

DOI: <https://doi.org/10.56712/latam.v4i1.259>

Efectos del ayuno intermitente en el hipocampo y la memoria: una revisión sistemática

Effects of intermittent fasting on hippocampus and memory: a systematic review

Mauricio Núñez Núñez

Universidad Técnica de Ambato
am.nunez@uta.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-9692-1642>
Grupo de Investigación NUTRIGENX
Ambato – Ecuador

Verónica Fernanda Flores Hernández

Universidad Técnica de Ambato
vf.floresh@uta.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-6409-0728>
Grupo de investigación NUTRIGENX

Daniel Gavilanes Gómez

Universidad Técnica de Ambato
gd.gavilanes@uta.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0003-1388-0556>
Grupo de investigación NUTRIGENX

Fabrizio Alejandro Vásquez de la Bandera Cabezas

Universidad Técnica de Ambato
cfa.vasquez@uta.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-5809-7325>
Grupo de investigación NUTRIGENX

Alba Del Pilar Vargas Espín

Universidad Técnica de Ambato
adp.vargas@uta.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-9999-0168>
Grupo de investigación NUTRIGENX

Artículo recibido: día 14 de diciembre de 2022. Aceptado para publicación: 20 de enero de 2023.
Conflictos de Interés: Ninguno que declarar.

Todo el contenido de LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades, publicados en este sitio está disponibles bajo Licencia Creative Commons . 

Como citar: Núñez Núñez, M., Flores Hernández, V. F., Gavilanes Gómez, D., Vásquez de la Bandera Cabezas, F. A., & Vargas Espín, A. D. P. (2023). Efectos del ayuno intermitente en el hipocampo y la memoria: una revisión sistemática. *LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades* 4(1), 406-420. <https://doi.org/10.56712/latam.v4i1.259>

Resumen

El ayuno intermitente (AI) es un tipo de restricción dietética que presenta efectos en la pérdida de peso, el funcionamiento cardiovascular, el riesgo de desarrollar Alzheimer y otras enfermedades. No obstante, sus efectos positivos continúan siendo controversiales. Por tanto, el objetivo del estudio fue determinar los efectos del AI sobre el hipocampo y la memoria mediante una revisión sistemática de 8 artículos obtenidos de Pubmed, Web of Science y Psycinfo. Los resultados indican que los ratones que fueron alimentados mediante AI presentaron cambios bioquímicos y estructurales a nivel de hipocampo, así como mejores resultados en las pruebas de memoria. Por otro lado, las personas alimentadas mediante AI presentaron menores puntajes en la prueba de similitud. Se concluye que existen efectos beneficiosos en modelos animales. No obstante, en humanos los resultados, aunque, no se observan desventajas, las ventajas tampoco son evidentes.

Palabras clave: ayuno intermitente, hipocampo, memoria a corto plazo, memoria espacial a largo plazo, restricción dietética

Abstract

Intermittent fasting (IF) is a type of dietary restriction that has effects on weight loss, cardiovascular functioning, risk of developing Alzheimer's disease and other diseases. However, its positive effects remain controversial. Therefore, the aim of the study was to determine the effects of AI on the hippocampus and memory through a systematic review of 8 articles obtained from Pubmed, Web of Science and Psycinfo. The results indicate that mice fed AI showed biochemical and structural changes at the hippocampal level, as well as better results in memory tests. On the other hand, AI-fed individuals presented lower scores in the similarity test. It is concluded that there are beneficial effects in animal models. However, in humans the results, although no disadvantages are observed, the advantages are not evident either.

Keywords: intermittent fasting, hippocampus, short-term memory, long-term spatial memory, dietary restriction

INTRODUCCIÓN

La dieta consumida día a día puede afectar a nivel físico y mental. Se ha comprobado que la dieta puede casuar cambios estructurales y funcionales en el cerebro (Zamroziewicz & Barbey, 2016). Actualmente los efectos del tipo de dieta en la cognición son temas muy estudiados, por ejemplo, ratas alimentadas con alimentos altos en grasa presentaron ansiedad y lento aprendizaje (Kesby et al., 2015).

La restricción dietética (RD) es un tipo de intervención que ha demostrado resultados prometedores en el aumento de la esperanza de vida de determinados organismos gracias a la reducción de patologías asociadas con la vejez, además, puede ser de dos tipos, basado: (I) en el paradigma de restricción calórica (RC) y (II) en el ayuno intermitente (AI) (Alzoubi et al., 2021; Hu et al., 2017; Li et al., 2020). El AI ha sido estudiado como tratamiento exitoso en la pérdida de peso (Park et al., 2017) mejorando el funcionamiento cardiovascular, endócrino e inmunitario (Brandhorst & Longo, 2019), disminuyendo el riesgo de desarrollar Alzheimer (EA) (Hu et al., 2013), aumentando la expresión de factores neurotróficos y promoviendo neurogénesis en ratones (Li et al., 2020).

Asimismo, presenta beneficios a nivel cerebral. Se tiene evidencia de que el AI puede detener el deterioro cognitivo por la edad e inclusive restaurar determinadas funciones cognitivas dependientes del hipocampo (Khabour et al., 2010). No obstante, sus efectos positivos continúan siendo controversiales (McNeill et al., 2014). Por tanto, el objetivo de la presente revisión sistemática es determinar los efectos del ayuno intermitente sobre el hipocampo y la memoria.

MÉTODO

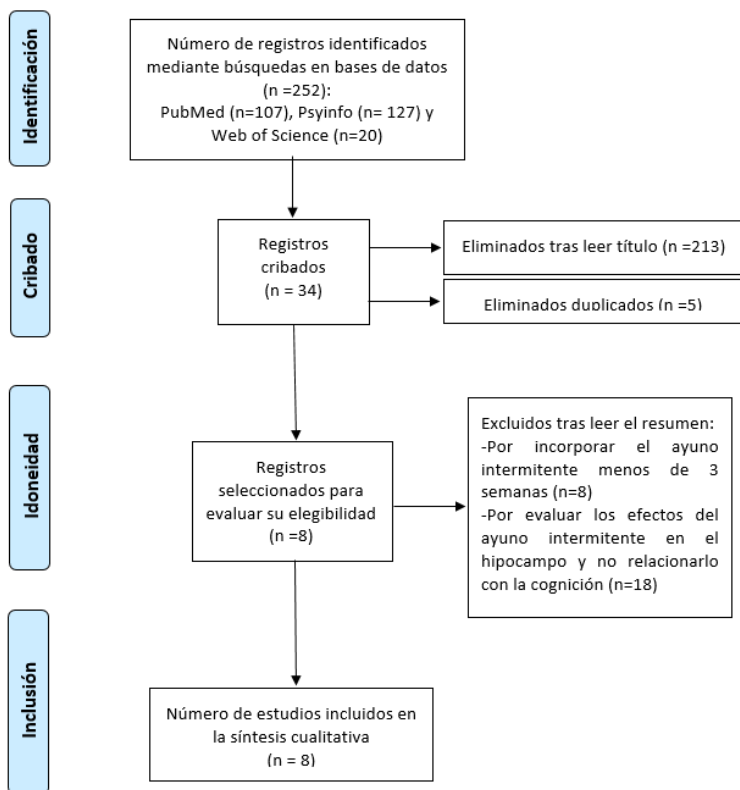
Materiales. Para elaborar la revisión sistemática se han utilizado 8 artículos obtenidos de Pubmed, Web of Science y Psycinfo. A continuación, se muestran las principales características de las investigaciones en la tabla 1.

Procedimiento. Para la selección de la información y la aplicación adecuada del modelo PRISMA (ver figura 1) se tomó como referencia lo expuesto por Urrútia & Bonfill (2010). La búsqueda científica se realizó entre marzo y octubre colocando los términos "intermittent fasting" e "hippocampus" en Pubmed, Web of Science y Psycinfo. Mas adelante, la búsqueda se extendió utilizando los operadores booleanos "AND" y "OR", y los términos "fasting", "food deprivation", "hippocampal activity", "cognition". Del total de artículos obtenidos (252 resultados), tras las lectura de títulos y subtítulos, seguido de la aplicación de los criterios de inclusión: (a) artículos publicados desde 2016 hasta 2022, (b) tratarse de ensayos clínicos o ensayos aleatorizados controlados, (c) estar escritos únicamente en inglés, (d) incluir modelos animales o humanos, (e) que el métodos de restricción dietética sea el ayuno intermitente (IF) per se o con otros métodos, (f) que el AI haya sido incorporado al menos por 3 semanas, (g) analizar efectos del AI sobre el hipocampo y la cognición; se obtuvieron 34 artículos potencialmente elegibles.

Posterior a la lectura de los resúmenes se eliminaron 26 estudios por: incorporar AI en un tiempo menor a 3 semanas (n=8), y evaluar los efectos de AI únicamente en el hipocampo y no relacionarlo con la cognición (n=18). Finalmente, fueron seleccionadas 8 investigaciones que evalúan los efectos del AI sobre el hipocampo y la cognición. De los 8 artículos, 7 estudian el AI en modelos animales (ratones), y sólo 1 artículo en humanos. Se trata de un estudio que proporciona información interesante sobre la metodología de estudio en el hipocampo en animales que no se puede realizar de manera directa en humanos.

Figura 1

Diagrama de 4 niveles modelo PRISMA



Análisis de la información. El análisis de la información se realiza en tres apartados: (1) efectos del AI sobre el hipocampo y la memoria en ratones sanos, (2) efectos del AI sobre el hipocampo y la memoria en ratones con enfermedades inducidas y (3) efectos del AI sobre la memoria en humanos.

En los dos primeros apartados se analizan los efectos del AI sobre el hipocampo describiendo cambios a nivel estructural, funcional y bioquímico. En cuanto al efecto sobre la memoria, se analizan los instrumentos utilizados, y las puntuaciones obtenidas en el ensayo de prueba y de evaluación.

En el tercer apartado, al tratarse de un estudio realizado en personas se describen únicamente los efectos en la memoria. Se describe el instrumento utilizado, así como, las puntuaciones antes y después del tratamiento con ayuno intermitente.

Tabla

Principales características de las investigaciones

Autor y año	Objetivo	Modelo	Tipo de enfermedad	Muestra	Tiempo (semanas) de RA	Función cognitiva evaluada	Instrumento de evaluación cognitiva
Alzoubi et al. (2021)	Determinar si el AI basado en el paradigma de días alternos inhibe el deterioro de la memoria dependiente del hipocampo secundario a la DAG.	A	Ninguna	60 ratones	6	MCP MLP	Laberinto acuático de brazos radiales
Hassanpour et al. (2019)	Examinar el papel del AI en la prevención de los problemas de aprendizaje y memoria en EM. Investigar si el AI mejora los cambios estructurales en el hipocampo y subregiones asociada a la EM.	A	EM	40 ratones	4	Memoria	Laberinto acuático de Morris
Hu et al. (2019)	Investigar los efectos del AI postoperatorios sobre los déficits cognitivos y sus mecanismos subyacentes.	A	DV	20 ratones	7	MCP	Laberinto acuático de Morris Prueba de reconocimiento de objetos nuevos
Kim et al. (2020)	Evaluar el impacto de la restricción energética (AI - REC) en una prueba cognitiva dependiente del hipocampo.	H	Obesidad	43 individuos	4	Memoria de reconocimiento	Tarea de similitud mnemónica
Li et al. (2020)	Investigar si GSK-3 β participa en la neurogénesis del hipocampo inducida por el AI.	A	EA	Sin especificar	12	Memoria	Laberinto acuático de Morris

Rubovitch et al. (2019) Determinar el impacto del AI y la RC en la cognición, y la expresión de SIRT-1 después de una lesión cerebral traumática. A LCT leve Sin especificar 4 Memoria Visual Prueba de reconocimiento de objetos nuevos

Autor y año	Objetivo	Modelo	Tipo de enfermedad	Muestra	Tiempo (semanas) de RA	Función cognitiva evaluada	Instrumento de evaluación cognitiva
Shin et al. (2018)	Determinar los efectos del AI en el funcionamiento cognitivo de ratas con deficiencia de estrógenos con y sin EA	A	Deficiencia de estrógenos EA	Sin especificar	4	Memoria	Laberinto acuático de Morris
Talani et al. (2016)	Analizar los efectos de la RA en la plasticidad a largo plazo de las sinapsis glutamatérgicas en el CA1.	A	Ninguna	Sin especificar	3	MCP	Laberinto de Barnes

Nota: A: Animal; AI: Ayuno intermitente; CA1: Área del hipocampo; DAG: Dieta alta en grasas; DV: Demencia Vasculare; EA: Enfermedad de Alzheimer; EM: Esclerosis Múltiple; H: Humano; LCT: Lesión craneal traumática; RA: Restricción alimentaria; RC: Restricción calórica; REC: Restricción energética continua; SIRT-1: Proteína neuroprotectora.

RESULTADOS

Se han seleccionado 7 estudios que determinan los efectos del ayuno intermitente (AI) en modelos animales. De estos, 2 investigaciones realizan sus estudios en ratones sanos, mientras que en 5 inducen enfermedades (esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular y lesión cerebral traumática). Además, en 4 investigaciones utilizan mínimo 20 ratones, pero en otras 4 no especifican la cantidad de animales utilizados en la muestra.

En cuanto al tiempo de tratamiento con AI, se observan 4 estudios que lo aplican durante 4 semanas, el resto de las investigaciones destinan tiempos distintos de 3, 6, 7 y 12 semanas de tratamiento. La función cognitiva evaluada en todas las investigaciones es la memoria y los instrumentos que utilizan son: laberinto de Morris (4), prueba de reconocimiento de objetos nuevos (2), laberinto acuático de brazos radiales (1) y laberinto de Barnes (1).

Por otro lado, se tiene un estudio en humanos. Se trata de una investigación que evalúa los efectos de AI en la memoria de reconocimiento de 40 sujetos con obesidad central a través de la tarea de similitud mnemónica.

Efectos del AI sobre el hipocampo y la memoria en ratones sanos

Hipocampo

Cambios bioquímicos. Alzoubi et al. (2021) encontró que el grupo de ratones con dieta alta en grasa (HFD) presentó: niveles significativos ($p < 0.01$) de reducción en el biomarcador glutatión reducido (GSH), niveles significativos ($p < 0.05$) de aumento en el biomarcador de la forma oxidada (GSSG), un ratio significativamente menor ($p < 0.05$) del biomarcador celular saludable (GSH/GSSG), actividad significativamente menor de enzimas que disminuyen el estrés oxidativo (catalasa y superóxido dismutasa - SOD: $p < 0.01$) en comparación a los dos grupos experimentales a los que se les aplicó el paradigma de ayuno intermitente de dos días (EODF, HFD/EODF).

Talani et al. (2016) muestra que los niveles de agonistas de receptores de CB1R (en el sistema cannabinoide endógeno) fueron estadísticamente menores ($p < 0.01$) en las sinapsis glutamérgicas del área CA1 del hipocampo en el grupo de ratones con ayuno intermitente (FR). Además, los niveles en la proteína de factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF) aumentaron en FR ($p < 0.05$).

Cambios estructurales. Talani et al. (2016) observó una mayor magnitud en las sinapsis de potenciación a largo plazo ($p < 0.05$), y aumento del porcentaje ($44,3 \pm 2,1\%$) de espinas dendríticas en CA1 en comparación al grupo control ($37,2 \pm 2,7\%$).

Memoria

Alzoubi et al. (2021) evaluó la memoria a corto (MCP) y largo plazo (MLP) (30 min y 5 horas respectivamente, después de la etapa de aprendizaje), mediante la prueba del laberinto acuático de brazos radiales. Los ratones del grupo HFD obtuvieron peores resultados en el rendimiento de memoria (MCP, MLP: $p < 0.01$) y cometieron un número alto significativo de errores ($p < 0.01$) en comparación a los dos grupos EODF, HFD/EODF. Asimismo, Talani et al. (2016) evaluó la MCP con la prueba de laberinto de Barnes y obtuvo que en el grupo FR los ratones encontraron el agujero en un tiempo significativamente menor ($p = 0.0387$) que el grupo control.

Efectos del AI sobre el hipocampo y la memoria en ratones con enfermedades inducidas

Hipocampo

Cambios bioquímicos. Li et al. (2020) determinó que ratones con enfermedad de Alzheimer (EA) alimentados con AI (TG-IF) presentaron niveles más altos ($p < 0.05$) del enzima glucógeno sintasa quinasa 3 β (GSK-3 β) asociada al desarrollo y función neurológica, en comparación a ratones con EA alimentados regularmente. Igualmente, los niveles de expresión de BDNF aumentaron en el grupo de ratones IF ($p < 0.01$). Shin et al. (2018) observó menores depósitos del péptido β - amiloide (β A) en el grupo de ratones con EA alimentados con AI (AD-IMF) ($p < 0.05$) que en ratones con EA con alimentación típica (AD-AL).

En el estudio de Hu et al. (2019), luego de haber intervenido a ratas para causar demencia vascular (DV) por oclusión de las dos carótidas, se descubrió que la DV disminuyó la expresión de proteína BDNF y la proteína del complejo de densidad postsináptica 95 (PSD95) en el hipocampo. Sin embargo, los ratones que estuvieron bajo el régimen de AI después de la operación (2VO-IF), conservaron los niveles de estas proteínas ($p < 0.01$ para cada proteína) en relación con ratas que se alimentaron con el régimen habitual (2VO-AL). También, el tratamiento con AI aumentó la actividad de SOD (1 y 2) ($p < 0.01$) y los niveles de GSH ($p < 0.01$), pero disminuyó los niveles de malondialdehído (MDA) ($p < 0.01$) asociadas a estrés oxidativo neuronal. Se halló que los niveles de la proteína del receptor tipo Toll 4 (TLR4) y las citocinas inflamatorias después de la operación disminuyeron en el grupo 2VO-IF a diferencia del grupo 2VO-AL.

Rubovitch et al. (2019) en su estudio, detectó que tras haber causado lesión cerebral traumática en ratones disminuyeron los niveles de la proteína sirtuin 1 (SIRT1) concomitante con la neuroprotección. No obstante, en el grupo de ratones que pertenecieron al grupo de AI la disminución no fue significativa ($p < 0.01$).

Cambios estructurales. En la investigación de Hassanpour et al. (2019) se observó un volumen mayor del giro dentado (GD) y CA1 del hipocampo en ratas con esclerosis múltiple (EM) alimentadas con AI (F) en comparación a ratas con alimentación a voluntad.

Cambios funcionales. Li et al. (2020) observó una reducción en la señalización la vía de insulina ($p < 0.05$) en ratones del grupo TG-IF.

Memoria

En cuatro investigaciones se utilizó el laberinto de Morris para evaluar la memoria espacial a largo plazo dependiente del hipocampo, así:

Li et al. (2020) registró que luego de la fase de entrenamiento el grupo TG-IF: recorrió menor distancia para encontrar el cuadrante objetivo, la latencia de escape fue significativamente menor ($p < 0.01$) y permaneció más tiempo ($p < 0.01$) en la plataforma objetivo luego de encontrarla, comparado con el grupo con EA alimentado a voluntad (TG-AL). De igual modo, los ratones del grupo F del estudio de Hassanpour et al. (2019): nadó recorridos más cortos, necesitó de menos tiempo para escapar ($p \leq 0.002$) y se mantuvo más tiempo en el cuadrante que les mantiene a salvo ($p = 0.00$) confrontándolo con el grupo con EM alimentado a placer.

Shin et al. (2018) observó que los ratones alimentados con AI: necesitaron menos tiempo escape y permanecieron en el cuadrante objetivo por más tiempo que AD-AL. Estos resultados también se obtuvieron en el estudio de Hu et al. (2019), es decir, el tiempo de permanencia en la plataforma fue mayor en el grupo 2VO-IF ($p < 0.01$) cotejado con el grupo de ratones que no fueron inducidos DV y se alimentaban regularmente; por otro lado, no se encontraron diferencias significativas en el tiempo de escape entre 2VO-AL y 2VO-IF.

En dos investigaciones se utilizó la prueba de reconocimiento de objetos para evaluar la memoria a corto plazo, así:

Hu et al. (2019) evidenció que los ratones 2VO-IF (71%) permanecieron un porcentaje mayor de tiempo ($p < 0.01$) que sus pares 2VO-AL (50%) observando los objetos nuevos. Del mismo modo, Rubovitch et al. (2019) se percató que en las ratas con lesión traumática el tiempo analizando los objetos nuevos fue menor ($p < 0.01$) en relación a los controles sanos. Este efecto disminuyó al incorporar la dieta de AI en los ratones con lesión.

Efectos del AI sobre la memoria en humanos.

Kim et al. (2020) utilizaron la tarea de similitud mnemónica para evaluar la memoria de reconocimiento y notaron que el grupo de personas que siguieron la dieta de AI presentaron puntaje menor significativo ($p = 0.007$) en comparación al puntaje inicial obtenido antes de empezar el AI.

DISCUSIÓN

Se observó que el AI es un paradigma con múltiples efectos y beneficios. En ratones sanos genera cambios a nivel bioquímico y estructural, mientras que en ratones enfermos sus efectos incluyen cambios funcionales en el hipocampo y el rendimiento en la memoria. Finalmente, en humanos hay poca evidencia científica que demuestre sus beneficios reales, por lo que los resultados presentados deben ser tomados con cautela.

Cambios bioquímicos

Los resultados obtenidos por Alzoubi et al. (2021) permite evidenciar que el AI detiene la reducción de biomarcadores (GSH, GSH/GSSG, catalasa y SOD) que protegen contra los efectos del estrés oxidativo causado por el consumo de dietas altas en grasas (DAG). En su estudio anterior Alzoubi et al. (2013), determinó que una dieta alta en grasas induce estrés oxidativo en el hipocampo, lo cual genera problemas relacionados con la memoria. Entonces, se podría pensar que el AI tiene efectos antioxidantes. Lo observado por Hu et al. (2019) en ratones con demencia vascular inducida apuntan a suponer que el AI postoperatorio inhibe la disminución de SOD y GSH, estos hallazgos indican que el paradigma de alimentación basado en ayuno intermitente previno el daño oxidativo hipocámpal y por ende, el deterioro de la memoria.

Lee et al. (2020) sometió a ratones durante cinco meses de AI corroborando un aumento de biomarcadores como GSH y SOD que cumplen funciones antioxidantes en el cerebro. Además, los resultados en la prueba de MCP y MLP van en concordancia al estudio de L. Li et al. (2013) que evidenció un retardo en el deterioro de la memoria cuando los ratones fueron expuestos inicialmente a DAG y continuaron con AI.

β A es otra proteína asociada a procesos oxidativos, su acumulación está relacionada con la EA y problemas en la memoria (Allegri et al., 2021). Los niveles de β A fueron menores en el grupo de ratones con EA alimentados con AI en la investigación de Shin et al. (2018). Incluso, este grupo presentó mejores resultados en la prueba de memoria, pareciendo que este tipo de dieta protege el deterioro de memoria al reducir los depósitos de β A.

Siguiendo la línea de los biomarcadores, los niveles altos de BDNF encontrados en ratas con AI (Talani et al., 2016) podría relacionarse con al aumento de sinapsis de potenciación a largo plazo y el aumento de espinas dendríticas en CA1, esto es coherente con lo encontrado por Rich et al. (2010). Los niveles altos de GSK-3 β y BDNF encontrados en ratones con EA en el estudio de W. Li et al. (2020) también fueron alimentados bajo AI. Así también, los resultados demuestran que posiblemente gracias al AI, los niveles de BDNF y PSD95 se mantuvieron en ratas inducidas demencia vascular pese a su condición (Y. Hu et al., 2019).

La concentración de la proteína BDNF es abundante en el hipocampo (Song et al., 2017) y está relacionada con la neurogénesis (Anson et al., 2003). El ejercicio físico y la RD pueden inducir la expresión de esta proteína (Shohayeb et al., 2018). El AI actúa cuando el interruptor de metabolismo está activado, manteniendo bajo el nivel de glucosa y aumentando la expresión de BDNF (Y. Hu et al., 2019). Por lo tanto, los resultados antes mencionados son la base para creer que el AI promueve la neurogénesis y mejora la función cognitiva.

La proteína SIRT1 igualmente se vincula con el desarrollo neuronal, el crecimiento de neuritas y la ramificación dendrítica (X. Li et al., 2013). Niveles bajos de SIRT1 coadyuvan el deterioro cognitivo (Stamatovic et al., 2019). Al sufrir traumatismo o lesión cerebral se ha evidenciado una disminución de SIRT1 como se observó en Rubovitch et al. (2019). No obstante, los ratones que estuvieron bajo el tratamiento de AI no presentaron disminución significativa de SIRT1. Esto sugiere que el AI protegería contra los déficits de memoria espacial vinculados al hipocampo.

Por otro parte, a nivel bioquímico, el receptor CB1R también se ha visto alterado bajo el régimen de AI. Según Mackie (2008) hay una alta expresión de CB1R en el hipocampo, pero una expresión alta de agonistas de este tipo de receptor afecta al aprendizaje y la memoria (Suenaga et al., 2008). La disminución de receptores agonistas de CB1R y los mejores resultados de memoria que obtuvieron el grupo FR en la prueba de Barnes (Talani et al., 2016), supone que el AI mejora la MCP a partir de poca expresión de CB1R. Madronal et al. (2012) hallaron que CB1R hipocampal está fuertemente relacionado con el aprendizaje y la formación de la memoria.

Cambios estructurales

El aumento de porcentaje de espinas dendríticas en CA1 de ratas sanas (Talani et al., 2016), y el aumento de volumen en CA1 y el giro dentado de ratas con EM (Hassanpour et al., 2019), demuestran que el AI beneficia a los componentes y estructuras que forman el hipocampo. Pero no solo eso, además, como sugieren Bourne y Harris (2007) los cambios en CA1 están implicados en el almacenamiento de información y la memoria. Una disminución del volumen del hipocampo está asociada con problemas de aprendizaje espacial y memoria (Mancini et al., 2017). Estos hallazgos van en consonancia con los de Ghezzi et al. (2017), quienes consideran que el AI mejoraría el aprendizaje y la memoria.

Cambios funcionales

La reducción en la señalización de la vía de insulina en ratones del grupo TG-IF en el estudio de Li et al. (2020) estimula el aumento de la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK). Lage et al. (2008) aseveran esta relación y encontraron que la activación de AMPK mejoró la capacidad de memoria espacial. Posteriormente, Ma et al. (2018) obtuvieron los mismos resultados y refieren mejora del aprendizaje espacial en ratas que presentaron menor señalización de insulina.

Ayuno intermitente en humanos

Actualmente se están acumulando datos de los beneficios del ayuno intermitente en humanos. La mayor parte de beneficios son sobre marcadores de salud en general y envejecimiento saludable (Redman y Ravussin, 2011). Por ejemplo, la alimentación en días alternos durante 3 años en personas no obesas disminuyó el 50% de hospitalización y las tasas de mortalidad (Stekovic et al., 2019).

No obstante, los efectos del AI en el funcionamiento cognitivo son escasos. Inesperadamente, los resultados obtenidos en el estudio de Kim et al. (2020) evidenciaron menores puntajes en la prueba de reconocimiento posterior a la aplicación del AI. Dado que la población de estudio en su mayoría era de la tercera edad, esta incongruencia puede explicarse según la paradoja de la obesidad, en la que la disminución de masa corporal en edades avanzadas puede afectar en la cognición (Memel et al., 2016).

Para determinar si existen cambios significativos en la cognición se necesitan tiempos de intervención más largos. Ahora, deberá tomarse en cuenta que intervenciones prolongadas con ayuno intermitente podría ser difícil para la población de estudio y en el peor de los casos podrían aumentar la probabilidad de que condiciones médicas existentes empeoren o aparezcan nuevas (Wei et al., 2017).

Finalmente la presente revisión sistemática se enfrentó a varias limitaciones: (1) no se analizan los tipos de ayuno intermitente que utilizaron los estudios, porque en modelos animales se refieren a periodos de 22 a 24 horas, situación que no se puede replicar en humanos por las consecuencias que advierte Wei et al. (2017), (2) las estrategias de búsqueda utilizadas no permitieron encontrar más de una investigación en humanos en la que se utilice el AI en al menos 3 semanas, (3) los efectos presentados sobre el hipocampo deben ser analizados con cautela, ya que se realizan a partir del estudio de cerebro en ratones no comparable con el cerebro humano.

CONCLUSIONES

El ayuno intermitente es un tipo de dieta que presenta efectos y beneficios a nivel bioquímico, estructural y funcional en el hipocampo de roedores, concomitantes con el funcionamiento de la memoria. Es decir, los efectos generados a nivel de hipocampo se vuelven evidentes a través de los buenos resultados en pruebas de memoria a corto y largo plazo. Sin embargo, los resultados obtenidos en humanos no son consistentes con los del modelo animal. Aunque, no se observan desventajas, las ventajas tampoco son evidentes, y esto podría deberse a las variables que no se pueden controlar (como enfermedades previas o condiciones genéticas predisponentes) que podrían afectar los efectos de incorporar tiempos prolongados de AI.

REFERENCIAS

- Allegri, R. F., Chrem Mendez, P., Russo, M. J., Cohen, G., Calandri, I., Campos, J., Nahas, F., Surace, E., Vazquez, S., & Sevlever, G. (2021). Biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en deterioro cognitivo leve: Experiencia en una clínica de memoria de Latinoamérica. *Neurología*, 36(3), 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.12.011>
- Alzoubi, K. H., Khabour, O. F., Al-Awad, R. M., & Aburashed, Z. O. (2021). Every-other day fasting prevents memory impairment induced by high fat-diet: Role of oxidative stress. *Physiology & Behavior*, 229. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113263>
- Alzoubi, K. H., Khabour, O. F., Salah, H. A., & Abu Rashid, B. E. (2013). The combined effect of sleep deprivation and western diet on spatial learning and memory: Role of BDNF and oxidative stress. *Journal of Molecular Neuroscience*, 50(1), 124-133. <https://doi.org/10.1007/s12031-012-9881-7>
- Anson, R. M., Guo, Z., de Cabo, R., Iyun, T., Rios, M., Hagepanos, A., Ingram, D. K., Lane, M. A., & Mattson, M. P. (2003). Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(10), 6216-6220. <https://doi.org/10.1073/pnas.1035720100>
- Bourne, J., & Harris, K. M. (2007). Do thin spines learn to be mushroom spines that remember? *Current Opinion in Neurobiology*, 17(3), 381-386. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.04.009>
- Brandhorst, S., & Longo, V. D. (2019). Dietary restrictions and nutrition in the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Circulation Research*, 124(6), 952-965. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313352>
- Ghezzi, A., Baroncini, D., Zaffaroni, M., & Comi, G. (2017). Pediatric versus adult MS: Similar or different? *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders*, 2(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s40893-017-0022-6>
- Hassanpour, A., Hassanpour, A., Rezvani, M. E., Sharifabad, M. H., & Basiri, M. (2019). The effect of intermittent fasting diet on the hippocampus of adult male mouse after inducing demyelination by ethidium bromide injection. *International Journal of Morphology*, 37(3), 805-814. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022019000300805>
- Hu, N., Yu, J.-T., Tan, L., Wang, Y.-L., Sun, L., & Tan, L. (2013). Nutrition and the risk of Alzheimer's Disease. *BioMed Research International*, 2013, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2013/524820>
- Hu, Y., Zhang, M., Chen, Y., Yang, Y., & Zhang, J.-J. (2019). Postoperative intermittent fasting prevents hippocampal oxidative stress and memory deficits in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *European Journal of Nutrition*, 58(1), 423-432. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1606-4>
- Kesby, J. P., Kim, J. J., Scadeng, M., Woods, G., Kado, D. M., Olefsky, J. M., Jeste, D. V., Achim, C. L., & Semenova, S. (2015). Spatial cognition in adult and aged mice exposed to high-fat diet. *PLOS ONE*, 10(10), e0140034. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140034>
- Khabour, O. F., Alzoubi, K. H., Alomari, M. A., & Alzubi, M. A. (2010). Changes in spatial memory and BDNF expression to concurrent dietary restriction and voluntary exercise. *Hippocampus, NA-NA*. <https://doi.org/10.1002/hipo.20657>
- Kim, C., Pinto, A. M., Bordoli, C., Buckner, L. P., Kaplan, P. C., Del Arenal, I. M., Jeffcock, E. J., Hall, W. L., & Thuret, S. (2020). Energy restriction enhances adult hippocampal neurogenesis-associated memory after four weeks in an adult human population with central obesity; a randomized controlled trial. *Nutrients*, 12(3), E638. <https://doi.org/10.3390/nu12030638>

Lage, R., Diéguez, C., Vidal-Puig, A., & López, M. (2008). AMPK: A metabolic gauge regulating whole-body energy homeostasis. *Trends in Molecular Medicine*, 14(12), 539-549. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2008.09.007>

Lee, T.-K., Ahn, J. H., Park, C. W., Kim, B., Park, Y. E., Lee, J.-C., Park, J. H., Yang, G. E., Shin, M. C., Cho, J. H., Kang, I.-J., & Won, M.-H. (2020). Pre-treatment with laminarin protects hippocampal CA1 pyramidal neurons and attenuates reactive gliosis following transient forebrain ischemia in gerbils. *Marine Drugs*, 18(1), 52. <https://doi.org/10.3390/md18010052>

Li, L., Wang, Z., & Zuo, Z. (2013). Chronic intermittent fasting improves cognitive functions and brain structures in mice. *PLOS ONE*, 8(6), e66069. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066069>

Li, W., Wu, M., Zhang, Y., Wei, X., Zang, J., Liu, Y., Wang, Y., Gong, C.-X., & Wei, W. (2020). Intermittent fasting promotes adult hippocampal neuronal differentiation by activating GSK-3 β in 3xTg-AD mice. *Journal of Neurochemistry*, 155(6), 697-713. <https://doi.org/10.1111/jnc.15105>

Li, X., Chen, C., Tu, Y., Sun, H., Zhao, M., Cheng, S., Qu, Y., & Zhang, S. (2013). Sirt1 Promotes Axonogenesis by Deacetylation of Akt and Inactivation of GSK3. *Molecular Neurobiology*, 48(3), 490-499. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8437-3>

Ma, L., Wang, R., Dong, W., & Zhao, Z. (2018). Caloric restriction can improve learning and memory in C57/BL mice probably via regulation of the AMPK signaling pathway. *Experimental Gerontology*, 102, 28-35. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.11.013>

Mackie, K. (2008). Cannabinoid receptors: Where they are and what they do. *Journal of Neuroendocrinology*, 20(s1), 10-14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01671.x>

Madronal, N., Gruart, A., Valverde, O., Espadas, I., Moratalla, R., & Delgado-García, J. M. (2012). Involvement of cannabinoid CB1 receptor in associative learning and in hippocampal CA3-CA1 synaptic plasticity. *Cerebral Cortex*, 22(3), 550-566. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr103>

Mancini, A., Gaetani, L., Di Gregorio, M., Tozzi, A., Ghiglieri, V., Calabresi, P., & Di Filippo, M. (2017). Hippocampal neuroplasticity and inflammation: Relevance for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders*, 2(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s40893-017-0019-1>

Mattson, M. P., Moehl, K., Ghena, N., Schmaedick, M., & Cheng, A. (2018). Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(2), 81-94. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.156>

McNeill, J. N., Wu, C.-L., Rabey, K. N., Schmitt, D., & Guilak, F. (2014). Life-long caloric restriction does not alter the severity of age-related osteoarthritis. *AGE*, 36(4), 9669. <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9669-5>

Memel, M., Bourassa, K., Woolverton, C., & Sbarra, D. A. (2016). Body mass and physical activity uniquely predict change in cognition for aging adults. *Annals of Behavioral Medicine*, 50(3), 397-408. <https://doi.org/10.1007/s12160-015-9768-2>

Park, S., Yoo, K. M., Hyun, J. S., & Kang, S. (2017). Intermittent fasting reduces body fat but exacerbates hepatic insulin resistance in young rats regardless of high protein and fat diets. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 40, 14-22. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.10.003>

Redman, L. M., & Ravussin, E. (2011). Caloric restriction in humans: Impact on physiological, psychological, and behavioral outcomes. *Antioxidants & Redox Signaling*, 14(2), 275-287. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3253>

Rich, N. J., Van Landingham, J. W., Figueiroa, S., Seth, R., Corniola, R. S., & Levenson, C. W. (2010). Chronic caloric restriction reduces tissue damage and improves spatial memory in a rat model of traumatic brain injury. *Journal of Neuroscience Research*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/jnr.22443>

Rubovitch, V., Pharayra, A., Har-Even, M., Dvir, O., Mattson, M. P., & Pick, C. G. (2019). Dietary energy restriction ameliorates cognitive impairment in a mouse model of traumatic brain injury. *Journal of Molecular Neuroscience*, 67(4), 613-621. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01271-6>

Shin, B. K., Kang, S., Kim, D. S., & Park, S. (2018). Intermittent fasting protects against the deterioration of cognitive function, energy metabolism and dyslipidemia in Alzheimer's disease-induced estrogen deficient rats. *Experimental Biology and Medicine*, 243(4), 334-343. <https://doi.org/10.1177/1535370217751610>

Shohayeb, B., Diab, M., Ahmed, M., & Ng, D. C. H. (2018). Factors that influence adult neurogenesis as potential therapy. *Translational Neurodegeneration*, 7(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s40035-018-0109-9>

Song, M., Martinowich, K., & Lee, F. S. (2017). BDNF at the synapse: Why location matters. *Molecular Psychiatry*, 22(10), 1370-1375. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.144>

Stamatovic, S. M., Martinez-Revollar, G., Hu, A., Choi, J., Keep, R. F., & Andjelkovic, A. V. (2019). Decline in Sirtuin-1 expression and activity plays a critical role in blood-brain barrier permeability in aging. *Neurobiology of Disease*, 126, 105-116. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.09.006>

Stekovic, S., Hofer, S. J., Tripolt, N., Aon, M. A., Royer, P., Pein, L., Stadler, J. T., Pendl, T., Prietl, B., Url, J., Schroeder, S., Tadic, J., Eisenberg, T., Magnes, C., Stumpe, M., Zuegner, E., Bordag, N., Riedl, R., Schmidt, A., ... Madeo, F. (2019). Alternate day fasting improves physiological and molecular markers of aging in healthy, non-obese humans. *Cell Metabolism*, 30(3), 462-476.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.07.016>

Suenaga, T., Kaku, M., & Ichitani, Y. (2008). Effects of intrahippocampal cannabinoid receptor agonist and antagonist on radial maze and T-maze delayed alternation performance in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 91(1), 91-96. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.06.015>

Talani, G., Licheri, V., Biggio, F., Locci, V., Mostallino, M. C., Secci, P. P., Melis, V., Dazzi, L., Carta, G., Banni, S., Biggio, G., & Sanna, E. (2016). Enhanced glutamatergic synaptic plasticity in the hippocampal CA1 field of food-restricted rats: Involvement of CB1 receptors. *Neuropsychopharmacology*, 41(5), 1308-1318. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.280>

Urrútia, G., & Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: Una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Medicina Clínica*, 135(11), 507-511. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>

Wei, M., Brandhorst, S., Shelehchi, M., Mirzaei, H., Cheng, C. W., Budniak, J., Groshen, S., Mack, W. J., Guen, E., Di Biase, S., Cohen, P., Morgan, T. E., Dorff, T., Hong, K., Michalsen, A., Laviano, A., & Longo, V. D. (2017). Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Science Translational Medicine*, 9(377), eaai8700. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aai8700>

Zamroziewicz, M. K., & Barbey, A. K. (2016). Nutritional cognitive neuroscience: Innovations for healthy brain aging. *Frontiers in Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00240>