que cumplan los criterios de inclusión en el periodo de reclutamiento.

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado considerando un nivel de confianza del 95%, una proporción esperada de adherencia al protocolo del 80% y una precisión del 10%, lo que determina un tamaño mínimo de 62 pacientes, ampliado a 70 para compensar posibles abandonos o pérdidas de seguimiento durante el estudio.

2.3. Criterios de inclusión

- Tener 18 años o más en el momento del consentimiento informado, con capacidad para comprender y firmar dicho consentimiento de forma voluntaria.
- Presentar un índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 y ≤ 40 en el momento de la inscripción.
- Contar con **un diagnóstico reciente de carcinoma de mama invasivo primario, confirmado histológicamente**. Se permitirá la inclusión de carcinoma ductal in situ (CDIS) multifocal o contralateral si el cáncer cumple con los mismos criterios de elegibilidad en cuanto a receptores hormonales y estado HER2.
- El estado tumoral debe ser HER2 negativo y con una expresión de receptores de estrógeno (ER) y progesterona (PR) menor al 10 % de células positivas, evaluada mediante inmunohistoquímica (IHC).

- Presentar un estadio clínico I, II o III de cáncer de mama al momento del diagnóstico, conforme al sistema de clasificación TNM (tumor, ganglio, metástasis).
- Si no hay evidencia clínica o radiológica de afectación ganglionar axilar, el tamaño tumoral mínimo debe ser de 1,5 cm. Si existe afectación ganglionar, se aceptará cualquier tamaño tumoral.
- Estar clínicamente apto/a y dispuesto/a a recibir una **terapia neoadyuvante estándar recomendada, que incluya al menos 16 semanas de quimioterapia planificada.**
- Contar con una función orgánica y hematológica adecuada para iniciar la quimioterapia, determinada por el **médico tratante.**
- **Mujeres en edad fértil y hombres sexualmente activos** deberán comprometerse al uso de métodos anticonceptivos eficaces o a mantener abstinencia sexual durante la **participación en el estudio y durante los 6 meses posteriores a la última intervención.**
- Capacidad para comprender, otorgar y firmar el consentimiento informado (CI) de manera libre y voluntaria, como requisito indispensable para la inclusión en el estudio.

2.4. Criterios de exclusión

- Estadio clínico **T4 y/o N3**, incluyendo casos de **cáncer de mama inflamatorio.**
- **Tratamiento** previo relacionado con **el diagnóstico actual de cáncer de mama**, ya sea **cirugía, quimioterapia, radioterapia o** participación en ensayos clínicos con terapias experimentales.
- Embarazo o lactancia activa. **Las mujeres no deben estar embarazadas ni amamantando**, debido al posible daño fetal y riesgo de eventos adversos en lactantes asociados a los tratamientos. Asimismo, no deben tener intención de concebir desde el momento del registro, durante el tratamiento, ni en los 6 meses posteriores a la última intervención del estudio

- Capacidad de decisión reducida o alteraciones cognitivas que impidan otorgar un consentimiento informado válido o seguir adecuadamente las instrucciones del estudio.
- Inicio del régimen de quimioterapia neoadyuvante más de 14 días antes de la inscripción al estudio.
- Presencia de desnutrición clínicamente significativa, definida como pérdida de >10% del peso corporal en los últimos 6 meses o IMC < 18,5 kg/m².

2.5. Muestreo y cálculo del tamaño muestral

Se utilizará un muestreo no probabilístico por conveniencia, dada la naturaleza piloto del estudio. No obstante, para establecer una estimación preliminar del tamaño muestral, se parte de la hipótesis de que el 80% de las participantes adherirá al protocolo de AI 14:10 durante al menos 75% de los días del tratamiento (basado en estudios similares como de Groot et al., 2015).

Se aplica la siguiente fórmula para estimación de proporciones:

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{d^2} \quad n = \frac{1.96^2 \cdot 0.8 \cdot (1-0.8)}{0.1^2} = 96$$

Donde:

- $Z = 1.96$ (nivel de confianza del 95%)
- $p = 0.8$ (proporción esperada de adherencia)
- $d = 0.1$ (precisión aceptada)

Se requerirá un mínimo de 62 participantes, considerando una pérdida potencial del 10–15%, se estimará un tamaño muestral final de 70 pacientes.

2.6. Intervención

Grupo intervención: la intervención consistirá en implementar un protocolo de ayuno intermitente tipo 14:10 durante la totalidad del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (16 semanas) en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama HER2 negativo y ER/PR <10% en estadios I-III, con IMC ≥ 25 kg/m². Este tipo de ayuno se ha elegido por su perfil de seguridad clínica, viabilidad en pacientes oncológicos y evidencia previa sobre su impacto metabólico positivo.

Grupo control: continuarán con su alimentación habitual durante el mismo periodo de quimioterapia, sin modificaciones dietéticas específicas, pero recibirán las mismas evaluaciones, controles y seguimiento que el grupo intervención para asegurar la comparabilidad.

2.6.1. Estructura del protocolo:

Grupo de intervención:

- Duración de la intervención: 16 semanas (desde la primera hasta la última sesión de quimioterapia).
- Tipo de ayuno: Ayuno intermitente 14:10, es decir, 14 horas consecutivas de ayuno (incluyendo el periodo nocturno) y 10 horas de ventana de alimentación.
- Frecuencia: Diaria (7 días por semana).
- Horario sugerido (ajustable): de 08:00 a 18:00 horas como ventana de alimentación, aunque se permitirá adaptar el rango a las preferencias y rutinas del paciente (por ejemplo, 10:00–20:00), siempre que se mantenga el intervalo 14:10.

Grupo control: las pacientes seguirán su alimentación habitual, sin pautas de restricción temporal, de acuerdo con las recomendaciones generales utilizadas en la práctica clínica oncológica.

2.6.2. Características del ayuno:

Grupo intervención:

Durante el periodo de ayuno (14 h):

- Solo se recomendará la ingesta de líquidos no calóricos: agua, infusiones sin azúcar, caldos vegetales colados sin sal.
- No se recomendará el consumo de bebidas calóricas, edulcorantes, alimentos sólidos o suplementos energéticos.

Durante la ventana de alimentación (10 h):

- La alimentación será ad libitum pero controlada, centrada en una dieta equilibrada normocalórica basada en el patrón mediterráneo, con ajuste a necesidades individuales.
- Se recomendará una frecuencia de 3 comidas principales al día (ej. desayuno, comida y cena ligera), evitando picoteo fuera de la ventana de ingesta establecida.
- Se priorizará el consumo de verduras, frutas, cereales integrales, legumbres, frutos secos, pescado azul, aceite de oliva virgen extra, y se limitarán alimentos ultraprocesados, azúcares simples y grasas saturadas.
- No se permitirá el uso de suplementos nutricionales sin prescripción del equipo médico-nutricional.

Grupo control: no se aplicarán restricciones ni cambios en la dieta, más allá de las recomendaciones generales de la práctica clínica oncológica.

2.6.3. Evaluación y ajuste individualizado:

Antes de comenzar, se realizará una evaluación nutricional inicial, incluyendo antropometría, historia clínica, síntomas digestivos y preferencias alimentarias. En función de los resultados, se calcularán los requerimientos calóricos y de macronutrientes de cada paciente, para evitar déficit energético o proteico.

Cada paciente recibirá:

- Grupo control: plan alimentario orientativo personalizado, con ejemplos de menú para días de tratamiento y descanso.
- Ambos grupos: Diario de seguimiento impreso o digital para anotar horarios, síntomas, ingesta y posibles efectos adversos.
- Ambos grupos: Acompañamiento semanal mediante entrevista telefónica, consulta presencial o videollamada con el nutricionista.

2.6.4. Seguimiento clínico y nutricional:

En ambos grupos, el equipo nutricional revisará el cumplimiento del patrón asignado de manera periódica. El seguimiento se llevará a cabo en tres visitas principales:

Visita basal (semana 0, antes del inicio de la quimioterapia):

- Registro de peso corporal, IMC y circunferencia de cintura.
- Analítica basal: glucosa, insulina, hemoglobina A1c, perfil lipídico, leptina, adiponectina, ácidos grasos libres.
- Marcadores inflamatorios: proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), IL-6, TNF- α e IL-1 β .
- Evaluación del estado funcional (escala ECOG).
- Cuestionario de calidad de vida.

Visita intermedia (semana 8, mitad del tratamiento):

- Peso corporal, IMC y circunferencia de cintura.
- Analítica intermedia de parámetros metabólicos y hormonales.
- Registro de marcadores inflamatorios.
- Evaluación de síntomas gastrointestinales y efectos adversos asociados a la quimioterapia.
- Estado funcional (escala ECOG).
- Revisión de adherencia al protocolo (>75 % de cumplimiento se considerará adecuado).

Visita final (semana 16, final de quimioterapia neoadyuvante):

- Peso corporal, IMC y circunferencia de cintura.
- Analítica final de parámetros metabólicos, hormonales e inflamatorios.
- Estado funcional (escala ECOG).
- Cuestionario de calidad de vida.
- Evaluación de la respuesta patológica completa (pCR) mediante análisis histopatológico tras cirugía.

Además, en cada ciclo de quimioterapia se efectuará una visita de seguimiento clínico para recoger los siguientes datos:

- Peso corporal.
- Sintomatología gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento).
- Adherencia al protocolo en el grupo intervención).

Las pacientes podrán contactar con el equipo en caso de síntomas adversos o dificultades.

2.6.5. Interrupción del protocolo:

Grupo intervención:

Se suspenderá temporal o definitivamente el protocolo de ayuno intermitente en los siguientes casos:

- Pérdida de peso no intencionada >5% en un mes.
- Deterioro clínico grave o toxicidad grado ≥ 3 .
- Recomendación médica.
- Solicitud voluntaria de la participante.

La intervención está diseñada para acompañar la quimioterapia, no para sustituir el tratamiento médico, y todos los cambios serán realizados bajo estricta supervisión multidisciplinar (oncología, nutrición, enfermería).

Grupo control: se mantendrá la alimentación individual, salvo que el equipo médico indique intervenciones específicas por razones clínicas independientes al estudio.

2.7. Consideraciones éticas

Este estudio se desarrollará conforme a los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki (última revisión, Kigali, Ruanda, 2024), los cuales rigen la investigación médica en seres humanos, así como a las normativas éticas y legales nacionales e institucionales vigentes.

Antes del inicio del estudio, el protocolo será revisado y aprobado por un Comité de Ética en Investigación Clínica acreditado, que garantizará el cumplimiento de los principios de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia.

Todos los participantes recibirán información clara, veraz y comprensible sobre los objetivos del estudio, los procedimientos, los posibles beneficios y riesgos, así como su derecho a retirarse en cualquier momento sin repercusiones. Posteriormente,

deberán firmar un consentimiento informado por escrito, el cual quedará archivado de forma segura.

La confidencialidad de los datos personales y clínicos estará garantizada en todo momento, en cumplimiento con el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) 2016/679 de la Unión Europea y la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales (LOPDGDD). Los datos se codificarán y almacenarán de forma que no permitan la identificación directa de los participantes, y solo serán accesibles por el equipo investigador autorizado. En este mismo orden de ideas, se asegurará que los procedimientos no interfieran negativamente con el tratamiento médico habitual de los pacientes ni con su bienestar físico o emocional.

2.8. Equipo de trabajo

El desarrollo de este proyecto de investigación requiere de un equipo multidisciplinar que integre profesionales de distintas áreas relacionadas con la oncología, la nutrición y la investigación clínica. De este modo, la composición propuesta es la siguiente:

- Investigador principal: responsable del diseño, ejecución, análisis y redacción del proyecto. Deberá contar con formación en nutrición clínica y experiencia en investigación oncológica.
- Oncólogo clínico: encargado del seguimiento médico de los pacientes y de validar la seguridad de la intervención durante el tratamiento con quimioterapia.
- Nutricionista clínico: responsable de instruir a los pacientes sobre el protocolo de ayuno intermitente y realizar el acompañamiento nutricional.
- Psicooncólogo o psicólogo clínico: encargado de evaluar la aceptación y adaptación emocional de los pacientes durante la intervención.
- Estadístico: asesorará en el diseño del análisis estadístico, cálculo del tamaño muestral y procesamiento de resultados.

- Personal auxiliar de enfermería o coordinación clínica: colaborará en la recogida de datos clínicos, control de seguimiento y soporte durante las visitas programadas.

2.9. Cronograma de ejecución

El estudio se plantea con una duración aproximada de 24 meses, distribuidos en distintas fases. A continuación, se muestra el cronograma estimado:

Tabla 1 Cronograma de ejecución

Fase	Mes 1-2	Mes 3-6	Mes 7-18	Mes 19-21	Mes 22-24
Revisión bibliográfica y diseño					
Aprobación ética y reclutamiento					
Intervención y recogida de datos					
Análisis de datos					
Redacción de informe final y difusión					

Fuente: elaboración propia, 2025.

2.10. Presupuesto estimado

El presupuesto está diseñado para cubrir los recursos mínimos necesarios para implementar el proyecto en un entorno clínico con seguimiento nutricional. Se presenta una estimación general orientativa:

Tabla 2 Presupuesto

Concepto	Costo unitario (€)	Cantidad Estimada	Total(€)
Investigador principal (10% dedicación, 24 meses)	600 € / mes	24 meses	14.400
Nutricionista clínico (20% dedicación, 18 meses)	800€/mes	18 meses	14,400
Técnico de laboratorio (10% dedicación, 12 m)	500€/mes	12 meses	6,000
Tubos de extracción sanguínea	0,50 €/ud	70 pax × 3 visitas = 210	105
Agujas y jeringas	0,40€/ud	210	84
Kits analíticos (glucosa, insulina, leptina)	25 €/pax/visita	70 × 3 visitas = 210	5,250
Báscula de bioimpedancia	800€/ud	1	800
Cintas métricas	5€/ud	5	25
Software estadístico y licencias	-	1 licencia	1,200
Documentación y material educativo	10€/ pax	70	700
Gestión ética y seguros	-	-	1,500
Transporte, dietas	40€/pax	70	2,800
Difusión científica (congresos, publicaciones)			2800
Total			50,264

Fuente: elaboración propia, 2025.

2.11. Resultados esperados

Se espera que el protocolo aplicado con ayuno intermitente (AI), bajo un esquema de 14:10 (14 horas de ayuno y 10 de ingesta), sea una intervención factible, segura, bien tolerada y sin incremento de efectos secundarios adversos graves, en comparación con el grupo control con alimentación habitual en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama HER2 negativo y ER/PR <10 % sometidas a quimioterapia neoadyuvante (NCT). Esta expectativa se fundamenta en estudios clínicos preliminares (Safdie et al., 2009; Dorff et al., 2016; de Groot et al., 2015; Bauersfeld et al., 2018; Omar et al., 2022) y en la experiencia de ventanas de alimentación restringida en población general (Koppold-Liebscher et al., 2020; Gabel et al., 2022).

- Resultados clínicos y de tolerancia: al comparar con el grupo control, se anticipa mejor tolerancia a la quimioterapia y mejor calidad de vida, con reducción de síntomas como fatiga, náuseas y efectos no deseados a nivel gastrointestinal durante el tratamiento. Esto es coherente con respecto a los hallazgos observados en ensayos y series piloto que aplicaron ayuno controlado alrededor de los ciclos de quimioterapia (de Groot et al., 2015; Bauersfeld et al., 2018; Dorff et al., 2016; Safdie et al., 2009; Omar et al., 2022).
- Parámetros antropométricos y composición corporal: se espera un mejor control de la composición corporal. Concretamente, del peso y de la circunferencia de cintura en el grupo que realiza el AI 14:10, con mantenimiento de masa magra y reducción moderada de masa grasa, frente al grupo control, de acuerdo con lo descrito para ventanas de alimentación restringida (Gabel et al., 2022; Cienfuegos et al., 2022).
- Perfil metabólico: en comparación con el grupo control, en el grupo que realiza ayuno intermitente 14:10 se esperan mejoras modestas en glucosa en ayunas e insulina (y, en su caso, HOMA-IR), junto con ajustes favorables del perfil lipídico (triglicéridos y/o LDL-c), en línea con la literatura sobre restricción temporal de la ingesta (Gabel et al., 2022; Cienfuegos et al., 2022; Patterson et al., 2015).

- Marcadores inflamatorios: en el grupo que realiza el AI 14:10 se prevé una disminución discreta de la inflamación sistémica (p. ej., PCR y/o IL-6) respecto al grupo control, compatible con los efectos antiinflamatorios descritos para intervenciones de restricción temporal y cambios dietéticos (Patterson et al., 2015).
- Eficacia oncológica: aunque el estudio está dimensionado como piloto, se explorará la tasa de pCR. Se espera que sea inferior frente al grupo control y se espera observar una mejoría en la pCR, coherente con la hipótesis biológica de menor señalización anabólica y mejor tolerancia a la quimioterapia (de Groot et al., 2015; Dorff et al., 2016; Bauersfeld et al., 2018). Independientemente, cualquier diferencia se interpretará con cautela por el tamaño de la muestra.
- Aplicación: se espera por parte del grupo que realiza AI 14:10, que muestren adherencia, seguridad y señales de beneficio clínico/metabólico frente al control.

Finalmente, este estudio puede contribuir a una nueva línea de intervención personalizada, integrando estrategias nutricionales basadas en cronobiología en el manejo integral del cáncer de mama, particularmente en pacientes con factores de riesgo como el sobrepeso y obesidad. Si los resultados son positivos, se justificaría la implementación futura de ensayos clínicos aleatorizados con grupo control, que permitan establecer evidencia robusta sobre los beneficios del AI durante la quimioterapia.

4. Conclusiones

El presente proyecto de investigación plantea una intervención basada en el ¹ ayuno intermitente (14:10) en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo y receptores hormonales (ER/PR) menores al 10 %, que reciben tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Si bien el ayuno intermitente ha demostrado beneficios potenciales en estudios preclínicos y en algunas intervenciones humanas limitadas, su

aplicabilidad en este subgrupo específico de pacientes oncológicos continúa siendo un campo emergente y poco explorado.

La finalidad principal de este trabajo es establecer las bases metodológicas necesarias para evaluar la viabilidad, la seguridad y la posible eficacia clínica del ayuno intermitente como estrategia nutricional complementaria durante la quimioterapia. En particular, se plantea investigar la capacidad de los pacientes para adherirse a este patrón alimentario, así como los posibles efectos en la respuesta patológica tumoral, en parámetros inflamatorios y metabólicos, y en la calidad de vida.

Este proyecto enfatiza la necesidad de diseñar cuidadosamente el protocolo de intervención, considerando factores clave como el perfil clínico y nutricional de los pacientes, la etapa del cáncer, el régimen de quimioterapia, la supervisión médica durante la intervención, y los mecanismos de apoyo psiconutricional para fomentar la adherencia. La inclusión de marcadores clínicos objetivos y medidas subjetivas centradas en el paciente permitirá una evaluación más completa de los efectos del ayuno intermitente en este contexto clínico.

Aunque los resultados aún no han sido obtenidos, se espera que este proyecto contribuya a generar evidencia preliminar sólida sobre la viabilidad del ayuno intermitente como herramienta coadyuvante en el tratamiento integral del cáncer de mama. De confirmarse su aplicabilidad y seguridad, este enfoque podría incorporarse en futuras líneas de investigación y ensayos clínicos controlados, ofreciendo una opción complementaria para mejorar la tolerancia a la quimioterapia, modular el entorno metabólico tumoral y atender comorbilidades asociadas como el sobrepeso o la inflamación sistémica.

Finalmente, este trabajo se presenta como un primer paso hacia una investigación más profunda e interdisciplinar, que integre la nutrición, la oncología y el bienestar del paciente oncológico, desde un enfoque innovador y centrado en la persona. La implementación del proyecto requerirá la aprobación ética correspondiente, un equipo de trabajo capacitado y un seguimiento metodológico riguroso que garantice la validez y aplicabilidad de los futuros resultados.

Referencias

- Bahrami, A., Najafzadeh, M., Ghaffari, S., et al. (2024). Fasting-mimicking diet during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1483707. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1483707>
- Bauersfeld, S. P., Kessler, C. S., Wischnewsky, M., Jaensch, A., Steckhan, N., Stange, R., Kunz, B., Brückner, B., Sehouli, J., & Michalsen, A. (2018). 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), 476. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4353-2>
- Brandhorst, S., & Longo, V. D. (2021). Fasting and fasting-mimicking diets for chemotherapy augmentation. *GeroScience*, 43(3), 1201–1216. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00317-7>
- Cienfuegos, S., Corapi, S., Gabel, K., Ezpeleta, M., Kalam, F., Lin, S., Pavlou, V., & Varady, K. A. (2022). Effect of Intermittent Fasting on Reproductive Hormone Levels in Females and Males: A Review of Human Trials. *Nutrients*, 14(11), 2343. <https://doi.org/10.3390/nu14112343>
- Clifton, K. K., Ma, C. X., Fontana, L., & Peterson, L. L. (2021). Intermittent fasting in the prevention and treatment of cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(6), 527-546.

- de Groot, S., Vreeswijk, M. P., Welters, M. J., Gravesteijn, G., Boei, J. J., Jochems, A., Houtsma, D., Putter, H., van der Hoeven, J. J., Nortier, J. W., Pijl, H., & Kroep, J. R. (2015). The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC cancer*, 15, 652. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1663-5>
- de Groot, S., Pijl, H., van der Hoeven, J. J., & Kroep, J. R. (2019). Effects of short-term fasting on cancer treatment. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 38(1), 1-14.
- Donnelly, L. S., Shaw, R. L., Pegington, M., Armitage, C. J., Evans, D. G., Howell, A., & Harvie, M. N. (2018). 'For me it's about not feeling like I'm on a diet': a thematic analysis of women's experiences of an intermittent energy restricted diet to reduce breast cancer risk. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*, 31(6), 773–780. <https://doi.org/10.1111/jhn.12571>
- Dorff, T. B., Groshen, S., Garcia, A., Shah, M., Tsao-Wei, D., Pham, H., ... & Quinn, D. I. (2016). Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. *BMC cancer*, 16(1), 1-9.

- Dossus, L., Jimenez-Corona, A., Romieu, I., Boutron-Ruault, M. C., Boutten, A., Dupré, T., Fagherazzi, G., Clavel-Chapelon, F., & Mesrine, S. (2014). C-reactive protein and postmenopausal breast cancer risk: results from the E3N cohort study. *Cancer causes & control : CCC*, 25(4), 533–539. <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0355-9>
- MowersEnglert, J. M., & Powell, J. D. (2016). Hunger Pains: Stimulating the Appetite of the Immune System for Cancer. *Cancer cell*, 30(1), 13–15. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.06.019>
- Gabel, K., Cares, K., Varady, K., Gadi, V., & Tussing-Humphreys, L. (2022). Current evidence and directions for intermittent fasting during cancer chemotherapy. *Advances in Nutrition*, 13(2), 667-680.
- Kim, E. J., Choi, M. R., Park, H., Kim, M., Hong, J. E., Lee, J. Y., Chun, H. S., Lee, K. W., & Yoon Park, J. H. (2011). Dietary fat increases solid tumor growth and metastasis of 4T1 murine mammary carcinoma cells and mortality in obesity-resistant BALB/c mice. *Breast cancer research : BCR*, 13(4), R78. <https://doi.org/10.1186/bcr2927>
- Koppold-Liebscher, D., Kessler, C. S., Steckhan, N., Bähr, V., Kempter, C., Wischnewsky, M., ... & Michalsen, A. (2020). Short-term fasting accompanying chemotherapy as a supportive therapy in

gynecological cancer: Protocol for a multicenter randomized controlled clinical trial. *Trials*, 21, 1-12.

Lee, C., Safdie, F. M., Raffaghello, L., Wei, M., Madia, F., Parrella, E., Hwang, D., Cohen, P., Bianchi, G., & Longo, V. D. (2010). Reduced levels of IGF-I mediate differential protection of normal and cancer cells in response to fasting and improve chemotherapeutic index. *Cancer research*, 70(4), 1564–1572. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3228>

Lee, C., Raffaghello, L., Brandhorst, S., Safdie, F. M., Bianchi, G., Martin-Montalvo, A., Pistoia, V., Wei, M., Hwang, S., Merlino, A., Emionite, L., de Cabo, R., & Longo, V. D. (2012). Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Science translational medicine*, 4(124), 124ra27. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003293>

Longo, V. D., & Fontana, L. (2010). Calorie restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms. *Trends in pharmacological sciences*, 31(2), 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2009.11.004>


Levine, M. E., Suarez, J. A., Brandhorst, S., Balasubramanian, P., Cheng, C. W., Madia, F., Fontana, L., Mirisola, M. G., Guevara-Aguirre, J., Wan, J., Passarino, G., Kennedy, B. K., Wei, M., Cohen, P., Crimmins, E. M., & Longo, V. D. (2014). Low protein

intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. *Cell metabolism*, 19(3), 407–417.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.02.006>

Lutes, C., Zelig, R., & Radler, D. R. (2020). Safety and feasibility of intermittent fasting during chemotherapy for breast cancer: a review of the literature. *Topics in Clinical Nutrition*, 35(2), 168–177.

Malinowski, B., Zalewska, K., Węsierska, A., Sokołowska, M. M., Socha, M., Liczner, G., Pawlak-Osińska, K., & Wiciński, M. (2019). Intermittent Fasting in Cardiovascular Disorders-An Overview. *Nutrients*, 11(3), 673.
<https://doi.org/10.3390/nu11030673>

Mowers, E. E., Sharifi, M. N., & Macleod, K. F. (2017). Autophagy in cancer metastasis. *Oncogene*, 36(12), 1619–1630.

Naveed, S., Aslam, M., & Ahmad, A. (2014). Starvation based differential chemotherapy:  a novel approach for cancer treatment. *Oman medical journal*, 29(6), 391–398.
<https://doi.org/10.5001/omj.2014.107>

Nencioni, A., Caffa, I., Cortellino, S., & Longo, V. D. (2018). Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. *Nature*

reviews. Cancer, 18(11), 707–719.
<https://doi.org/10.1038/s41568-018-0061-0>

Nowosad, K., & Sujka, M. (2021). Effect of Various Types of Intermittent Fasting (IF) on Weight Loss and Improvement of Diabetic Parameters in Human. *Current nutrition reports*, 10(2), 146–154.
<https://doi.org/10.1007/s13668-021-00353-5>

Omar, E. M., Omran, G. A., Mustafa, M. F., & El-Khodary, N. M. (2022). Intermittent fasting during adjuvant chemotherapy may promote differential stress resistance in breast cancer patients. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 34(1), 38.

Pak, M., Bozkurt, S., Pınarbaşı, A., Öz Arslan, D., & Aksungar, F. B. (2022). Effects of Prolonged Intermittent Fasting Model on Energy Metabolism and Mitochondrial Functions in Neurons. *Annals of neurosciences*, 29(1), 21–31.
<https://doi.org/10.1177/09727531211072303>

Patterson, R. E., Laughlin, G. A., LaCroix, A. Z., Hartman, S. J., Natarajan, L., Senger, C. M., Martínez, M. E., Villaseñor, A., Sears, D. D., Marinac, C. R., & Gallo, L. C. (2015). Intermittent Fasting and Human Metabolic Health. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(8),

Petibone, D. M., Majeed, W., & Casciano, D. A. (2017). Autophagy function and its relationship to pathology, clinical applications,

drug metabolism and toxicity. Journal of applied toxicology : JAT, 37(1), 23–37. <https://doi.org/10.1002/jat.3393> 1203–1212.
<https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.02.018>

Prentice, R. L., Caan, B., Chlebowski, R. T., Patterson, R., Kuller, L. H., Ockene, J. K., Margolis, K. L., Limacher, M. C., Manson, J. E., Parker, L. M., Paskett, E., Phillips, L., Robbins, J., Rossouw, J. E., Sarto, G. E., Shikany, J. M., Stefanick, M. L., Thomson, C. A., Van Horn, L., Vitolins, M. Z., ... Henderson, M. M. (2006). Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA, 295(6), 629–642.
<https://doi.org/10.1001/jama.295.6.629>

Rynders, C. A., Thomas, E. A., Zaman, A., Pan, Z., Catenacci, V. A., & Melanson, E. L. (2019). Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss. Nutrients, 11(10), 2442.
<https://doi.org/10.3390/nu11102442>

Safdie, F. M., Dorff, T., Quinn, D., Fontana, L., Wei, M., Lee, C., Cohen, P., & Longo, V. D. (2009). Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. Aging, 1(12), 988–1007.
<https://doi.org/10.18632/aging.100114>

Tiwari, S., Sapkota, N., & Han, Z. (2022). Effect of fasting on cancer: A narrative review of scientific evidence. *Cancer science*, 113(10), 3291–3302. <https://doi.org/10.1111/cas.15492>

Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(2), 87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>

ORIGINALITY REPORT

5%

SIMILARITY INDEX

4%

INTERNET SOURCES

4%

PUBLICATIONS

3%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

ichgcp.net

Internet Source

3%

2

Submitted to Universidad Tecnológica de Santiago

Student Paper

1%

3

Submitted to Universidad de La Laguna

Student Paper

1%

4

Submitted to Universidad Manuela Beltrán Virtual

Student Paper

1%

5

Submitted to UNIBA

Student Paper

1%

Exclude quotes On

Exclude bibliography On

Exclude matches < 1%