

Nutrición Clínica en Medicina

Revista científica dedicada a la revisión de temas relevantes en el área de la Nutrición Clínica y la Alimentación

VOLUMEN XX • Nº 2 • 2026

Intervenciones dietéticas en oncología: entre los mitos y la evidencia científica

Maryam Choulli y Lorena Arribas

Terapia nutricional cetogénica personalizada: remisión de diabetes tipo 2 y pérdida de peso sostenida mediante modulación metabólica

Fernando Vidal-Ostos De Lara, Miguel Casalí Sarasíbar, J. Alfredo Martínez y Daniel de Luis Roman

Grasa preperitoneal ecográfica: un biomarcador emergente de riesgo cardiometabólico en la obesidad

Daniel de Luis Román, Paloma Pérez y Juan José López Gómez

Revisión sobre microbiota intestinal y uso de probióticos en el tratamiento médico nutricional

Miriam Zambrano-Mármol, Irene Gonzalez Navarro y Ana Piñar-Gutierrez

www.nutricionclinicaenmedicina.com

ISSN 2255-1700

NUTRISENS 
Juntos, innovando en nutrición.

[r e v i s i ó n]

Intervenciones dietéticas en oncología: entre los mitos y la evidencia científica *Dietary interventions in oncology: between myths and scientific evidence*

Maryam Choulli y Lorena Arribas

Unidad Funcional de Nutrición Clínica, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

Cómo citar este trabajo

Choulli M y Arribas L. Intervenciones dietéticas en oncología: entre los mitos y la evidencia científica. Nutr Clin Med 2026;20(2):55-69

Palabras clave

Neoplasias, terapia dietética, terapia nutricional, soporte nutricional, medicina basada en la evidencia.

>>RESUMEN

El interés por las intervenciones dietéticas en pacientes con cáncer ha aumentado de forma notable, pese a que la evidencia clínica sobre su impacto en resultados oncológicos sigue siendo limitada. El objetivo de este trabajo es revisar críticamente la evidencia disponible tras el diagnóstico, diferenciando entre alimentación saludable, soporte nutricional e intervenciones con supuesta intención antitumoral.

Se realizó una revisión narrativa con orientación clínica mediante búsqueda dirigida en PubMed y en documentos de referencia de sociedades científicas y organismos relevantes en oncología y nutrición clínica. Se priorizaron guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios aplicables a pacientes adultos durante el tratamiento activo y la supervivencia.

La evidencia actual no demuestra beneficio antitumoral de ninguna intervención dietética específica. Durante el tratamiento activo, la atención nutricional debe orientarse a preservar la ingesta, el peso, la masa muscular y mejorar la tolerancia al tratamiento oncológico, por lo que las dietas restrictivas pueden resultar perjudiciales. Intervenciones como la dieta cetogénica, el ayuno intermitente o las dietas que imitan el ayuno (fasting-mimicking diets, FMD) podrían presentar plausibilidad biológica, pero carecen de evidencia clínica suficiente para recomendar su uso rutinario y podrían predisponer a la desnutrición. En cambio, los modelos alimentarios de mayor calidad nutricional, como la dieta mediterránea y los modelos de base vegetal bien planificados, se asocian con mejores resultados observacionales, sin que pueda atribuirse un efecto terapéutico directo sobre el tumor.

Asimismo, diversos mitos y creencias dietéticas, como la restricción de azúcar, la exclusión de lácteos o soja, la dieta alcalina o el uso de suplementos con supuesta actividad antitumoral, carecen de respaldo clínico sólido y pueden interferir con los objetivos nutricionales prioritarios. En conclusión, la atención

Correspondencia

Lorena Arribas
Email: larribas@iconcologia.net

Obra bajo Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

Más información:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



nutricional en oncología debe centrarse en la valoración precoz del estado nutricional para detectar el riesgo de desnutrición y en intervenciones individualizadas orientadas a optimizar la tolerancia al tratamiento oncológico y la calidad de vida del paciente.

Nutr Clin Med 2026; 20 (2): 55-69
DOI: 10.7400/NCM.2026.20.2.0021

Key words

Neoplasms, diet therapy, nutrition therapy, nutritional support, evidence-based Medicine.

<<ABSTRACT

Interest in dietary interventions among patients with cancer has increased substantially, although clinical evidence regarding their impact on oncological outcomes remains limited. The aim of this article is to critically review the available evidence after cancer diagnosis, distinguishing between healthy eating, nutritional support, and interventions with presumed antitumor intent.

A clinically oriented narrative review was conducted through a targeted search in PubMed and in reference documents from relevant scientific societies and organizations in oncology and clinical nutrition. Clinical practice guidelines, systematic reviews, meta-analyses, and studies applicable to adult patients during active treatment and survivorship were prioritized.

Current evidence has not demonstrated an antitumor benefit from any specific dietary intervention. During active treatment, nutritional care should aim to preserve dietary intake, body weight, muscle mass, and treatment tolerance; therefore, restrictive diets may be harmful. Interventions such as the ketogenic diet, intermittent fasting, or fasting-mimicking diets show biological plausibility but lack sufficient clinical evidence to support routine use and may predispose to malnutrition. By contrast, higher-quality dietary models, such as the Mediterranean diet and well-planned plant-based dietary patterns, are associated with more favorable observational outcomes, although a direct therapeutic effect on the tumor cannot be inferred.

In addition, widely disseminated dietary myths and beliefs, including sugar restriction, exclusion of dairy products or soy, alkaline diets, and supplements with presumed antitumor activity, lack robust clinical support and may interfere with priority nutritional goals. In conclusion, nutritional care in oncology should focus on early assessment of nutritional status in order to detect the risk of malnutrition, as well as on individualized interventions aimed at optimizing treatment tolerance and quality of life.

Nutr Clin Med 2026; 20 (2): 55-69
DOI: 10.7400/NCM.2026.20.2.0021

>>INTRODUCCIÓN

La alimentación ocupa un lugar cada vez más visible en la experiencia del paciente oncológico. Desde el diagnóstico, muchos pacientes buscan activamente cambios dietéticos con el objetivo de mejorar el pronóstico, reducir la toxicidad del tratamiento o recuperar una cierta sensación de control sobre la enfermedad. Este interés tiene una clara relevancia clínica, ya que las intervenciones dietéticas forman parte del conjunto de estrategias complementarias que los pacientes exploran con frecuencia durante el proceso oncológico. Al mismo tiempo, la literatura científica sobre dieta y cáncer ha crecido de forma notable, aunque con

una calidad metodológica y una aplicabilidad clínica muy heterogéneas¹.

Sin embargo, en oncología clínica es fundamental diferenciar tres planos que a menudo se mezclan tanto en la literatura divulgativa como en la consulta: la alimentación saludable general, el soporte nutricional dirigido a prevenir o tratar la desnutrición, y las intervenciones dietéticas con supuesta intención antitumoral. La atención nutricional precoz forma parte de la buena práctica clínica en cáncer, y la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (*en inglés, ESPEN: European Society of Clinical Nutrition and Metabolism*) recomienda evaluar la ingesta, la pérdida de peso y la masa muscular

desde el diagnóstico, integrando el cuidado nutricional en paralelo al tratamiento antineoplásico². Durante el tratamiento oncológico activo, este abordaje debe orientarse a favorecer la continuidad terapéutica y prevenir el deterioro nutricional y funcional. La Sociedad Americana de Oncología Clínica (*en inglés*, ASCO: *American Society of Clinical Oncology*) señala que la evidencia es insuficiente para recomendar a favor o en contra dietas específicas, incluidas las dietas cetogénicas o bajas en hidratos de carbono, las dietas bajas en grasa, el ayuno o los alimentos funcionales, con el objetivo de mejorar la calidad de vida, la toxicidad del tratamiento oncológico o el control tumoral. Por el contrario, en el escenario de supervivencia, las recomendaciones de la Sociedad Americana de Cáncer (*en inglés*, ACS: *American Cancer Society*) y del Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer (*en inglés*, WCRF: *World Cancer Research Fund*) se orientan hacia patrones dietéticos saludables, ricos en alimentos vegetales y coherentes con las recomendaciones generales de prevención en el desarrollo del cáncer, siempre que la situación clínica y nutricional lo permita^{3,4}.

Pese al creciente interés por las intervenciones dietéticas en oncología, la evidencia disponible en el contexto post-diagnóstico sigue siendo insuficiente para establecer recomendaciones clínicas firmes. Los estudios publicados son heterogéneos en cuanto al tipo de intervención, la población incluida, el momento del proceso oncológico y los objetivos evaluados; además, con frecuencia presentan tamaños muestrales reducidos y un escaso foco en resultados oncológicos. Esta limitación también se observa en supervivencia y en poblaciones específicas, donde las intervenciones conductuales suelen centrarse más en la actividad física que en componentes dietéticos propiamente dichos¹. En este contexto, el presente artículo tiene como objetivo revisar críticamente las principales intervenciones dietéticas planteadas en oncología, separando la evidencia disponible de las creencias alimentarias más frecuentes y diferenciando entre utilidad clínica en soporte nutricional, control sintomático o supervivencia, y potencial efecto antitumoral. Más que identificar una “*dieta anticáncer*”, se pretende ordenar un campo especialmente vulnerable a la sobreinterpretación de datos preclínicos, a la extrapolación indebida de estudios observacionales y a la difusión de

recomendaciones no respaldadas por evidencia clínica robusta.

>>METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN NARRATIVA

El presente trabajo se planteó como una revisión narrativa con orientación clínica sobre intervenciones dietéticas en pacientes adultos con cáncer. Se eligió este formato por tratarse de un campo amplio y heterogéneo, en el que convergen recomendaciones de estilo de vida, soporte nutricional, estrategias metabólicas, seguridad clínica y evidencia sobre resultados oncológicos. El objetivo metodológico no fue realizar una síntesis exhaustiva ni cuantitativa de la literatura, sino ordenar críticamente la evidencia disponible desde una perspectiva aplicable a la práctica clínica.

La búsqueda bibliográfica se realizó en PubMed y en documentos de referencia de sociedades científicas y organismos relevantes en oncología y nutrición clínica, entre ellos ESPEN, ASCO, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), ACS y WCRF. La estrategia tuvo un carácter dirigido y no sistemático, e incluyó términos relacionados con cáncer, nutrición clínica, soporte nutricional, supervivencia, dieta cetogénica, ayuno intermitente, fasting-mimicking diet, soja, lácteos, azúcar, omega-3, curcumina y suplementos. Se priorizaron guías de práctica clínica, documentos de consenso, revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales con aplicabilidad directa a pacientes adultos durante el tratamiento activo o en supervivencia.

La revisión se centró en el periodo posterior al diagnóstico y excluyó el análisis detallado de la prevención primaria, salvo cuando resultaba necesario para contextualizar recomendaciones frecuentemente extrapoladas al paciente oncológico. Los estudios preclínicos se utilizaron únicamente para explicar el fundamento mecanístico de determinadas hipótesis, pero no como base principal para establecer recomendaciones clínicas. La síntesis de la evidencia se organizó en torno a preguntas con impacto asistencial directo: la diferencia entre alimentación saludable, soporte nutricional e intervención dietética con intención antitumoral; la seguridad y factibilidad de las principales estrategias

dietéticas y restricciones alimentarias; su posible impacto sobre la ingesta, el peso, la masa muscular, los síntomas y la tolerancia al tratamiento; y la existencia o no de evidencia suficiente sobre recurrencia, progresión o supervivencia. Dado el carácter narrativo del trabajo, no se realizó una evaluación formal del riesgo de sesgo ni una síntesis cuantitativa de resultados.

>>NUTRICIÓN EN ONCOLOGÍA: PREGUNTAS RELEVANTES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

En la práctica clínica, las preguntas sobre alimentación son frecuentes pero rara vez se formulan con la precisión necesaria. No es lo mismo preguntar si un patrón dietético reduce el riesgo de desarrollar cáncer que si una intervención nutricional puede modificar la respuesta al tratamiento oncológico o frenar la progresión tumoral. Distinguir entre estas cuestiones es necesario para evitar extrapolaciones directas desde la prevención poblacional al paciente oncológico.

La relación entre dieta y riesgo de cáncer está bien establecida. Las dietas ricas en ultraprocesados, carnes procesadas y azúcares añadidos se asocian con inflamación crónica, resistencia a la insulina y obesidad, todos ellos factores implicados en la carcinogénesis de múltiples tumores⁵. En cambio, una alimentación rica en vegetales, fibra y alimentos poco procesados se asocia con un perfil más favorable. En una cohorte prospectiva estadounidense de más de 475.000 adultos, una mayor adherencia a estas conductas se asoció con una reducción de la incidencia global de cáncer del 10% en hombres y del 19% en mujeres, así como con una reducción de la mortalidad por cáncer cercana al 25% en ambos sexos⁶. En la misma línea, importantes estudios poblacionales han mostrado una asociación inversa entre la adherencia a estos hábitos y el riesgo de cáncer y mortalidad.

Trasladar estas cifras al paciente que ya tiene un tumor diagnosticado es, sin embargo, un error conceptual frecuente. Una vez establecido, el tumor reprograma el metabolismo del huésped, generando un escenario biológico muy diferente al que favoreció su aparición⁵. Las células tumorales aumentan su captación de glucosa y glutamina, pero además liberan mediadores

sistémicos como IL-6, TNF- α , GDF-15, que alteran el equilibrio energético del organismo, reducen el apetito, favorecen la pérdida de masa muscular y tejido adiposo y pueden contribuir al aumento del gasto energético en reposo⁷. El resultado es la caquexia: un síndrome metabólico que afecta al 50-80% de los pacientes con cáncer avanzado, no revierte con soporte nutricional convencional y exige un abordaje multimodal⁸.

Los objetivos de la intervención nutricional cambian según la fase de la enfermedad. Durante el tratamiento oncológico activo, la prioridad es mantener un estado nutricional óptimo para tolerar la terapia. En enfermedad avanzada, se desplaza hacia el control de síntomas y la calidad de vida. Y en supervivientes libres de enfermedad, se retoman las recomendaciones de prevención descritas, orientadas a promover la salud a largo plazo⁹.

El soporte nutricional durante el tratamiento activo incluye el cribado sistemático del riesgo nutricional, consejo dietético individualizado y, cuando es necesario, suplementación oral o nutrición artificial. El ensayo EFFORT demostró que esta intervención reduce la mortalidad a 30 días en pacientes hospitalizados con cáncer (OR 0,57; IC 95%: 0,35-0,94; $p = 0,027$)¹⁰.

En enfermedad avanzada, el objetivo se centra en el alivio sintomático y la calidad de vida, con evaluación individualizada del balance riesgo-beneficio según la esperanza de vida estimada⁹. En la práctica clínica, las preguntas clínicamente relevantes no son qué alimento cura el cáncer, sino si el paciente presenta riesgo nutricional, si está tolerando el tratamiento oncológico y qué objetivos terapéuticos nutricionales son realistas en su situación concreta.

>>MITOS FRECUENTES SOBRE LA DIETA EN PACIENTES CON CÁNCER

Las creencias alimentarias en oncología suelen surgir de la simplificación de hallazgos biológicos reales, de la extrapolación de estudios preclínicos o de la confusión entre evidencia en prevención y recomendaciones aplicables tras el diagnóstico. En la práctica clínica, estas creencias alimentarias no son inocuas: pueden favorecer restricciones innecesarias y desplazar el foco de

los objetivos nutricionales prioritarios, como mantener la ingesta, preservar masa muscular o mejorar la tolerancia al tratamiento oncológico, y hacia estrategias dietéticas con escaso respaldo clínico. Por ello, resulta esencial revisar las principales creencias alimentarias de forma estructurada, diferenciando su origen, su plausibilidad biológica y la evidencia disponible según el contexto clínico: prevención, tratamiento activo y supervivencia^{2-4,11}.

El azúcar "alimenta" el cáncer

La creencia de que el azúcar "alimenta" el cáncer deriva en parte de una simplificación de hallazgos metabólicos reales. Muchas células tumorales presentan una elevada captación de glucosa y un predominio de la glucólisis aeróbica, fenómeno descrito clásicamente como *efecto Warburg*, lo que ha favorecido la idea de que reducir drásticamente el aporte de azúcares podría frenar el crecimiento tumoral⁵. Sin embargo, esta base biológica no se traduce automáticamente en una recomendación clínica. El Instituto Nacional del Cáncer (*en inglés, NCI*) señala de forma explícita que, aunque las células cancerosas consumen glucosa, no existen estudios que hayan demostrado que ingerir azúcar empeore el cáncer ni que su eliminación haga que el tumor disminuya o desaparezca¹¹.

En prevención de patología oncológica, la evidencia más consistente no apunta a un efecto directo del azúcar sobre el tumor, sino al papel de los azúcares añadidos y, especialmente, de las bebidas azucaradas en el contexto de una alimentación asociada con adiposidad y alteraciones metabólicas^{12,13}. En este sentido, la WCRF recomienda limitar las bebidas azucaradas. Estudios observacionales como la cohorte NutriNet-Santé¹³ han descrito asociaciones entre una mayor ingesta de azúcares y mayor riesgo de cáncer global o de cáncer de mama, aunque estos datos deben interpretarse con cautela y no permiten inferir causalidad directa. En el contexto post-diagnóstico, y particularmente durante el tratamiento oncológico activo, no existe evidencia de que eliminar por completo el azúcar mejore el control tumoral, la toxicidad o la supervivencia, mientras que sí puede desviar la atención de objetivos más relevantes, como mantener una ingesta adecuada y prevenir la pérdida de peso o masa muscular^{2,3}.

Desde un punto de vista clínico, el mensaje más adecuado no es recomendar una exclusión absoluta del azúcar, sino limitar los azúcares añadidos dentro de un patrón dietético globalmente saludable, evitando transmitir al paciente una idea errónea y potencialmente culpabilizadora sobre la relación entre consumo de azúcar y progresión tumoral.

Los lácteos "deben evitarse"

El consejo de evitar los lácteos en pacientes con cáncer suele apoyarse en varias ideas distintas: que favorecen la inflamación, que aumentan la exposición a hormonas o a IGF-1, o que pueden resultar especialmente perjudiciales en tumores hormono-sensibles. Sin embargo, esta interpretación mezcla hipótesis biológicas, datos epidemiológicos de prevención y recomendaciones clínicas aplicables al escenario post-diagnóstico. La evidencia disponible no permite sostener la idea de que los lácteos, considerados de forma global, "favorezcan" el cáncer. La mayor parte de estos datos corresponden al ámbito de la prevención. Desde esta perspectiva, la evidencia sigue siendo en general poco consistente, con la excepción de la valoración del WCRF, que considera robusta la evidencia sobre un menor riesgo de cáncer colorrectal asociado al consumo de lácteos. Para otros tumores, como mama o próstata, los resultados son más heterogéneos y no permiten establecer conclusiones firmes¹⁴.

En supervivencia y durante el tratamiento activo, la cuestión clínicamente relevante no es si los lácteos deben prohibirse, sino si pueden integrarse en una alimentación suficiente, bien tolerada y coherente con los objetivos nutricionales del paciente. Ni ESPEN ni ACS recomiendan su exclusión sistemática; por el contrario, priorizan la calidad global de la dieta, la adecuación energética y proteica y la individualización según síntomas, estado nutricional y fase de la enfermedad^{2,4}. Los lácteos pueden aportar proteínas, calcio, vitamina B12 y energía, nutrientes potencialmente útiles durante y después del tratamiento oncológico. Aunque la evidencia específica en supervivientes procede sobre todo de estudios observacionales y sugiere que el tipo de lácteo y su contenido graso podrían ser relevantes^{15,16}, los datos disponibles no justifican una eliminación universal. Durante el tratamiento, pueden mantenerse si son bien tolerados, especialmente en pacientes con riesgo

nutricional; la restricción debería reservarse para situaciones de intolerancia, diarrea u otros síntomas digestivos, ya que ni la intolerancia a la lactosa inducida por quimioterapia ni las dietas bajas en lactosa durante radioterapia pélvica justifican una exclusión preventiva generalizada^{17,18}.

Soja: ¿sí o no?

La preocupación por el consumo de soja en pacientes con cáncer, especialmente en mujeres con cáncer de mama hormono-dependiente, surge del contenido en isoflavonas de los alimentos de soja y de su capacidad para interactuar con los receptores estrogénicos. A partir de esta base biológica, y sobre todo de datos preclínicos y mecanísticos, se difundió la idea de que la soja podía estimular el crecimiento tumoral o interferir con los tratamientos endocrinos. Sin embargo, este razonamiento no puede trasladarse de forma directa a la práctica clínica. En prevención, la evidencia epidemiológica no muestra que los alimentos de soja aumenten el riesgo de cáncer de mama; por el contrario, algunos metaanálisis sugieren una asociación inversa, más evidente en poblaciones asiáticas y con consumos mantenidos desde etapas tempranas de la vida. No obstante, estos datos de prevención no justifican por sí solos recomendaciones clínicas específicas tras el diagnóstico oncológico¹⁹.

Durante el tratamiento oncológico, la evidencia clínica disponible procede sobre todo de cohortes observacionales en supervivientes de cáncer de mama. En el *Shanghai Breast Cancer Survival Study*, una mayor ingesta de soja tras el diagnóstico se asoció con menor mortalidad y recurrencia, y este patrón se observó tanto en tumores con receptores hormonales positivos como negativos y en usuarias y no usuarias de tamoxifeno²⁰. De forma concordante, el análisis conjunto del *After Breast Cancer Pooling Project*²¹ mostró que un consumo post-diagnóstico de al menos 10 mg/día de isoflavonas se asociaba con menor riesgo de recurrencia, sin evidencia de perjuicio en supervivencia. Además, el WCRF señala que la evidencia actual no apoya recomendar aumentar o introducir soja tras el diagnóstico, pero tampoco ofrece razones para suspenderla en quienes ya la consumen^{20,22}. La interpretación de estos datos debe seguir siendo prudente. La evidencia es predominantemente observacional, no demuestra causalidad y no justifica recomendar la soja

como intervención antitumoral. Además, la evidencia clínica directa durante el tratamiento activo sigue siendo limitada. Aun así, las revisiones sistemáticas disponibles no muestran un aumento del riesgo de recurrencia ni una señal clara de interferencia clínica con tamoxifeno u otros tratamientos endocrinos cuando se trata de alimentos de soja consumidos en cantidades dietéticas habituales. Por ello, el mensaje más razonable es que los alimentos tradicionales de soja pueden formar parte de un patrón dietético saludable, también en mujeres con cáncer de mama, mientras que los suplementos concentrados de isoflavonas no deben equipararse a los alimentos y siguen contando con mucha menos evidencia de seguridad^{23,24}.

La dieta alcalina: ¿tiene algún papel clínico?

La llamada dieta alcalina parte de una premisa biológica que, formulada de manera simplificada, resulta intuitivamente atractiva. Los tumores sólidos generan con frecuencia un microambiente extracelular más ácido que el tejido normal como consecuencia de la reprogramación metabólica tumoral, y esta acidificación se ha relacionado con invasión local, metástasis, evasión inmune y resistencia terapéutica. Además, algunos estudios preclínicos han mostrado que la administración de agentes alcalinizantes, como el bicarbonato, puede modificar parcialmente el pH tumoral y potenciar determinadas respuestas antitumorales en modelos murinos²⁵. Este marco mecanístico ayuda a explicar por qué esta idea ha resultado atractiva, pero no permite asumir que una dieta “alcalina” pueda modificar de forma clínicamente relevante el pH tumoral o sistémico.

La principal desconexión entre esta hipótesis y la recomendación dietética es fisiológica. El pH sanguíneo se mantiene dentro de límites muy estrechos mediante sistemas tampón, función pulmonar y función renal, de modo que la dieta puede modificar el pH urinario, pero no “alcalinizar” la sangre ni existe prueba de que pueda ralentizar, curar o evitar la recurrencia del cáncer²⁶. En este contexto, el NCI define la dieta alcalina como un patrón destinado a reducir la acidez del organismo, pero no reconoce evidencia clínica que respalde su uso como intervención oncológica²⁷.

La evidencia clínica específica sobre dieta alcalina y cáncer sigue siendo muy escasa. La revisión sistemática no identificó ensayos clínicos ni estudios que evaluaran la dieta o el agua alcalinas como tratamiento oncológico y concluyó que su promoción para prevenir o tratar el cáncer no estaba justificada²⁶. Posteriormente, revisiones y metaanálisis sobre carga ácida dietética han descrito asociaciones entre dietas más acidogénicas y mayor riesgo o peor pronóstico en algunos tumores, pero estos datos proceden de estudios observacionales, con heterogeneidad relevante y con un problema interpretativo central: las dietas con menor carga ácida suelen coincidir con una alimentación más rica en frutas, verduras y legumbres y con menor consumo de alimentos ultraprocesados, por lo que resulta muy difícil atribuir los posibles efectos al pH per se y no al patrón dietético saludable global^{27,28}.

Desde un punto de vista práctico, los datos disponibles no respaldan el uso de la dieta alcalina como estrategia antitumoral ni durante el tratamiento ni en supervivencia. Si algunos de sus componentes se asocian con beneficios potenciales, estos probablemente se explican por una mayor calidad global de la dieta y no por un supuesto efecto de alcalinización. Por ello, en la consulta resulta más útil reconducir esta demanda hacia recomendaciones dietéticas con mejor respaldo, ricas en alimentos de origen vegetal y ajustadas a la situación clínica y nutricional del paciente, que mantener un discurso centrado en el pH^{28,29}.

“Superalimentos” y suplementos con promesas antitumorales

Bajo la etiqueta de “superalimentos” se agrupan con frecuencia productos o suplementos muy distintos entre sí, unidos más por sus promesas comerciales que por una evidencia clínica homogénea. En oncología, el problema principal no es solo la sobre-interpretación de mecanismos biológicos plausibles, sino la tendencia a presentar como antitumorales intervenciones que, en el mejor de los casos, podrían tener un papel de apoyo en contextos muy concretos. Por ello, resulta útil revisar de forma breve algunos de los productos que con más frecuencia aparecen en la consulta.

Omega-3

Los ácidos grasos omega-3 no deberían considerarse un “superalimento” con efecto antitumoral, aunque cuentan con cierto respaldo clínico como intervención de soporte en pacientes seleccionados con cáncer. La guía práctica de ESPEN los sitúa dentro del soporte nutricional, no de la terapia antitumoral, y los metaanálisis más recientes sugieren que pueden contribuir modestamente a mejorar el peso corporal y, en algunos contextos, la calidad de vida en pacientes con caquexia o pérdida ponderal, aunque sin demostrar beneficios consistentes sobre masa magra, control tumoral o supervivencia^{2,30}. En la práctica, su uso puede considerarse en el marco del soporte nutricional individualizado, pero no como intervención específica contra el cáncer.

Cúrcuma/curcumina

La curcumina cuenta con una amplia literatura preclínica por sus potenciales efectos antiinflamatorios, antiproliferativos y radiosensibilizantes, pero su traslación clínica sigue siendo limitada, en gran parte por su escasa biodisponibilidad oral, aunque en los últimos años se han desarrollado formulaciones con biodisponibilidad mejorada y se han publicado más ensayos clínicos, incluidos algunos estudios pequeños en cáncer de mama avanzado y colorrectal metastásico con resultados potencialmente favorables³¹. No obstante, la evidencia global sigue siendo heterogénea y metodológicamente limitada, de modo que las revisiones sistemáticas disponibles concluyen que no existe base suficiente para recomendar la curcumina como tratamiento antitumoral rutinario. Además, deben tenerse en cuenta sus posibles interacciones farmacológicas, incluidas las descritas con inhibidores de tirosina quinasa³². En conjunto, la curcumina no debe considerarse un tratamiento antitumoral establecido, y su eventual papel clínico, todavía por confirmar, parece limitarse a contextos concretos de soporte.

Creatina

La creatina ha suscitado interés por su posible papel en la preservación de masa muscular y función física, especialmente en contextos de sarcopenia o tratamientos que favorecen pérdida muscular. Sin embargo, la evidencia específica

en oncología sigue siendo escasa. Una revisión sistemática publicada recientemente concluyó que los datos disponibles son limitados y heterogéneos, y un ensayo aleatorizado reciente en pacientes con cáncer de próstata en tratamiento de deprivación androgénica no observó un beneficio añadido claro de la creatina sobre el entrenamiento de fuerza aislado^{33,34}. En consecuencia, no puede recomendarse de forma rutinaria como estrategia oncológica o de soporte estándar, aunque continúa siendo un área de investigación abierta.

Vitaminas y suplementos antioxidantes

Entre los suplementos más frecuentemente mencionados por los pacientes destacan las vitaminas y los multivitamínicos, a menudo percibidos como inocuos o beneficiosos por defecto. Sin embargo, fuera de situaciones de déficit documentado o indicaciones clínicas concretas, la evidencia disponible no respalda su uso rutinario con finalidad antitumoral. Además, algunos suplementos con perfil antioxidante pueden interferir con determinados tratamientos oncológicos, por lo que su uso durante quimioterapia, radioterapia o terapias dirigidas debe valorarse con especial prudencia³⁵. En la práctica clínica, el mensaje más útil suele ser priorizar la obtención de nutrientes a partir de alimentos y revisar de forma específica cualquier suplemento que el paciente esté tomando o quiera iniciar.

Conviene recordar que algunos alimentos también pueden alterar la biodisponibilidad de determinados tratamientos oncológicos; el pomelo, por ejemplo, puede modificar la exposición a algunos fármacos orales al inhibir CYP3A4 intestinal y otros transportadores, por lo que su consumo debe revisarse de forma específica en pacientes que reciben terapias sistémicas orales³⁶.

Probióticos

Los probióticos son un caso particular, porque su interés clínico se ha centrado sobre todo en la prevención de toxicidad digestiva, no en un supuesto efecto antitumoral directo. Metaanálisis recientes sugieren una posible reducción de la diarrea y otros síntomas gastrointestinales inducidos por quimioterapia o quimio-radioterapia, pero la certeza de la evidencia sigue siendo limitada y

los estudios disponibles son heterogéneos³⁷. Además, aunque en la mayoría de los pacientes son bien tolerados, persisten dudas de seguridad en situaciones de inmunosupresión intensa o neutropenia grave, motivo por el que no deberían recomendarse de forma indiscriminada³⁸. Por ello, su uso debe valorarse de forma individualizada según tipo de paciente, objetivo clínico y riesgo infeccioso.

>>PATRONES DIETÉTICOS E INTERVENCIONES CON PLAUSIBILIDAD BIOLÓGICA: ¿QUÉ DICE REALMENTE LA EVIDENCIA?

Dieta mediterránea y modelos alimentarios de base vegetal (*plant-based*):

La dieta mediterránea es el patrón dietético con mayor respaldo epidemiológico en la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer. Un metaanálisis de 117 estudios (>3,2 millones de participantes) asoció la mayor adherencia con menor mortalidad oncológica (RR 0,87; IC 95%: 0,82-0,92) y menor riesgo de cáncer colorrectal (RR 0,83; IC 95%: 0,76-0,90), gástrico (RR 0,70; IC 95%: 0,61-0,80), hepático (RR 0,64; IC 95%: 0,54-0,75) y de cabeza y cuello (RR 0,56; IC 95%: 0,44-0,72)³⁹. En supervivientes, un metaanálisis posterior (17 estudios) observó asociaciones favorables con la supervivencia global (RR 0,96; IC 95%: 0,94-0,98) y con la supervivencia libre de enfermedad en cáncer de mama (HR 0,39; IC 95%: 0,15-0,72)⁴⁰.

Los modelos alimentarios de base vegetal muestran también asociaciones protectoras a nivel global, aunque con una marcada heterogeneidad según la calidad del patrón dietético y la localización tumoral. Un metaanálisis reciente de cohortes prospectivas describió menor incidencia global de cáncer en dietas vegetarianas (RR 0,87; IC 95%: 0,84-0,91), con reducciones significativas en cáncer colorrectal, gástrico, pancreático, de mama, vejiga y linfoma no Hodgkin⁴¹. Sin embargo, un análisis agrupado de 9 cohortes (1,8 millones de participantes) ha identificado asociaciones opuestas en localizaciones específicas, como mayor riesgo de carcinoma escamoso de esófago (HR 1,93; IC 95%: 1,30-2,87) y cáncer colorrectal en veganos (HR 1,40; IC 95%: 1,12-1,75)⁴². Estos hallazgos sugieren que el

término *plant-based* no es homogéneo y que el efecto parece depender de la calidad del patrón dietético, con beneficios más consistentes cuando predomina el consumo de alimentos vegetales mínimamente procesados. Los mecanismos propuestos incluyen la reducción de la inflamación sistémica y la mejora de la sensibilidad a la insulina, aunque su relevancia clínica puede variar según la calidad y composición del patrón dietético analizado²⁸.

Restricción calórica, ayuno intermitente y dietas que imitan el ayuno (*en inglés, FMD: fasting-mimicking diets*)

En modelos preclínicos, la restricción calórica y el ayuno han mostrado efectos sobre el crecimiento tumoral y la sensibilidad a la quimioterapia, en parte mediante la modulación de la señalización insulina/IGF-1 y de la respuesta inmune⁴³. En la traslación clínica, las FMD, dietas severamente hipocalóricas (300-850 kcal/día, equivalentes al 30-54% de la ingesta habitual) administradas durante 3-5 días alrededor de cada ciclo de quimioterapia, son la modalidad más estudiada⁴⁴. El ensayo aleatorizado fase II DIRECT (131 pacientes con cáncer de mama HER2-negativo) mostró mayor tasa de respuesta radiológica con FMD adyuvante a quimioterapia neoadyuvante (OR 3,17, IC 95%: 1,062-9,446; $p = 0,039$) y mayor probabilidad de respuesta patológica relevante entre los pacientes que completaron la intervención (OR 4,11; IC 95%: 1,297-13,02; $p = 0,016$)⁴⁵. Un subanálisis posterior en cáncer de mama triple negativo avanzado encontró mayor supervivencia global con FMD combinada con quimioterapia basada en carboplatino (mediana 30,3 vs. 17,2 meses; HR 0,40; IC 95%: 0,19-0,86; $p = 0,019$)⁴⁶.

No obstante, una revisión sistemática reciente⁴⁷ concluye que las estrategias de ayuno intermitente durante la quimioterapia no han demostrado efectos consistentes sobre toxicidad ni sobre resultados clínicos relevantes.

Por otra parte, estas estrategias no deberían proponerse en pacientes con riesgo de desnutrición, pérdida de peso no intencionada, sarcopenia o ingesta insuficiente, ya que pueden agravar el deterioro nutricional y comprometer la tolerancia al tratamiento.

Dieta cetogénica

La dieta cetogénica se basa en la hipótesis de que la restricción de glucosa puede comprometer el metabolismo energético de las células tumorales, dependientes de la glucólisis aeróbica. Un metaanálisis de ensayos controlados en pacientes oncológicos encontró reducciones significativas de peso corporal ($-2,99$ kg; $p < 0,001$), masa grasa ($-1,48$ kg; $p = 0,007$), glucemia ($-5,22$ mg/dl; $p = 0,007$) e IGF-1 ($-17,52$ ng/ml; $p < 0,001$), sin cambios significativos en insulina ni proteína C reactiva⁴⁸. Un ensayo aleatorizado fase II en 32 pacientes con cáncer de páncreas metastásico no observó diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión, ni en supervivencia global⁴⁹.

No obstante, las muestras son reducidas y la evidencia clínica disponible sigue siendo insuficiente para determinar si la dieta cetogénica ofrece un beneficio relevante en pacientes con cáncer. Además, comporta riesgo de déficit energético y proteico y requieren especial precaución en pacientes con diabetes, sobre todo si reciben insulina o inhibidores de SGLT2, por el riesgo de descompensación metabólica y la necesidad de una supervisión clínica estrecha.

Intervenciones multimodales

Las intervenciones multimodales se basan en el carácter multifactorial de la malnutrición, la sarcopenia y la caquexia en oncología, donde convergen reducción de la ingesta, inflamación sistémica, alteraciones metabólicas y deterioro funcional. Por ello, las guías y documentos de posición recomiendan integrar cribado nutricional precoz, valoración nutricional estructurada, consejo dietético individualizado, tratamiento nutricional adaptado a la situación clínica y ejercicio supervisado dentro de un abordaje multidisciplinar, con el objetivo de preservar la masa muscular, la función física, la tolerancia al tratamiento oncológico y la calidad de vida⁵⁰. En un ensayo fase II aleatorizado en pacientes con cáncer de pulmón y páncreas, una intervención multimodal basada en ejercicio, soporte nutricional y tratamiento antiinflamatorio mostró factibilidad y seguridad, aunque con adherencia variable entre sus componentes⁵¹, especialmente en el uso de suplementos orales.

Riesgos de las dietas restrictivas en pacientes oncológicos

Las dietas restrictivas en pacientes oncológicos pueden conllevar riesgos clínicamente relevantes, sobre todo cuando se aplican sin una valoración nutricional previa y al margen del contexto terapéutico. En primer lugar, cualquier intervención que reduzca de forma importante la ingesta energética o proteica puede favorecer la pérdida de peso, agravar la desnutrición y contribuir al deterioro funcional. Este riesgo es especialmente pertinente en un contexto en el que la sarcopenia es una complicación frecuente en pacientes que reciben tratamiento sistémico, aunque con amplia variabilidad según la localización tumoral y los criterios diagnósticos empleados, y se asocia además con mayor toxicidad del tratamiento y menor supervivencia global². En segundo lugar, estas estrategias se acompañan con frecuencia del uso concomitante de suplementos dietéticos o productos de medicina complementaria, lo que añade un riesgo potencial de interacciones clínicamente relevantes con algunos tratamientos oncológicos^{52,53}. Por último, las restricciones dietéticas no supervisadas pueden desplazar la atención de objetivos asistenciales prioritarios, como mantener una ingesta adecuada, preservar la masa muscular y sostener la tolerancia al tratamiento, además de favorecer expectativas no sustentadas por la evidencia disponible.

Implicaciones prácticas para el clínico

En la práctica clínica, la evidencia revisada permite distinguir entre modelos alimentarios asociados a mejores resultados epidemiológicos y estrategias dietéticas propuestas durante la enfermedad activa. La dieta mediterránea y los modelos alimentarios de base vegetal, cuando se basan en alimentos mínimamente procesados o de alta calidad nutricional, pueden utilizarse como referencia general de alimentación saludable, especialmente en prevención y supervivencia, aunque sin atribuirles un efecto terapéutico directo sobre el tumor. En cambio, intervenciones como el ayuno intermitente, las FMD o la dieta cetogénica se apoyan en fundamentos mecanísticos relevantes, pero la evidencia clínica disponible aún no justifica su uso rutinario con objetivos oncológicos. Desde el punto de vista asistencial, el objetivo principal

no debe ser prescribir una dieta específica, sino identificar de forma precoz el riesgo nutricional, valorar la ingesta, la evolución ponderal, la masa muscular y la situación funcional, y adaptar las recomendaciones a la fase de la enfermedad y al tratamiento recibido. En pacientes con riesgo de malnutrición, sarcopenia o caquexia, deben evitarse estrategias restrictivas sin respaldo suficiente, ya que pueden agravar el deterioro nutricional y comprometer la tolerancia al tratamiento.

Como síntesis práctica de las creencias alimentarias e intervenciones revisadas, la [tabla I](#) resume la interpretación clínica de la evidencia, los riesgos principales y el mensaje que puede trasladarse al paciente en consulta.

>>DISCUSIÓN GENERAL Y PERSPECTIVAS FUTURAS

El interés por las intervenciones dietéticas en oncología ha aumentado de forma notable en los últimos años, pero la evidencia clínica disponible sigue siendo insuficiente para respaldar muchas de las recomendaciones que circulan tanto en la práctica asistencial como en el ámbito divulgativo. Los resultados más consistentes proceden de estudios sobre modelos dietéticos de mayor calidad, como la dieta mediterránea y las dietas basadas predominantemente en alimentos de origen vegetal, especialmente en prevención y, con mayor cautela, en supervivencia. Sin embargo, estos hallazgos proceden en gran medida de estudios observacionales y no permiten atribuir un efecto terapéutico directo sobre el tumor. Por el contrario, las estrategias basadas en restricción energética o modulación metabólica, como el ayuno intermitente, las FMD o la dieta cetogénica, se apoyan en fundamentos mecanísticos relevantes, pero los estudios clínicos disponibles siguen siendo escasos, heterogéneos y, con frecuencia, no diseñados para evaluar desenlaces como recurrencia, progresión o supervivencia. En conjunto, esta evidencia obliga a diferenciar claramente entre recomendaciones de alimentación saludable, intervenciones de soporte nutricional y estrategias con supuesta intención antitumoral.

Desde el punto de vista clínico, la cuestión central en muchos pacientes no es la indicación de una dieta con posible efecto antitumoral, sino la

TABLA I. INTERPRETACIÓN CLÍNICA DE CREENCIAS ALIMENTARIAS E INTERVENCIONES DIETÉTICAS FRECUENTES EN ONCOLOGÍA

Tema	Interpretación de la evidencia	Riesgo principal	Mensaje clínico sugerido
Azúcar	No hay evidencia de que excluir azúcar mejore control tumoral; sí conviene limitar azúcares añadidos y bebidas azucaradas.	Culpabilización y restricciones innecesarias.	Limitar azúcares añadidos dentro de una alimentación suficiente y saludable, sin prohibiciones absolutas.
Lácteos	No se justifica la exclusión sistemática; pueden aportar proteína, calcio y energía si son tolerados.	Pérdida de opciones proteico-energéticas.	Mantener si se toleran; adaptar en diarrea, intolerancia o radioterapia pélvica según síntomas.
Soja	Los alimentos tradicionales de soja no muestran señal consistente de perjuicio en supervivientes de cáncer de mama.	Confundir alimentos con suplementos concentrados de isoflavonas.	No recomendar como tratamiento; no suspender alimentos de soja habituales sin motivo clínico.
Dieta alcalina	La dieta modifica el pH urinario, no el pH sanguíneo ni tumoral de forma terapéutica demostrada.	Falsa promesa antitumoral y restricción excesiva.	Reformular hacia mayor consumo de vegetales por calidad dietética, no por "alcalinizar".
Omega-3	Puede considerarse dentro del soporte nutricional en pacientes seleccionados con pérdida ponderal/caquexia; no es terapia antitumoral.	Expectativas de efecto anticáncer.	Usar solo con objetivo nutricional concreto y seguimiento.
Vitaminas y suplementos	Evidencia clínica heterogénea; posibles interacciones con tratamientos.	Interacciones y sustitución de intervenciones efectivas.	Revisar suplemento por suplemento; evitar uso rutinario durante tratamiento salvo indicación.
Probióticos	Posible utilidad en toxicidad digestiva concreta, con evidencia heterogénea.	Riesgo infeccioso en inmunosupresión intensa o neutropenia grave.	Individualizar por tipo de paciente, tratamiento y objetivo.
Ayuno/FMD/cetogénica	Fundamento metabólico y señales preliminares, pero sin evidencia suficiente para uso rutinario.	Déficit energético/proteico, pérdida de peso, mala adherencia.	No recomendar fuera de protocolos o supervisión estrecha; valorar riesgo nutricional antes.

Abreviaturas: FMD, fasting-mimicking diet.

prevención y el tratamiento de las alteraciones nutricionales que condicionan la evolución clínica. Durante el tratamiento activo, y especialmente en enfermedad avanzada, la reducción de la ingesta, la pérdida de peso, la disminución de la masa muscular y el deterioro funcional tienen una repercusión pronóstica y asistencial más inmediata que la mayoría de las intervenciones dietéticas propuestas con intención antitumoral.

La principal limitación de las dietas restrictivas no supervisadas no radica solo en la ausencia de beneficio demostrado, sino también en el riesgo de agravar déficits nutricionales previos, comprometer la tolerancia al tratamiento

oncológico y desplazar la atención de objetivos asistenciales prioritarios. A ello se añade el uso frecuente de suplementos y otros productos de medicina complementaria, no siempre exentos de interacciones farmacológicas o problemas de seguridad. Todo ello refuerza la necesidad de incorporar la valoración dietética y el asesoramiento nutricional a la práctica clínica habitual, con un enfoque individualizado y adaptado a la fase de la enfermedad, al tratamiento recibido y al estado nutricional de cada paciente.

La persistencia de muchos mitos dietéticos en oncología refleja también la búsqueda de respuestas simples ante problemas clínicos complejos. La eliminación del azúcar, la restricción

de determinados grupos de alimentos, o la atribución de propiedades antitumorales a determinados suplementos o alimentos son ejemplos de mensajes ampliamente difundidos, pero con escaso respaldo clínico. Estas prácticas pueden distorsionar la toma de decisiones, generar expectativas irreales y favorecer conductas dietéticas inadecuadas. El papel del profesional sanitario no debe limitarse a corregir creencias erróneas, sino también a situar la alimentación dentro de un marco clínico realista, proporcionado y útil para la toma de decisiones.

La interpretación de la literatura disponible continúa condicionada por limitaciones metodológicas importantes. La investigación en nutrición oncológica es heterogénea en cuanto a población estudiada, fase de la enfermedad, tipo de intervención, duración, adherencia y desenlaces evaluados. Además, muchos estudios incluyen muestras reducidas, seguimiento limitado y una combinación de objetivos metabólicos, funcionales y oncológicos que dificulta la comparación entre trabajos y limita la aplicabilidad de sus resultados. Esta situación obliga a interpretar la evidencia con prudencia y dificulta la formulación de recomenda-

ciones firmes más allá de los principios generales de buena práctica nutricional.

En los próximos años será necesario priorizar estudios clínicos mejor diseñados y orientados a preguntas asistencialmente relevantes. Será importante definir con mayor precisión qué intervenciones pueden ser útiles, en qué pacientes, en qué momento del proceso oncológico y con qué objetivos concretos. También será necesario incorporar de forma sistemática variables como la composición corporal, la masa muscular, la función física, la ingesta, los síntomas, la calidad de vida, la adherencia y la tolerancia al tratamiento, además de la respuesta al tratamiento oncológico. Del mismo modo, conviene diferenciar entre las intervenciones dirigidas a optimizar el estado nutricional y funcional de aquellas orientadas a modificar de forma directa la biología tumoral, ya que responden a preguntas distintas y no deberían evaluarse bajo un mismo marco conceptual.

La [figura 1](#) integra de forma visual los principales elementos desarrollados en esta revisión: las creencias alimentarias frecuentes en la consulta



Figura 1. Intervenciones dietéticas en oncología: de las creencias alimentarias a la práctica clínica.

oncológica, la diferenciación entre alimentación saludable, soporte nutricional e intervenciones con intención antitumoral, la interpretación de la evidencia disponible y las implicaciones prácticas para el abordaje nutricional del paciente con cáncer.

>>REFLEXIONES Y CONCLUSIONES

En conjunto, la evidencia actual no permite sostener la existencia de una intervención dietética universal con efecto antitumoral demostrado en pacientes con cáncer. Sí apoya, en cambio, la integración de una atención nutricional pre-

coz, estructurada e individualizada dentro del abordaje oncológico habitual. El avance de este campo dependerá menos de la búsqueda de una supuesta dieta anticáncer y más de la identificación rigurosa de intervenciones nutricionales que aporten un beneficio clínico demostrado, adecuadas a contextos clínicos y perfiles de pacientes bien definidos.

Conflictos de intereses

Los autores del presente artículo manifiestan la ausencia de conflictos de intereses relacionados con él.

>>BIBLIOGRAFÍA

1. Ilerhunmwuwa NP, Abdul Khader AHS, Smith C, Cliff ERS, Booth CM, Hottel E, *et al.* Dietary interventions in cancer: a systematic review of all randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst* 2024;116:1026-34. <https://doi.org/10.1093/jnci/djae051>.
2. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, *et al.* ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr* 2021;40:2898-913. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005>.
3. Ligibel JA, Bohlke K, May AM, Clinton SK, Demark-Wahnefried W, Gilchrist SC, *et al.* Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2022;40:2491-507. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00687>.
4. Rock CL, Thomson CA, Sullivan KR, Howe CL, Kushi LH, Caan BJ, *et al.* American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2022;72:230-62. <https://doi.org/10.3322/caac.21719>.
5. Camajani E, Gorini S, Feraco A, Armani A, Caprio M. Energy metabolism, nutrition and cancer. *Semin Cancer Biol* 2026;120:4-15. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2026.01.005>.
6. Kabat GC, Matthews CE, Kamensky V, Hollenbeck AR, Rohan TE. Adherence to cancer prevention guidelines and cancer incidence, cancer mortality, and total mortality: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2015;101:558-69. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.094854>.
7. Setiawan T, Sari IN, Wijaya YT, Julianto NM, Muhammad JA, Lee H, *et al.* Cancer cachexia: molecular mechanisms and treatment strategies. *J Hematol Oncol* 2023;16:54. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01454-0>.
8. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, Bruera E, Del Fabbro E, Dixon S, *et al.* Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38:2438-53. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00611>.
9. National Comprehensive Cancer Network. Survivorship [Internet]. Plymouth Meeting PA: National Comprehensive Cancer Network; 2026 Apr 8 [cited 2026 May 3]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/survivorship.pdf
10. Bargetzi L, Brack C, Herrmann J, Bargetzi A, Hersberger L, Bargetzi M, *et al.* Nutritional support during the hospital stay reduces mortality in patients with different types of cancers: secondary analysis of a prospective randomized trial. *Ann Oncol* 2021;32:1025-33. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.793>.
11. National Cancer Institute. Common cancer myths and misconceptions [Internet]. Bethesda MD: National Cancer Institute; 2024 Jul 24 [cited 2026 May 3]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/myths>
12. World Cancer Research Fund International. Limit consumption of sugar-sweetened drinks [Internet]. London: World Cancer Research Fund International; [cited 2026 May 3]. Available from: <https://www.wcrf.org/research-policy/evidence-for-our-recommendations/limit-sugar-sweetened-drinks/>
13. Debras C, Chazelas E, Srouf B, Kesse-Guyot E, Julia C, Zelek L, *et al.* Total and added sugar intakes, sugar types, and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *Am J Clin Nutr* 2020;112:1267-79. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa246>.
14. World Cancer Research Fund International. Dairy and cancer [Internet]. London: World Cancer Research Fund International; [cited 2026 May 3]. Available from: <https://www.wcrf.org/preventing-cancer/topics/dairy-and-cancer/>
15. Kroenke CH, Kwan ML, Sweeney C, Castillo A, Caan BJ. High- and low-fat dairy intake, recurrence, and mortality after breast cancer diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:616-23. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt027>.

16. van Lanen A-S, Kok DE, Wesselink E, Winkels RM, van Halteren HK, de Wilt JHW, *et al.* Pre- and post-diagnostic dairy intake in relation to recurrence and all-cause mortality in people with stage I-III colorectal cancer. *Eur J Nutr* 2023;62:2891–904. <https://doi.org/10.1007/s00394-023-03201-0>.
17. Lawrie TA, Green JT, Beresford M, Wedlake L, Burden S, Davidson SE, *et al.* Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for primary pelvic cancers. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1:CD012529. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012529.pub2>.
18. Flores-Cisneros L, Cetina-Pérez L, Luvian-Morales J, Galicia-Carmona T, Jiménez-Morales R, Sánchez-López M, *et al.* Fiber, lactose and fat-modified diet for the prevention of gastrointestinal chemo-radiotherapy-induced toxicity in patients with cervical cancer: Randomized clinical trial. *Nutrition* 2025;132:112682. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2024.112682>.
19. Boutas I, Kontogeorgi A, Dimitrakakis C, Kalantaridou SN. Soy Isoflavones and Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. *In Vivo* 2022;36:556–62. <https://doi.org/10.21873/invivo.12737>.
20. Shu XO, Zheng Y, Cai H, Gu K, Chen Z, Zheng W, *et al.* Soy food intake and breast cancer survival. *JAMA* 2009;302:2437–43. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1783>.
21. Nechuta SJ, Caan BJ, Chen WY, Lu W, Chen Z, Kwan ML, *et al.* Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women. *Am J Clin Nutr* 2012;96:123–32. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.035972>.
22. World Cancer Research Fund International. After a cancer diagnosis, follow our recommendations, if you can [Internet]. London: World Cancer Research Fund International; [cited 2026 May 3]. Available from: <https://www.wcrf.org/research-policy/evidence-for-our-recommendations/after-a-cancer-diagnosis-follow-recommendations/>
23. van Die MD, Bone KM, Visvanathan K, Kyrø C, Aune D, Ee C, *et al.* Phytonutrients and outcomes following breast cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *JNCI Cancer Spectr* 2024;8. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkad104>.
24. Messina M, Nechuta S. A Review of the Clinical and Epidemiologic Evidence Relevant to the Impact of Postdiagnosis Isoflavone Intake on Breast Cancer Outcomes. *Curr Nutr Rep* 2025;14:50. <https://doi.org/10.1007/s13668-025-00640-5>.
25. Hamaguchi R, Isowa M, Narui R, Morikawa H, Wada H. Clinical review of alkalization therapy in cancer treatment. *Front Oncol* 2022;12:1003588. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1003588>.
26. Fenton TR, Huang T. Systematic review of the association between dietary acid load, alkaline water and cancer. *BMJ Open* 2016;6:e010438. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010438>.
27. Wang R, Wen Z-Y, Liu F-H, Wei Y-F, Xu H-L, Sun M-L, *et al.* Association between dietary acid load and cancer risk and prognosis: An updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Front Nutr* 2022;9:891936. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.891936>.
28. Shah UA, Iyengar NM. Plant-Based and Ketogenic Diets As Diverging Paths to Address Cancer: A Review. *JAMA Oncol* 2022;8:1201–8. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.1769>.
29. American Institute for Cancer Research. Does the alkaline diet cure cancer? [Internet]. Washington DC: American Institute for Cancer Research; [cited 2026 May 3]. Available from: <https://www.aicr.org/resources/blog/does-the-alkaline-diet-cure-cancer/>
30. Hosseini F, Hemmati A, Takabi FS, Naeini F, Shab Bidar S. A dose-response meta-analysis of randomized clinical trials investigating the effects of omega-3 supplementation on body weight in patients with cancer cachexia. *Clin Nutr ESPEN* 2024;59:378–86. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.12.150>.
31. Gutsche LC, Dörfler J, Hübner J. Curcumin as a complementary treatment in oncological therapy: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2025;81:1–33. <https://doi.org/10.1007/s00228-024-03764-9>.
32. Bahramsoltani R, Rahimi R, Farzaei MH. Pharmacokinetic interactions of curcuminoids with conventional drugs: A review. *J Ethnopharmacol* 2017;209:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.07.022>.
33. Del Arco A, Aguirre-Elordui S, Olasagasti-Ibargoien J, Castañeda-Babarro A. Effect of Creatine Supplementation on Body Composition in Cancer Patients: A Systematic Review. *Nutr Cancer* 2025;1–12. <https://doi.org/10.1080/01635581.2025.2519965>.
34. Fairman CM, Kendall KL, Newton RU, Hart NH, Taaffe DR, Lopez P, *et al.* Creatine supplementation does not add to resistance training effects in prostate cancer patients under androgen deprivation therapy: A double-blind randomized trial. *J Sci Med Sport* 2025;28:118–24. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2024.09.002>.
35. Ambrosone CB, Zirpoli GR, Hutson AD, McCann WE, McCann SE, Barlow WE, *et al.* Dietary Supplement Use During Chemotherapy and Survival Outcomes of Patients With Breast Cancer Enrolled in a Cooperative Group Clinical Trial (SWOG S0221). *J Clin Oncol* 2020;38:804–14. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01203>.
36. Geisen SM, Sturla SJ. Can Foods or Herbs Alter the Bioavailability of Chemotherapy Drugs? *ACS Pharmacol Transl Sci* 2019;2:143–6. <https://doi.org/10.1021/acspstsci.9b00007>.
37. Yao B, Wei W, Zhang H. Efficacy of probiotics or synbiotics supplementation on chemotherapy-induced complications and gut microbiota dysbiosis in gastrointestinal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2025;79:616–26. <https://doi.org/10.1038/s41430-024-01542-5>.

38. Hassan H, Rompola M, Glaser AW, Kinsey SE, Phillips RS. Systematic review and meta-analysis investigating the efficacy and safety of probiotics in people with cancer. *Support Care Cancer* 2018;26:2503-9. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4216-z>.
39. Morze J, Danielewicz A, Przybyłowicz K, Zeng H, Hoffmann G, Schwingshackl L. An updated systematic review and meta-analysis on adherence to mediterranean diet and risk of cancer. *Eur J Nutr* 2021;60:1561-86. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02346-6>.
40. Nucci D, Ragusa FS, Veronese N, Brunello A, Laviano A, Volpe M, et al. Mediterranean diet in cancer patients' survival: A systematic review and meta-analysis for tertiary prevention featured in the Italian National Guidelines "La Dieta Mediterranea". *Nutrition* 2026;145:113071. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2025.113071>.
41. Aune D, Schlesinger S, Sobiecki JG. Vegetarian and vegan diets and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 2026. <https://doi.org/10.1007/s10654-026-01380-8>.
42. Dunneram Y, Lee JY, Watling CZ, Lawson I, Parsaeian M, Fraser GE, et al. Vegetarian diets and cancer risk: pooled analysis of 1.8 million women and men in nine prospective studies on three continents. *Br J Cancer* 2026;134:1218-29. <https://doi.org/10.1038/s41416-025-03327-4>.
43. Nencioni A, Caffa I, Cortellino S, Longo VD. Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. *Nat Rev Cancer* 2018;18:707-19. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0061-0>.
44. Vernieri C, Fucà G, Ligorio F, Huber V, Vingiani A, Iannelli F, et al. Fasting-Mimicking Diet Is Safe and Reshapes Metabolism and Antitumor Immunity in Patients with Cancer. *Cancer Discov* 2022;12:90-107. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0030>.
45. de Groot S, Lugtenberg RT, Cohen D, Welters MJP, Ehsan I, Vreeswijk MPG, et al. Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial. *Nat Commun* 2020;11:3083. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16138-3>.
46. Ligorio F, Lobefaro R, Fucà G, Provenzano L, Zanenga L, Nasca V, et al. Adding fasting-mimicking diet to first-line carboplatin-based chemotherapy is associated with better overall survival in advanced triple-negative breast cancer patients: A subanalysis of the NCT03340935 trial. *Int J Cancer* 2024;154:114-23. <https://doi.org/10.1002/ijc.34701>.
47. Liu X, Meng Q, Fan W, Ning L, Ge L. The effects of intermittent fasting on anthropometric indices, glycemic profile, chemotherapy-related toxicity, and subjective perception in gynecological and breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2025;25:419. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-13806-9>.
48. Amanollahi A, Khazdouz M, Malekahmadi M, Klement RJ, Lee D, Khodabakhshi A. Effect of Ketogenic Diets on Cardio-Metabolic Outcomes in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials. *Nutr Cancer* 2023;75:95-111. <https://doi.org/10.1080/01635581.2022.2117388>.
49. Jameson GS, Roe DJ, Borazanci E, Hanna DL, Roberts CGP, Pelster MS, et al. A randomized phase II trial of gemcitabine, nab-paclitaxel, cisplatin with or without a medically supervised ketogenic diet for patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer* 2026;132:e70343. <https://doi.org/10.1002/cncr.70343>.
50. Prado CM, Laviano A, Gillis C, Sung AD, Gardner M, Yalcin S, et al. Examining guidelines and new evidence in oncology nutrition: a position paper on gaps and opportunities in multimodal approaches to improve patient care. *Support Care Cancer* 2022;30:3073-83. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06661-4>.
51. Solheim TS, Laird BJA, Balstad TR, Stene GB, Bye A, Johns N, et al. A randomized phase II feasibility trial of a multimodal intervention for the management of cachexia in lung and pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:778-88. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12201>.
52. Escudero-Vilaplana V, Collado-Borrell R, Gómez Martínez-Sagrera P, Villanueva-Bueno C, Revuelta-Herrero JL, Gonzalez-Haba E, et al. Complementary and alternative medicine in cancer patients: characteristics of use and interactions with antineoplastic agents. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023;149:2855-82. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04172-1>.
53. Balneaves LG, Watling CZ, Hayward EN, Ross B, Taylor-Brown J, Porcino A, et al. Addressing Complementary and Alternative Medicine Use Among Individuals With Cancer: An Integrative Review and Clinical Practice Guideline. *J Natl Cancer Inst* 2022;114:25-37. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab048>.

[r e v i s i ó n]

Terapia nutricional cetogénica personalizada: remisión de diabetes tipo 2 y pérdida de peso sostenida mediante modulación metabólica

Personalized ketogenic nutrition therapy: type 2 diabetes remission and sustained weight loss through metabolic modulation

Fernando Vidal-Ostos De Lara¹, Miguel Casalí Sarasíbar², J. Alfredo Martínez³ y Daniel de Luis Roman⁴

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España.

²Valentia Road Medical Centre, Cahersiveen, Co. Kerry, Ireland. Member of the World Organization of Family Doctors (WONCA). ³Nutrición de Precisión y Salud Cardiometafóica, IMDEA-Food Institute. Centro de Investigación Biomédica en Obesidad, Fisiopatología y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), 28029 Madrid, España. Centro de Medicina y Endocrinología, Universidad de Valladolid, Grupo de Inmunonutrición Molecular, IMDEA-Food Institute, Campus de Excelencia Internacional (CEI) UAM-CSIC, 28049 Madrid, España. ⁴Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición, Facultad de Medicina y Svo de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valladolid, Valladolid, España.

Cómo citar este trabajo

Vidal-Ostos De Lara F, Casalí Sarasíbar M, Martínez JA, De Luis Román D. Terapia nutricional cetogénica personalizada: remisión de diabetes tipo 2 y pérdida de peso sostenida mediante modulación metabólica. Nutr Clin Med 2026;20(2):70-87

Palabras clave

Dieta cetogénica, diabetes mellitus tipo 2, pérdida de peso, dietoterapia, Medicina de precisión.

>>RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la obesidad suponen un coste sanitario creciente y comparten una fisiopatología dominada por resistencia a la insulina, disfunción de la célula beta pancreática y depósito ectópico de grasa. La remisión de la DM2 se define operativamente como una hemoglobina glucosilada (HbA1c) inferior al umbral diagnóstico mantenida durante al menos tres meses tras la suspensión del tratamiento hipoglucemiante, lo que sitúa a la terapia nutricional como una estrategia central cuando se acompaña de pérdida ponderal y deprescripción farmacológica. Las dietas cetogénicas y muy bajas en hidratos de carbono reducen de forma marcada la exposición glucémica y la insulinemia, favorecen la lipólisis y la cetogénesis hepática y pueden facilitar un balance energético negativo mediante efectos sobre la saciedad.

Correspondencia

Fernando Vidal-Ostos De Lara
Email: fvidlendocrino@gmail.com

Obra bajo Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

Más información:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



La evidencia científica procedente de ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis indica que, a seis meses, los patrones bajos en hidratos de carbono se asocian con descensos clínicamente relevantes de HbA1c y mayor pérdida de peso frente a comparadores, junto con un aumento de la probabilidad de alcanzar criterios de remisión basados en HbA1c (en el metaanálisis de referencia, remisión del 57% frente al 31%; diferencia de riesgo 0,32; IC95% 0,17–0,47). No obstante, la magnitud del beneficio tiende a atenuarse a doce meses, y la variabilidad interindividual es amplia, condicionada por la adherencia, la calidad de la grasa dietética, la adecuación proteica y la intensidad del soporte conductual. En programas estructurados con seguimiento intensivo se han comunicado pérdidas de peso sostenidas y remisión en una proporción de participantes a cinco años, aunque con diseños no aleatorizados.

Esta revisión narrativa integra la evidencia clínica más reciente y los mecanismos metabólicos de la cetosis nutricional, y propone un marco de personalización basado en fenotipo metabólico, comorbilidades y seguridad farmacológica, donde se detallan objetivos de macronutrientes y micronutrientes, monitorización bioquímica y ajustes terapéuticos, con énfasis en la prevención de hipoglucemia durante la deprescripción y de cetoacidosis euglucémica en usuarios de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. Se discute, asimismo, la respuesta lipídica heterogénea y la señal reciente de progresión de placa coronaria en hiper-respondedores.

Nutr Clin Med 2026; 20 (2): 70-87
DOI: 10.7400/NCM.2026.20.2.0022

Key words

Diet, ketogenic, diabetes mellitus type 2, weight loss, diet therapy, precision medicine.

<<ABSTRACT

Type 2 diabetes (T2D) and obesity represent a growing health burden and share a pathophysiology dominated by insulin resistance, pancreatic beta-cell dysfunction, and ectopic fat deposition. T2D remission is operationally defined as glycated haemoglobin (HbA1c) below the diagnostic threshold sustained for at least three months after cessation of glucose-lowering therapy, positioning

nutritional therapy as a cornerstone when accompanied by weight loss and medication de-escalation. Ketogenic and very-low-carbohydrate diets markedly reduce glycaemic exposure and insulinaemia, promote lipolysis and hepatic ketogenesis, and may facilitate negative energy balance through satiety modulation.

Evidence from randomized controlled trials and meta-analyses indicates that, at six months, low-carbohydrate dietary patterns are associated with clinically meaningful reductions in HbA1c and greater weight loss than comparators, along with a higher likelihood of meeting HbA1c-based remission criteria (in the reference meta-analysis, remission 57% versus 31%; risk difference 0.32; 95% CI 0.17-0.47). Nevertheless, benefits tend to attenuate by twelve months, and interindividual variability is substantial, driven by adherence, dietary fat quality, protein adequacy, and behavioural support intensity. Structured programs with intensive follow-up have reported sustained weight loss and remission in a subset of participants at five years, albeit in non-randomized designs.

This narrative review synthesizes the most recent clinical evidence and the metabolic mechanisms of nutritional ketosis, and proposes a personalization framework based on metabolic phenotype, comorbidities, and pharmacologic safety. Macronutrient and micronutrient targets, biochemical monitoring, and medication adjustments are detailed, with emphasis on preventing hypoglycaemia during deprescription and euglycaemic diabetic ketoacidosis in users of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. The heterogeneous lipid response and the recent coronary plaque-progression signal in hyper-responders are also discussed.

Nutr Clin Med 2026; 20 (2): 70-87
DOI: 10.7400/NCM.2026.20.2.0022

>>INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus constituye uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI por su magnitud, su tendencia creciente y su impacto sobre la morbilidad cardiovascular, renal y la calidad de vida. La 11.^a edición del *IDF Diabetes Atlas* estimó que en 2024 existían 589 millones de adultos de 20 a 79 años con diabetes, equivalente a una prevalencia del 11,1% (aproximadamente uno de cada nueve adultos), de los cuales unos 252 millones desconocían su diagnóstico¹. De forma paralela, la obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas. La Organización Mundial de la Salud ha comunicado que el exceso ponderal y la obesidad afectan a una fracción creciente de la población adulta mundial, superando los 890 millones de adultos con obesidad². La proyección apunta a 853 millones de personas afectadas en 2050, un incremento del 45%, con los mayores aumentos relativos previstos en las regiones de África y de Oriente Medio y Norte de África^{1,2}. El Atlas atribuyó 3,4 millones de muertes a la diabetes en 2024 y un gasto sanitario superior al billón de dólares, y recordó que la DM2 representa entre el 90% y el 95% de todos los casos¹.

En España, el estudio di@bet.es documentó una prevalencia total de diabetes del 13,8% (IC95% 12,8-14,7%), de la cual un 6,0% (IC95% 5,4-6,7%) correspondía a casos no diagnosticados, situando al país entre los de mayor carga absoluta de la Región Europea de la IDF³. En cuanto a la obesidad, el estudio ENE-COVID, con más de 57.000 participantes, estimó una prevalencia de obesidad del 19,3% en hombres y del 18,0% en mujeres, y un exceso de peso (sobrepeso más obesidad) del 63,7% en hombres y del 48,4% en mujeres, con marcados gradientes socio-geográficos⁴.

La intersección entre obesidad, resistencia a la insulina y disfunción metabólica hepática y pancreática explica que el control glucémico y la reducción de peso estén estrechamente ligados, y subraya por qué la terapia médica nutricional ocupa un lugar central en el abordaje de la DM2^{5,6}. En este contexto, el concepto de remisión ha adquirido relevancia clínica y semántica. Un consenso internacional liderado por la American Diabetes Association (ADA), la European Association for the Study of Diabetes (EASD), la Endocrine Society, Diabetes UK y otras sociedades propuso definir la remisión como una

HbA1c inferior al 6,5% (48 mmol/mol) medida al menos tres meses después de suspender los fármacos hipoglucemiantes, recomendando además mantener una vigilancia continuada por la posibilidad de recaída y por la persistencia del riesgo de complicaciones⁷.

Este continuo disglucémico comienza antes del diagnóstico de DM2. La prediabetes definida por una glucemia basal alterada, una tolerancia alterada a la glucosa o una HbA1c del 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol) constituye un estado de alto riesgo: una proporción relevante de las personas afectadas progresa a DM2 y presenta ya un riesgo cardiometabólico incrementado^{5,8}. En esta fase, la pérdida de peso y la terapia médica nutricional pueden revertir la disglucemia hacia la normoglucemia y retrasar o evitar la progresión a diabetes⁶; la restricción de hidratos de carbono se ha evaluado, además, en poblaciones que incluyen prediabetes y DM2 de corta evolución⁹. La identificación y el abordaje tempranos de la prediabetes refuerzan, por tanto, el papel de la intervención nutricional a lo largo de todo el espectro de la disglucemia.

Entre las estrategias nutricionales, la restricción de hidratos de carbono incluida la dieta cetogénica se ha consolidado como una intervención con capacidad de reducir la glucemia y los requerimientos farmacológicos de forma rápida, y de facilitar la pérdida de peso en individuos seleccionados¹⁰. Sin embargo, la magnitud del beneficio, su durabilidad, la calidad nutricional del patrón dietético y su seguridad especialmente en combinación con determinados fármacos varían sustancialmente entre pacientes y protocolos. Las ediciones de 2025 y 2026 de los Standards of Care de la ADA reconocen explícitamente que reducir la ingesta de hidratos de carbono es una de las estrategias con mayor evidencia para mejorar la glucemia, si bien la enmarcan dentro de una terapia nutricional individualizada y no como una prescripción universal^{15,8,11}.

Esta revisión narrativa sintetiza, priorizando la evidencia y las guías más actuales: (i) la evidencia clínica sobre dietas cetogénicas y muy bajas en hidratos de carbono para la remisión de la DM2 y la pérdida de peso; (ii) los mecanismos de modulación metabólica implicados, distinguiendo lo plausible de lo demostrado; y (iii) un

marco práctico de personalización nutricional centrado en la adecuación proteica, la calidad lipídica, los micronutrientes, la monitorización y la seguridad farmacológica.

>> MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión narrativa de la literatura sobre la terapia nutricional baja en hidratos de carbono y cetogénica en la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad. Se consultaron las bases de datos PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus y la Cochrane Library, complementadas con búsquedas en Google Scholar y en los portales de las principales sociedades científicas (ADA, EASD, EASO, Endocrine Society, AACE/ACE y ESPEN), así como con fuentes epidemiológicas institucionales (IDF, OMS) y estudios de ámbito español. La última fecha de búsqueda fue mayo de 2026. La estrategia combinó términos controlados y de texto libre, entre ellos *ketogenic diet*, *low-carbohydrate diet*, *very-low-carbohydrate diet*, *carbohydrate restriction*, *type 2 diabetes*, *diabetes remission*, *obesity*, *weight loss*, *beta-hydroxybutyrate* e *insulin resistance*, enlazados mediante operadores booleanos (AND/OR) y adaptados a la sintaxis de cada base de datos. Se priorizaron revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes, guías clínicas y documentos de consenso recientes, en inglés o español. Se excluyeron fuentes sin texto completo, no revisadas por pares o basadas exclusivamente en modelos animales, salvo por su relevancia mecanística.

>> EPIDEMIOLOGÍA Y MARCO CLÍNICO DE LA REMISIÓN

Diabetes tipo 2, obesidad y carga cardiometabólica

La DM2 constituye la forma más frecuente de diabetes y concurre con frecuencia con obesidad, enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) y síndrome metabólico, lo que configura un fenotipo de elevada carga cardiometabólica cuyo abordaje requiere una estrategia integrada de control glucémico y ponderal¹¹. Según el IDF Diabetes Atlas, la diabetes afectaba a 589 millones de adultos en 2024, con una proyección de 853 millones en 2050; esta

tendencia se atribuye tanto al envejecimiento poblacional como al incremento de la adiposidad y del sedentarismo¹. La proporción de casos no diagnosticados, cercana al 43% a escala mundial, implica que una fracción sustancial de la enfermedad evoluciona sin tratamiento durante años, de modo que las complicaciones micro y macrovasculares pueden hallarse ya presentes en el momento del diagnóstico¹.

En España, una prevalencia de diabetes del 13,8%³ coexiste con una prevalencia de obesidad próxima al 19% en ambos sexos⁴, lo que delinea un escenario de notable presión asistencial. Desde el punto de vista fisiopatológico, la adiposidad visceral, la lipotoxicidad hepática y pancreática y la resistencia a la insulina se hallan estrechamente interrelacionadas. Esta asociación cuya direccionalidad causal no está plenamente establecida sustenta la hipótesis de que las intervenciones capaces de inducir una pérdida de peso clínicamente significativa puedan modificar la historia natural de la enfermedad e incluso normalizar de forma transitoria la glucemia en una proporción de pacientes. Dicha plausibilidad fisiopatológica debe distinguirse, no obstante, de la demostración de causalidad mediante ensayos controlados.

Definición clínica de remisión y su interpretación

El consenso internacional de 2021 recomendó evitar términos como “curación” o “reversión” como sinónimos de remisión, reconociendo que la fisiopatología subyacente rara vez se normaliza por completo y que la hiperglucemia puede recurrir con la ganancia ponderal, el estrés metabólico o la progresión de la disfunción beta⁷. La definición operativa HbA1c inferior al 6,5% mantenida al menos tres meses tras la retirada de los hipoglucemiantes tiene implicaciones nutricionales directas: condiciona la evaluación de la eficacia de cualquier intervención dietética, obliga a una estrategia de deprescripción segura, y exige una vigilancia longitudinal de la posible recaída y del riesgo residual de complicaciones⁶. El consenso también admite el uso de la glucosa plasmática en ayunas o de estimaciones derivadas de la monitorización continua de glucosa cuando la HbA1c resulta poco fiable⁷.

>>FISIOPATOLOGÍA Y MECANISMOS DE MODULACIÓN METABÓLICA

Las dietas muy bajas en hidratos de carbono suelen definirse por umbrales iguales o inferiores a 50 g/día, o al 10% del aporte energético total, un rango compatible con la inducción de cetosis nutricional en una proporción de individuos¹². La cetosis nutricional se caracteriza por concentraciones séricas de beta-hidroxibutirato (BHB) habitualmente comprendidas entre 0,5 y 3 mmol/L, muy por debajo de los valores de la cetoacidosis¹³. En la DM2, el descenso del aporte de hidratos de carbono reduce la glucemia posprandial y la necesidad de secreción o administración de insulina, con efectos inmediatos sobre la variabilidad glucémica y, de no ajustarse la medicación, sobre el riesgo de hipoglucemia. A medio plazo, la disminución de la insulinemia desinhibe la lipólisis, favorece la oxidación de ácidos grasos y promueve la producción hepática de cuerpos cetónicos¹³.

Efectos sobre hígado, páncreas y grasa ectópica: el modelo del doble ciclo

La remisión de la DM2 se asocia de manera consistente con la reducción de la grasa hepática y la mejoría de la resistencia a la insulina hepática, así como con la recuperación parcial de la función beta-celular en los individuos respondedores¹⁴. El modelo del “doble ciclo” propuesto por Taylor sostiene que el exceso de grasa hepática incrementa la exportación de triglicéridos hacia el páncreas, donde la lipotoxicidad induce una disfunción beta reversible; una pérdida de peso suficiente puede revertir ambos ciclos y restaurar la secreción de insulina de primera fase. Aunque gran parte de la evidencia mecanística procede de intervenciones hipocalóricas intensivas, la restricción de hidratos de carbono puede contribuir por dos vías no excluyentes: facilitar un déficit energético sostenido mediante mayor saciedad y menor densidad glucémica, y reducir el estímulo insulínico y la lipogénesis hepática de novo, aspecto potencialmente relevante en fenotipos con hipertrigliceridemia y esteatosis¹⁵.

Señalización por cuerpos cetónicos e inflamación

Más allá de su función como sustrato energético, el BHB opera como molécula de señalización capaz

de regular la expresión génica a través de mecanismos epigenéticos¹³. En modelos experimentales, el BHB actúa como inhibidor endógeno de las histona-desacetilasas (HDAC) de clase I, lo que incrementa la acetilación de histonas e induce la expresión de genes de resistencia al estrés oxidativo como FOXO3A y MT2¹⁶. El BHB es, además, el sustrato de una modificación postraducciona específica de las histonas, la β -hidroxibutirilación de lisinas (Kbhb): en el ayuno prolongado y en la cetoacidosis diabética experimental se han descrito numerosos sitios de Kbhb en número comparable al de la acetilación de histonas enriquecidos en promotores de genes activos pertenecientes a vías metabólicas de respuesta a la inanición, lo que vincula directamente el estado cetósico con la regulación transcripcional¹⁷. En el contexto clínico, en personas con obesidad la cetosis nutricional inducida por una dieta cetogénica de muy bajo aporte calórico (VLCKD) se ha asociado con una desaceleración del envejecimiento epigenético, lo que aporta una primera evidencia mecanística en humanos del vínculo entre la cetosis nutricional y el remodelado del epigenoma¹⁸. Asimismo, el BHB y no otros cuerpos cetónicos o ácidos grasos de cadena corta inhibe la activación del inflammasoma NLRP3, atenuando la secreción de interleucina-1 β e interleucina-18¹⁹. Estos mecanismos confieren plausibilidad biológica a los efectos antiinflamatorios observados en algunos contextos metabólicos y han sido revisados como una vía de señalización metabólica integrada¹³. No obstante, la extrapolación clínica requiere prudencia: los cambios inflamatorios dependen también de la pérdida de peso, de la composición de la grasa dietética (saturada frente a insaturada), del aporte de fibra y de la microbiota intestinal, por lo que la evidencia mecanística no debe interpretarse como prueba de beneficio clínico sobre desenlaces duros.

La figura 1 integra ambas vertientes del mecanismo: un brazo de señalización mediado por cetonas y un brazo estructural basado en el aclaramiento de la grasa ectópica. Conviene subrayar que la remisión clínica parece más estrechamente acoplada al segundo que al primero.

>>DEFINICIONES DIETÉTICAS Y MODALIDADES DE INTERVENCIÓN

En la práctica clínica, el término “dieta cetogénica” agrupa estrategias heterogéneas que

Mecanismos propuestos de mejora glucometabólica inducidos por terapia nutricional baja en carbohidratos/cetogénica en diabetes tipo 2

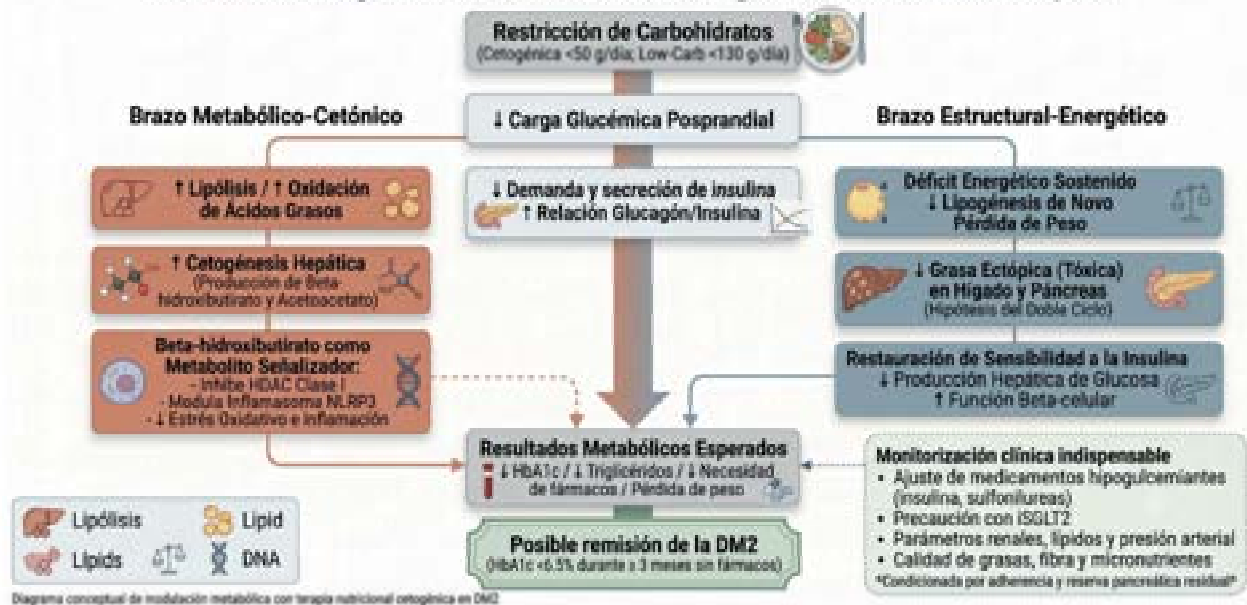


Figura 1. Modelo conceptual de modulación metabólica con terapia nutricional cetogénica en diabetes tipo 2. BHB, beta-hidroxibutirato; DM2, diabetes mellitus tipo 2; HbA1c, hemoglobina glucosilada; HDAC, histona-desacetilasa; LCD, dieta baja en hidratos de carbono; NLRP3, NLR family pyrin domain containing 3.

TABLA I. MODALIDADES DE RESTRICCIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO Y OBJETIVOS NUTRICIONALES ORIENTATIVOS (ADAPTABLES A FENOTIPO Y COMORBILIDADES)

Modalidad	Hidratos de carbono (objetivo)	Proteína (objetivo)	Grasa (calidad prioritaria)	Cetosis esperada	Comentarios clínico-nutricionales
Dieta baja en hidratos de carbono (LCD)	<130 g/día o <26% energía	Adecuada según masa magra	Mayoritariamente insaturada	Variable	Umbral usado en metaanálisis; útil como escalón inicial de personalización
Dieta muy baja en hidratos de carbono / cetogénica (VLC/KD)	≤50 g/día o ≤10% energía	Moderada-alta, individualizada	Insaturada (aceite de oliva, frutos secos, pescado azul)	Frecuente	Definición empleada en metaanálisis de VLC/KD en DM2 y prediabetes
Dieta cetogénica "bien formulada" (clínica)	20-50 g/día (según respuesta)	1,2-1,6 g/kg/día (peso objetivo o MLG)*	Predominio mono/poliinsaturado; limitar saturadas	Objetivo	Prioriza calidad nutricional, fibra de vegetales no feculentos y control de la saciedad
Dieta cetogénica de muy bajo aporte calórico (VLCKD)	<50 g/día (EASO)	1-1,5 g/kg peso ideal	15-30 g/día (a menudo con sustitutivos)	Habitual	≈500-800 kcal/día; útil en obesidad seleccionada; requiere supervisión por cambios rápidos y riesgo de litiasis/hipotensión
Mediterránea baja en hidratos de carbono	Variable (p. ej., 50-130 g/día)	Adecuada	Monoinsaturada, pescado; alto contenido vegetal	No siempre	Potencialmente más sostenible; mejor alineada con desenlaces cardiovasculares a largo plazo

MLG, masa libre de grasa; VLCKD, dieta cetogénica de muy bajo aporte calórico. *La prescripción proteica debe ajustarse a edad, función renal, sarcopenia y nivel de actividad física.

difieren en el umbral de hidratos de carbono, la restricción calórica y la calidad de los alimentos. La precisión en el diseño es esencial para individualizar los objetivos y anticipar los riesgos. La European Association for the Study of Obesity (EASO) ha definido la dieta cetogénica de muy bajo aporte calórico (VLCKD) por un contenido de hidrato de carbonos inferior a 50 g/día, un aporte proteico de 1 a 1,5 g/kg de peso ideal, una grasa de 15 a 30 g/día y un total aproximado de 500 a 800 kcal/día¹². La [tabla I](#) resume las principales modalidades y sus objetivos nutricionales orientativos.

>>EVIDENCIA CLÍNICA EN DIABETES TIPO 2: CONTROL GLUCÉMICO, PESO Y REMISIÓN

Beneficio a corto plazo y atenuación a doce meses

La [tabla II](#) sintetiza los estudios clínicos seleccionados y sus principales resultados. El metaanálisis de Goldenberg y colaboradores, que reunió 23 ensayos aleatorizados y 1.357 participantes con DM2, constituye la síntesis cuantitativa de referencia¹⁰. A los seis meses, las dietas bajas y muy

TABLA II. EVIDENCIA CLÍNICA SELECCIONADA SOBRE DIETAS CETOGÉNICAS/MUY BAJAS EN HIDRATOS DE CARBONO Y COMPARADORES EN DIABETES TIPO 2 Y OBESIDAD

Fuente (diseño)	Población	Intervención	Duración	Resultados principales	Comentarios
Goldenberg <i>et al.</i> , BMJ 2021 (metaanálisis ECA)	Adultos con DM2	LCD (<130 g/d y VLCD (<10% energía)	6 y 12 meses	6 m: remisión 57% vs 31% (DR 0,32; IC95% 0,17-0,47); peso -3,46 kg; TG -0,30 mmol/L. 12 m: HbA1c -0,23% (NS); atenuación	Síntesis de referencia; durabilidad dependiente de adherencia
Jayedi <i>et al.</i> , Am J Clin Nutr 2022 (dosis-respuesta)	DM2	Restricción de hidratos de carbono	6 y 12 meses	Mejora dosis-dependiente de HbA1c, peso y TG a 6 m; atenuación a 12 m	Apoya personalización escalonada sin exigir cetosis estricta
Parry-Strong <i>et al.</i> , Diabetes Obes Metab 2022 (metaanálisis VLC/KD)	Prediabetes/DM2	VLC/KD (≤50 g/d o ≤10%)	≥12 meses	TG -0,28 mmol/L (p<0,001); HDL +0,04 mmol/L (p=0,03); HbA1c limitada/inconsistente	Evidencia limitada por pocos ensayos y heterogeneidad
DiRECT (Lean <i>et al.</i> , Lancet 2018-2024)	DM2 <6 años	Dieta de muy bajo aporte energético (no cetogénica)	1, 2 y 5 años	Remisión 46% → 36% → 13%; remisión acoplada a peso (81% si -10 kg a 2 años).	Demuestra que la durabilidad depende de la pérdida de peso, no de la cetosis
Virta (Hallberg/Athinarayanan/McKenzie, 2018-2024; no aleatorizado)	DM2	VLCKD + cuidado continuo telemático	1, 2 y 5 años	1 a: HbA1c -1,3%, peso -12%, insulina ↓/eliminada 94%. 5 a: remisión 20%, reversión 32,5%	Señal de sostenibilidad; limitaciones por diseño y financiación
Gardner <i>et al.</i> (Keto-Med), Am J Clin Nutr 2022 (ECA crossover)	Prediabetes/DM2	KD vs mediterránea	12 semanas/diet	Sin diferencia en HbA1c; KD mayor ↓ TG pero ↑ LDL y menor fibra; mediterránea más sostenible	Relevancia de la calidad de grasa y fibra
Esposito <i>et al.</i> , Diabetes Care 2014 (ECA)	DM2 de novo	Mediterránea baja en hidratos de carbono vs baja en grasa	Hasta 6 años	Remisión 14,7% vs 4,1% (1 a) y 5,0% vs 0% (6 a); tiempo a fármaco HR 0,68	Patrón mediterráneo sostenible con remisión prolongada
Gómez-Arbeláez <i>et al.</i> , JCEM 2017 (intervención)	Obesidad	VLCKD	4 meses	Peso -20,2 kg; grasa -16,5 kg (DXA); preservación de masa y fuerza muscular	Pérdida predominante de grasa con preservación de masa magra

DR: diferencia de riesgo; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECA: ensayo clínico aleatorizado; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; KD: dieta cetogénica; LCD: dieta baja en hidratos de carbono; LDL: lipoproteínas de baja densidad; NS: no significativo; TG: triglicéridos; VLCD/VLC/KD: dieta muy baja en hidratos de carbono/cetogénica; VLCKD: dieta cetogénica de muy bajo aporte calórico.

bajas en hidratos de carbono se asociaron con una mayor probabilidad de remisión definida por HbA1c inferior al 6,5%, con tasas del 57% frente al 31% en los grupos control (diferencia de riesgo 0,32; IC95% 0,17-0,47), una pérdida de peso adicional (diferencia media -3,46 kg; IC95% -5,25 a -1,67) y un descenso de los triglicéridos (-0,30 mmol/L; IC95% -0,43 a -0,17)¹⁰. Sin embargo, cuando la definición de remisión exigía adicionalmente la ausencia de fármacos, el efecto dejó de ser significativo (diferencia de riesgo 0,05; IC95% -0,05 a 0,14), un matiz de gran relevancia clínica; este requisito de ausencia de farmacoterapia define la remisión estricta según el consenso internacional^{7,10}.

A los doce meses, los beneficios se atenuaron de forma consistente: la diferencia media de HbA1c se redujo a -0,23% (IC95% -0,46 a 0,00) y la ventaja sobre el peso dejó de ser significativa, con una calidad de la evidencia GRADE moderada a baja y signos de deterioro de la calidad de vida y de los lípidos en algunos análisis¹⁰. Esta atenuación temporal es el hallazgo más reproducible de la literatura y refleja, en gran medida, la pérdida de adherencia y la convergencia con los patrones dietéticos comparadores.

Dosis-respuesta y específica de dietas cetogénicas

El metaanálisis dosis-respuesta de Jayedi y colaboradores¹⁵, basado en ensayos aleatorizados de pacientes con DM2, mostró que una mayor restricción de hidratos de carbono se asociaba con mejoras dosis-dependientes de HbA1c, peso y triglicéridos a los seis meses, que se atenúan a los doce meses, probablemente por la menor adherencia. Este hallazgo tiene una doble implicación práctica: respalda que no existe un único umbral “mágico” de hidratos de carbono y legitima una estrategia escalonada de personalización, desde la restricción moderada hasta la cetosis estricta, en función de la tolerancia y los objetivos. El metaanálisis específico de dietas cetogénicas de Parry-Strong y colaboradores (8 ensayos, 606 participantes) confirmó reducciones de triglicéridos (-0,28 mmol/L; IC95% -0,44 a -0,11; $p < 0,001$) y un aumento del colesterol HDL (+0,04 mmol/L; IC95% 0,01-0,08; $p = 0,03$), con un efecto sobre la HbA1c a doce meses limitado e inconsistente²⁰. En la misma línea, el metaanálisis de Snorgaard y colaboradores documentó una reducción de HbA1c del 0,34%

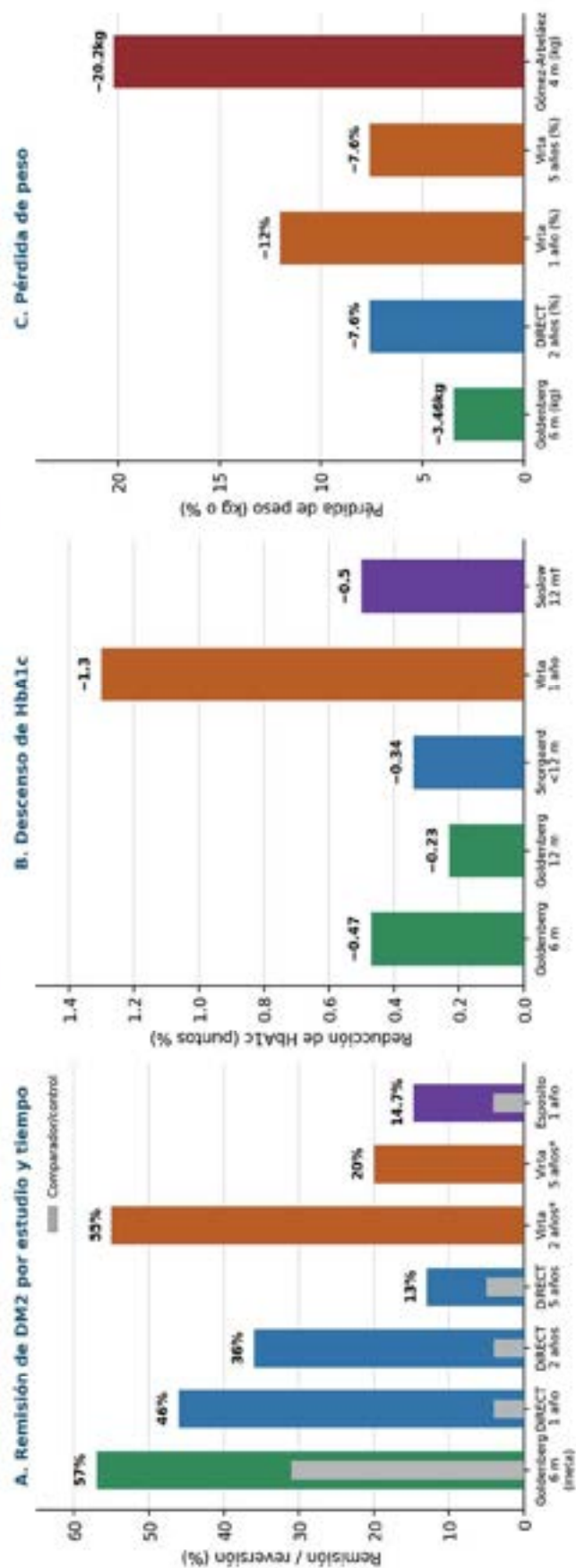
(IC95% 0,06-0,63) durante el primer año, sin superioridad demostrable más allá²¹.

Programas estructurados con apoyo intensivo: sostenibilidad a largo plazo

Los datos a largo plazo proceden en gran medida de intervenciones no aleatorizadas con soporte continuo. El estudio de Virta Health²², un modelo de cuidado continuo con telemedicina y cetosis nutricional, comunicó a un año un descenso de HbA1c del 1,3%, una pérdida de peso del 12% y la reducción o eliminación de la insulina en el 94% de los usuarios. A dos años, la pérdida de peso se mantuvo en torno al 10% y el 55% de los participantes que completaron el seguimiento alcanzó criterios de reversión²³. La extensión a cinco años describió una remisión del 20% ($n = 24$) y una reversión definida como HbA1c inferior al 6,5% sin medicación o solo con metformina del 32,5% ($n = 39$) entre los completadores, con cambios sostenidos en peso (-7,6%), HbA1c (-0,3%), triglicéridos (-18,4%) y HDL (+17,4%), y sin cambios significativos en el colesterol LDL o total al final del seguimiento²⁴. La interpretación de estos resultados debe reconocer las limitaciones de diseño ausencia de aleatorización, financiación por la industria y sesgo de supervivencia, pero aporta una señal de que la pérdida ponderal sostenida y la deprescripción son posibles en subgrupos con intervención intensiva.

Conviene diferenciar estos datos de los del ensayo DiRECT que, pese a citarse con frecuencia como prueba de la eficacia de la restricción de hidratos de carbono, empleó en realidad una dieta de muy bajo aporte energético basada en sustitutivos, no cetogénica. DiRECT alcanzó una remisión del 46% al año, del 36% a los dos años y del 13% a los cinco años, y demostró que la remisión duradera se acopla estrechamente a la pérdida de peso mantenida: el 81% de quienes conservaban una pérdida superior a 10 kg a los dos años permanecían en remisión²⁵⁻²⁷. Esta distinción es metodológicamente crucial: la durabilidad de la remisión parece atribuible a la magnitud y el mantenimiento de la pérdida de peso, más que a la cetosis per se. La [figura 2](#) sintetiza gráficamente las tasas de remisión, el descenso de HbA1c y la pérdida de peso de los principales estudios según el horizonte temporal, ilustrando el patrón de eficacia precoz y atenuación posterior.

Síntesis comparativa de la evidencia clínica en dietas cetogénicas/muy bajas en carbohidratos (DM2 y obesidad)



*Virta: estudio no aleatorizado (reversión/reversión en completadores). †Saslow: HbA1c 6.6-6.2% (p=0.007). Color: verde=meta-análisis LCDM/CD; azul=dieta de muy bajo aporte energético; naranja=cetoais nutricional; morado=otros.

Figura 2. Síntesis comparativa de la evidencia clínica (remisión, descenso de HbA1c y pérdida de peso) según estudio y horizonte temporal.

>> IMPLICACIONES CLÍNICAS Y NUTRICIONALES DE LA TERAPIA PERSONALIZADA

Fenotipos con mayor probabilidad de respuesta

La probabilidad de alcanzar la remisión o una deprescripción sustancial suele ser mayor cuando concurren una menor duración de la DM2 (habitualmente inferior a seis años), una menor dependencia de la insulino-terapia, una mayor reserva de la célula beta estimada por el péptido C y la capacidad de mantener la pérdida de peso^{14,25}. La evidencia de los metaanálisis muestra, por ejemplo, menores tasas de remisión cuando se incluyen participantes en tratamiento con insulina, lo que refleja una mayor gravedad y un menor potencial reversible¹⁰. La personalización requiere, por tanto, estratificar a los pacientes según la duración de la enfermedad, el tratamiento actual, las comorbilidades (enfermedad renal crónica, cardiopatía, hipercolesterolemia familiar), las preferencias dietéticas y los riesgos psicosociales, en particular los antecedentes de trastornos de la conducta alimentaria.

Peso: composición corporal y mantenimiento

La pérdida de peso es un determinante central de la remisión, pero en nutrición clínica importa la calidad de esa pérdida: la preservación de la masa magra, la funcionalidad y, sobre todo, el mantenimiento a largo plazo²⁶. El estudio de Gómez-Arbeláez y colaboradores mostró que una VLCKD de cuatro meses inducía una pérdida de 20,2 kg, predominantemente a expensas de la masa grasa (16,5 kg por densitometría), con preservación de la masa y la fuerza muscular²⁸. En adultos mayores o con sarcopenia, una estrategia cetogénica con un aporte proteico insuficiente y sin estímulo muscular podría, por el contrario, agravar la fragilidad. Por ello, la prescripción proteica y el entrenamiento de fuerza deben considerarse parte integral de la terapia y no un mero complemento.

Respuesta lipídica heterogénea y el fenotipo hiper-respondedor

La respuesta lipídica a la restricción de hidratos de carbono es heterogénea. De forma consis-

tente, los triglicéridos descienden y el colesterol HDL aumenta; el metaanálisis de Wang y colaboradores confirmó que las dietas cetogénicas mejoran el peso, los triglicéridos y el HDL, pero elevan el colesterol total y el LDL respecto a las dietas control²⁹. Una fracción de individuos característicamente delgados, con HDL elevado y triglicéridos bajos presenta incrementos marcados del LDL, configurando el denominado fenotipo “hiper-respondedor de masa magra” (LMHR), descrito por una tríada de LDL ≥ 200 mg/dL, HDL ≥ 80 mg/dL y triglicéridos ≤ 70 mg/dL³⁰. El estudio observacional KETO-CTA, que siguió durante un año a 100 individuos con este fenotipo mediante angiografía coronaria por tomografía, documentó una progresión de la placa no calcificada (cambio medio del volumen de placa no calcificada de +31,5 mm³) y halló que el principal predictor de progresión era la carga de placa basal y no la exposición a ApoB o LDL³¹. Estos hallazgos, sin embargo, proceden de un diseño de un solo brazo, observacional y objeto de controversia metodológica, por lo que deben interpretarse como generadores de hipótesis y no como prueba de que la elevación del LDL inducida por la dieta sea inocua. En consecuencia, la monitorización del perfil lipídico y de la ApoB, y la individualización en los hiper-respondedores, son prudentes.

>> ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y DE ESTRATIFICACIÓN

La implementación segura de una dieta cetogénica en la DM2 requiere un “diagnóstico nutricional” ampliado y una evaluación metabólica basal que permita seleccionar a los candidatos, anticipar riesgos y planificar la deprescripción.

Evaluación basal recomendada

Antes de iniciar una dieta cetogénica conviene realizar una evaluación basal estructurada que permita seleccionar a los candidatos, anticipar los riesgos y definir un plan individualizado de monitorización y deprescripción. La [tabla III](#) detalla los dominios y los parámetros recomendados en esta evaluación.

La [figura 3](#) resume el algoritmo propuesto, que articula la selección de candidatos, la evaluación basal, la deprescripción y la prescripción nutricional, la

TABLA III. EVALUACIÓN METABÓLICA BASAL RECOMENDADA ANTES DE INICIAR UNA DIETA CETOGÉNICA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Dominio	Parámetros recomendados
Antropometría y composición corporal	Peso, índice de masa corporal y perímetro de cintura; bioimpedancia o densitometría (DXA) en casos seleccionados con riesgo de sarcopenia.
Parámetros glucémicos	HbA1c, glucosa en ayunas y péptido C; considerar monitorización continua de glucosa (MCG) si existe riesgo de hipoglucemia o para optimizar la deprescripción ⁷ .
Perfil cardiometabólico	Triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL; añadir apolipoproteína B o colesterol no-HDL, especialmente en dislipidemia o ante un fenotipo hiper-responder.
Función renal y electrolitos	Creatinina, filtrado glomerular estimado, sodio, potasio y bicarbonato; ácido úrico (riesgo de hiperuricemia inicial).
Función hepática	Alanina y aspartato aminotransferasa y gamma-glutamilttransferasa (cribado de esteatosis).
Micronutrientes seleccionados	Vitamina D, vitamina B12 (si metformina prolongada) y ferritina según el contexto clínico.
Revisión farmacológica completa	Hipoglucemiantes, antihipertensivos, diuréticos e hipolipemiantes.

monitorización, la evaluación de la remisión y el mantenimiento, junto con las señales que aconsejan reevaluar o cambiar de estrategia.

>> ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS: FORMULACIÓN, SOPORTE Y FASES

Prescripción macronutricional escalonada

La personalización puede plantearse por capas o escalones^{12,15}. Una restricción moderada de hidratos de carbono (por ejemplo, 90-130 g/día) puede constituir una fase inicial razonable en pacientes con menor preferencia por la cetosis estricta o con riesgo lipídico. La cetosis nutricional dirigida (20-50 g/día) resulta apropiada cuando el objetivo es maximizar el control posprandial y reducir la necesidad de fármacos insulinosecretores o de insulina¹⁵. La VLCKD, de carácter temporal y bajo supervisión estrecha, puede reservarse para la obesidad grave seleccionada, priorizando la preservación de la masa magra¹². El metaanálisis dosis-respuesta respalda que reducciones progresivas del aporte de hidratos de carbono se asocian con mejoras graduales de HbA1c y peso, lo que legitima ajustar el umbral a la tolerancia, el contexto cultural y la sostenibilidad^{15,32}.

Calidad de la grasa: eje de cardioprotección

Desde la nutrición clínica, la cetosis no debe equipararse a un consumo elevado de grasa saturada. Un enfoque “mediterráneo cetogénico” prioriza el aceite de oliva virgen extra, los frutos secos, el aguacate, el pescado azul y las semillas, con restricción de las grasas trans y reducción de las saturadas ante una elevación del LDL o un riesgo cardiovascular alto. El ensayo Keto-Med ilustró que la formulación condiciona tanto el LDL como el aporte de fibra y micronutrientes⁹. Estos datos concuerdan con la evidencia observacional de que la sustitución de hidratos de carbono por grasa o proteína de origen animal se asocia con mayor mortalidad, mientras que la sustitución por fuentes vegetales se asocia con menor mortalidad, lo que refuerza la prioridad de la calidad de los alimentos sobre la mera reducción de hidratos de carbono³³.

Proteína, fibra y micronutrientes

La proteína debe individualizarse para preservar la masa libre de grasa durante la pérdida de peso, favorecer la saciedad y sostener el entrenamiento de fuerza; en la enfermedad renal crónica avanzada se requiere un ajuste específico y coordinación con nefrología. La restricción de hidratos de carbono reduce la ingesta de cereales integrales y legumbres, lo que puede disminuir el aporte de

Algoritmo clínico para personalizar la terapia nutricional baja en carbohidratos/cetogénica en diabetes tipo 2

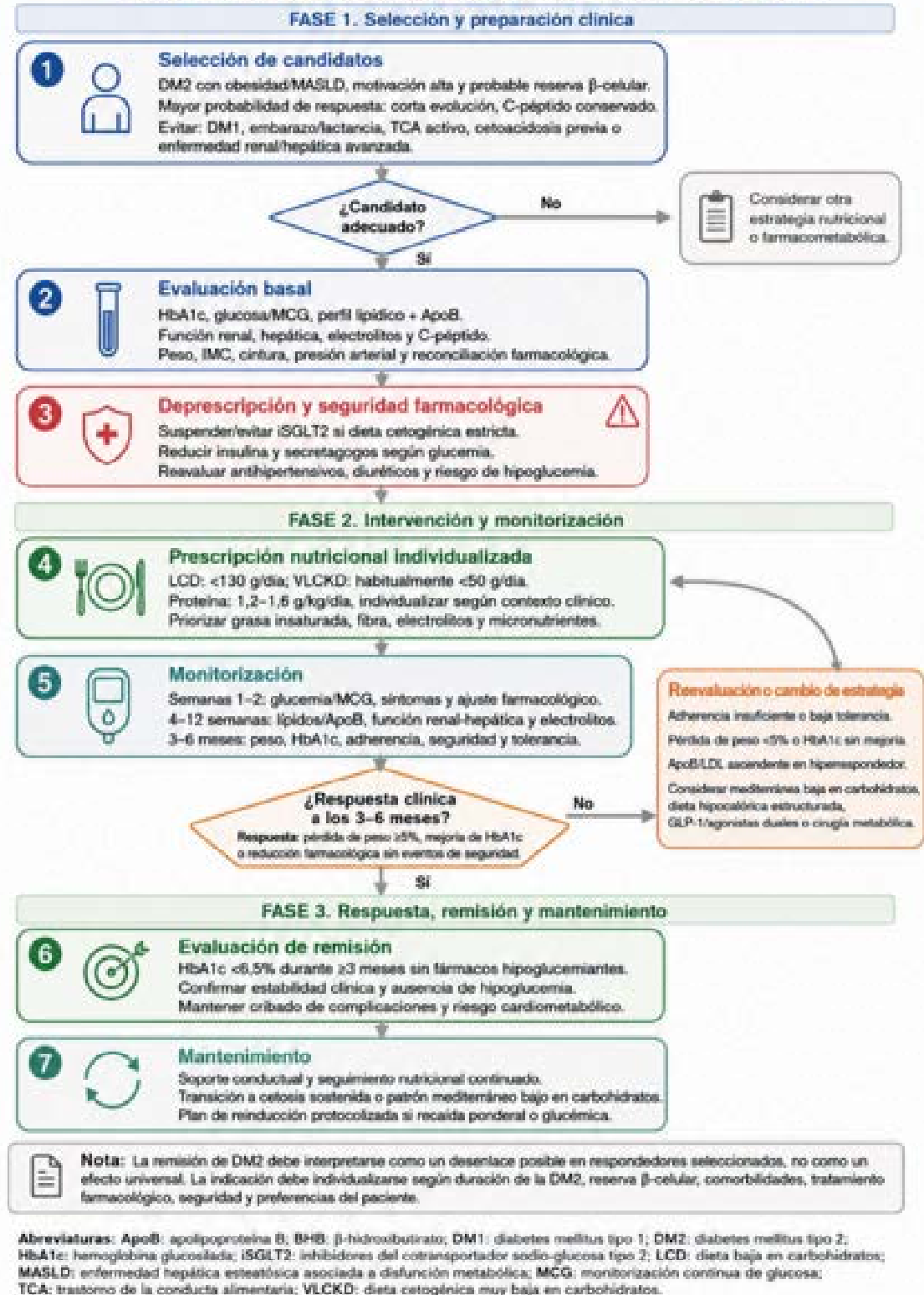


Figura 3. Algoritmo para la terapia nutricional cetogénica personalizada en la remisión de la diabetes tipo 2. ApoB: apolipoproteína B; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; HbA1c: hemoglobina glucosilada; iSGLT2: inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; LCD: dieta baja en hidratos de carbono; MASLD: esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica; MCG: monitorización continua de glucosa; TCA: trastorno de la conducta alimentaria; VLCKD: dieta cetogénica de muy bajo aporte calórico.

fibra si no se compensa con verduras no feculentas, frutos rojos, frutos secos y semillas. Las primeras semanas pueden asociarse a natriuresis y descenso del volumen plasmático, con síntomas compatibles con el llamado “síndrome de la cetosis” (mareo, cefalea, fatiga), que suelen mitigarse con una hidratación adecuada y un manejo cuidadoso del sodio, el potasio y el magnesio, especialmente cuando la reducción de los hidratos de carbono es brusca o coexiste con diuréticos. La [tabla IV](#) reúne los componentes nutricionales y de estilo de vida de la intervención.

>>SEGURIDAD, MONITORIZACIÓN Y DEPRESCRIPCIÓN FARMACOLÓGICA

Hipoglucemia

Al reducir los hidratos de carbono, las necesidades de insulina exógena y de secretagogos disminuyen con rapidez. La dieta cetogénica en la DM2 no debe iniciarse sin un plan explícito de

ajuste farmacológico, dado que el uso de insulina se asocia tanto a una menor probabilidad de remisión como a un mayor riesgo de hipoglucemia si no se ajusta el tratamiento¹⁰. La reducción anticipada de la insulina y la suspensión o reducción marcada de las sulfonilureas y meglitinidas desde el inicio constituyen, junto con la retirada de los inhibidores de SGLT2, las medidas de seguridad de mayor rendimiento.

Cetoacidosis euglucémica e inhibidores de SGLT2: una contraindicación práctica

Los casos de cetoacidosis diabética euglucémica precipitada por la combinación de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) se han descrito con dieta cetogénica, ayuno o restricción intensa de hidratos de carbono³⁴. Una serie de casos comunicó cetoacidosis euglucémica en pacientes con DM2 que seguían una dieta cetogénica mientras recibían un inhibidor de SGLT2, y subrayó que la normoglucemia relativa puede retrasar el diagnóstico. El riesgo

TABLA IV. COMPONENTES NUTRICIONALES Y DE ESTILO DE VIDA PARA UNA DIETA CETOGENICA (ENFOQUE DE PERSONALIZACIÓN)

Dominio	Objetivo práctico	Estrategias nutricionales	Monitorización/ajustes
Hidratos de Carbono	Umbral individual (20-50 g/día en fase cetogénica)	Verduras no feculentas, frutos rojos en porciones; evitar azúcares y harinas refinadas	MCG/ autoanálisis; ajustar según glucemias y adherencia
Proteína	Generalmente: 1.2-1.6 g/kg; aunque adaptada a según masa magra/edad	Reparto en 2-3 tomas; pescado, huevos, lácteos fermentados, carnes magras; ajustar en ERC	Peso, perímetro, fuerza; urea/ creatinina en ERC
Grasas	Calidad cardiometabólica	Predominio mono/ poliinsaturado; limitar saturadas si LDL elevado	Perfil lipídico; considerar no-HDL/ ApoB
Fibra	25-30 g/día si se tolera	Verduras, frutos secos, semillas (chía/ linaza), psyllium si estreñimiento	Tránsito intestinal; tolerancia digestiva
Micronutrientes	Cubrir requerimientos	Verduras de hoja, frutos secos/ semillas, pescado; suplementación selectiva (vitamina D/ B12)	Análítica dirigida (B12 en metformina; vitamina D)
Hidratación/electrolitos	Prevenir hipotensión y cefalea	Líquidos; sodio individualizado; magnesio si calambres	Tensión arterial; ajuste de diuréticos/ antihipertensivos
Actividad física	Preservar masa magra y sensibilidad insulínica	Fuerza 2-3 veces/semana más ejercicio aeróbico; progresión gradual	Rendimiento, masa magra, adherencia
Conductual	Sostenibilidad	Educación, planificación de comidas, soporte digital	Recaídas, hambre, sueño y estrés

ApoB: apolipoproteína B; ERC: enfermedad renal crónica; LDL: lipoproteínas de baja densidad; MCG: monitorización continua de glucosa.

aumenta con la restricción de hidratos de carbono, la reducción de la insulina, la enfermedad intercurrente, la cirugía o el consumo de alcohol. Por consiguiente, la recomendación práctica es suspender los inhibidores de SGLT2 antes de iniciar una dieta cetogénica y educar al paciente sobre los síntomas de alarma y las “reglas de los días de enfermedad”⁵.

Monitorización de cetonas y función renal

En la mayoría de los pacientes, la cetosis nutricional se mantiene en rangos muy inferiores a los de la cetoacidosis. Aun así, la medición del beta-hidroxibutirato capilar resulta útil en usuarios previos de inhibidores de SGLT2, ante síntomas sugestivos de cetoacidosis, en la enfermedad intercurrente y en la DM2 con insulinoopenia marcada; el BHB capilar es preferible a la cetonuria por su mayor sensibilidad para detectar una cetosis incipiente. En cuanto a la función renal, los análisis a largo plazo de las intervenciones con cetosis nutricional han comunicado, en

general, estabilidad o mejoría de los marcadores cardiometabólicos, si bien se reconoce la necesidad de ensayos aleatorizados para confirmar la causalidad y la generalización de estos hallazgos²⁴. La [tabla V](#) detalla el ajuste farmacológico y las medidas de seguridad al iniciar la terapia.

>>CONTROVERSIAS

En el marco de la nutrición clínica contemporánea, la dieta cetogénica representa un continuo terapéutico dentro de la restricción de hidratos de carbono, modulable según los objetivos de control glucémico, la pérdida de peso y la deprescripción, así como según el contexto del paciente y su tolerancia. Los estudios apoyan una eficacia robusta a seis meses sobre la HbA1c y el peso, pero también muestran que la adherencia y la formulación determinan en última instancia el balance entre riesgo y beneficio. La cetosis nutricional puede facilitar la remisión en subgrupos definidos, si bien la remisión debe entenderse como un estado dinámico que requiere seguimiento,

TABLA V. AJUSTE FARMACOLÓGICO Y SEGURIDAD AL INICIAR LA TERAPIA NUTRICIONAL CETOGENICA EN LA DIABETES TIPO 2 (ORIENTACIÓN CLÍNICA)

Fármaco/clase	Riesgo con restricción de hidratos de carbono	Recomendación práctica	Monitorización
Insulina	Hipoglucemia temprana	Reducción planificada desde el primer día según glucemias; coordinación estrecha	Autoanálisis /MCG durante varios días
Sulfonilureas / meglitinidas	Hipoglucemia	Considerar suspensión o reducción marcada al iniciar	Glucemias capilares
Metformina	Bajo riesgo de hipoglucemia	Generalmente continuar; vigilar tolerancia gastrointestinal y función renal	Función renal; B12 a largo plazo
Agonistas del receptor de GLP-1	Bajo riesgo de hipoglucemia	Puede mantenerse (beneficio ponderal / cardiovascular); afecta a la interpretación de la remisión	Náuseas, peso, HbA1c
Inhibidores de DPP-4	Bajo riesgo	Ajustar según el control y la estrategia de deprescripción	HbA1c, glucemias
Inhibidores de SGLT2	Riesgo de cetoacidosis euglucémica	Evitar o suspender al iniciar la dieta cetogénica; educación específica	Cetonemia ante síntomas o enfermedad
Diuréticos / antihipertensivos	Hipotensión por natriuresis inicial	Reevaluar dosis; vigilar tensión arterial y síntomas	Tensión arterial, electrolitos
Estatinas / hipolipemiantes	Sin riesgo agudo; el LDL puede aumentar	Monitorizar lípidos; ajustar grasa saturada; intensificar si procede	LDL /no-HDL / ApoB

ApoB: apolipoproteína B; DPP-4: dipeptidil peptidasa 4; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; HbA1c: hemoglobina glucosilada; LDL: lipoproteínas de baja densidad; MCG: monitorización continua de glucosa; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

TABLA VI. PRINCIPALES CONTROVERSIAS DE LA TERAPIA NUTRICIONAL CETOGENICA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Controversia	Consideraciones y evidencia
Durabilidad y adherencia	La atenuación de los beneficios a los doce meses observada en los metaanálisis sugiere que el desafío principal es sostener el patrón dietético y el soporte conductual a lo largo del tiempo ^{10,15} .
Desenlaces cardiovasculares duros	Los cambios en los lípidos son heterogéneos, con reducción de triglicéridos, pero incremento promedio del LDL; faltan ensayos con eventos cardiovasculares como desenlace primario, y la señal de progresión de placa en hiper-respondedores, procedente de estudios observacionales y controvertidos, aconseja cautela ²⁹⁻³¹ .
Calidad nutricional	Ensayos como Keto-Med evidencian una posible disminución de la fibra y de ciertos micronutrientes si la dieta no se formula con cuidado, y la evidencia observacional vincula la calidad de las fuentes de grasa y proteína con la mortalidad ^{9,33} .
Seguridad farmacológica	El riesgo de cetoacidosis euglucémica con inhibidores de SGLT2 exige protocolos claros de exclusión y educación, un aspecto que no se implementa de forma uniforme en los estudios disponibles ³⁴ .
Personalización y equidad	La eficacia observada en programas intensivos a cinco años puede depender de recursos (telemedicina, asesoramiento, monitorización continua de glucosa), por lo que su generalización requiere evaluar la coste-efectividad y la accesibilidad ²⁴ .
Diseño de la evidencia a largo plazo	Los dos conjuntos de datos longitudinales de referencia evalúan intervenciones distintas DiRECT, una dieta de muy bajo aporte energético no cetogénica, y Virta, una cetosis nutricional no aleatorizada, por lo que no deben combinarse al atribuir la durabilidad de la remisión a la cetosis ²⁴⁻²⁷ .

y no como una resolución definitiva de la enfermedad. Durante el tratamiento con una dieta cetogénica deben plantearse las siguientes controversias (tabla VI):

La práctica clínica se beneficia de protocolos estructurados que integren una prescripción proteica orientada a preservar la masa magra, un predominio de grasas insaturadas, un aporte suficiente de fibra, una monitorización glucémica y lipídica sistemática, y una estrategia explícita de deprescripción y de educación sobre la cetoacidosis euglucémica. Cuatro preguntas permanecen abiertas y deberían orientar la investigación futura: la durabilidad real de la remisión más allá de los cinco años, el efecto sobre desenlaces cardiovasculares y de mortalidad, el significado clínico de la elevación del LDL en los hiper-respondedores, y los modelos de implementación que hagan estas intervenciones escalables y equitativas. Hasta disponer de ensayos pragmáticos a largo plazo con desenlaces duros, la restricción de hidratos de carbono debe ofrecerse como una opción válida y basada en la evidencia para pacientes seleccionados, bien informados y adecuadamente monitorizados, dentro de una terapia médica nutricional individualizada³⁵.

>> APLICACIÓN PRÁCTICA DE LA TERAPIA NUTRICIONAL

Más allá del ajuste farmacológico, la implementación de una dieta baja en hidratos de carbono o cetogénica requiere un plan operativo que condiciona en gran medida su eficacia y su seguridad. La prescripción se beneficia de un abordaje multidisciplinar en el que el dietista-nutricionista proporcione una terapia médica nutricional individualizada, con objetivos realistas y adaptados a las preferencias culturales, la situación clínica y los recursos del paciente³⁶. La educación estructurada para el autocuidado de la diabetes, con seguimiento y soporte continuados, mejora la adherencia y los resultados metabólicos, y facilita la deprescripción segura y la detección precoz de complicaciones³⁷. En el plano dietético práctico conviene planificar los menús, priorizar la calidad de los alimentos (grasas insaturadas, verduras no feculentas, frutos secos y fuentes proteicas magras), asegurar una hidratación adecuada y un aporte suficiente de sodio, potasio y magnesio, e introducir la restricción de forma gradual para atenuar los síntomas transitorios de la fase de adaptación; la automonitorización de la glucemia y, cuando proceda, de la cetonemia capilar puede emplearse como herramienta de educación y de refuerzo de la adherencia³⁸. La actividad

física regular constituye un componente esencial, con especial énfasis en el entrenamiento de fuerza para preservar la masa magra durante la pérdida de peso, complementado con ejercicio aeróbico³⁹. La sostenibilidad a largo plazo depende, por último, de un soporte conductual mantenido, de estrategias explícitas de prevención de recaídas y de un plan de reinducción protocolizado ante la recuperación ponderal o el deterioro glucémico. Por último, en el ámbito de la investigación, distintos metabolitos y suplementos con potencial cetogénico, como los ácidos grasos de cadena corta derivados de la fermentación de la fibra (acetato, propionato y butirato), el beta-hidroxibutirato exógeno y los triglicéridos de cadena media (MCT), se estudian como posibles coadyuvantes para inducir o sostener la cetosis nutricional y reforzar los efectos metabólicos de la dieta, si bien su eficacia clínica como complemento aún debe confirmarse⁴⁰.

>>CONCLUSIÓN

La terapia nutricional cetogénica, presenta como una restricción intensa de hidratos de carbono diseñada para inducir cetosis nutri-

cional, puede mejorar la HbA1c, los triglicéridos y el peso a corto plazo, y aumentar la probabilidad de alcanzar criterios bioquímicos de remisión en personas con DM2 seleccionadas, especialmente cuando se acompaña de una deprescripción segura y un soporte conductual estructurado. La evidencia más reciente indica que los beneficios tienden a atenuarse a los doce meses en ausencia de estrategias de sostenibilidad, y que la durabilidad de la remisión se acomoda, sobre todo, a la magnitud y el mantenimiento de la pérdida de peso. La respuesta lipídica en particular el colesterol LDL y la ApoB requiere monitorización y ajustes dirigidos a la calidad de las grasas y al aporte de fibra. La personalización por fenotipo metabólico, comorbilidades y tratamiento farmacológico, evitando los inhibidores de SGLT2 al iniciar la cetosis, constituye el núcleo de una implementación clínica segura y eficaz.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

>>BIBLIOGRAFÍA

1. Duncan BB, Magliano DJ, Boyko EJ, Sun H, Lin J, Karuranga S, *et al.* IDF Diabetes Atlas 11th edition 2025: global prevalence and projections for 2050. Brussels: International Diabetes Federation; 2025.
2. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. Ginebra: WHO; 2025 [consultado 12 may 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, *et al.* Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88-93. doi: 10.1007/s00125-011-2336-9
4. Gutiérrez-González E, García-Solano M, Pastor-Barriuso R, Fernández de Larrea-Baz N, Rollán-Gordo A, Peñalver-Argüeso B, *et al.* Socio-geographical disparities of obesity and excess weight in adults in Spain: insights from the ENE-COVID study. *Front Public Health*. 2023;11:1195249. doi: 10.3389/fpubh.2023.1195249
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating positive health behaviors and well-being to improve health outcomes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1):S86-127. doi: 10.2337/dc25-S005
6. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, *et al.* Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care*. 2019;42(5):731-54. doi: 10.2337/dci19-0014
7. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK, *et al.* Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(10):2438-44. doi: 10.2337/dci21-0034
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of revisions: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Suppl 1):S6-13. doi: 10.2337/dc26-SREV
9. Gardner CD, Landry MJ, Perelman D, Petlura C, Durand LR, Aronica L, *et al.* Effect of a ketogenic diet versus Mediterranean diet on glycated hemoglobin in individuals with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: the interventional Keto-Med randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2022;116(3):640-52. doi: 10.1093/ajcn/nqac154
10. Goldenberg JZ, Day A, Brinkworth GD, Sato J, Yamada S, Jönsson T, *et al.* Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. *BMJ*. 2021;372:m4743. doi: 10.1136/bmj.m4743

11. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753-86. doi: 10.2337/dci22-0034
12. Muscogiuri G, El Ghoch M, Colao A, Hassapidou M, Yumuk V, Busetto L. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European guidelines for obesity management in adults with a very low-calorie ketogenic diet: a systematic review and meta-analysis. *Obes Facts*. 2021;14(2):222-45. doi: 10.1159/000515381
13. Newman JC, Verdin E. β -Hydroxybutyrate: a signaling metabolite. *Annu Rev Nutr*. 2017;37:51-76. doi: 10.1146/annurev-nutr-071816-064916
14. Taylor R. Understanding the cause of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(9):664-73. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00157-8
15. Jayedi A, Zeraattalab-Motlagh S, Jabbarzadeh B, Hosseini Y, Jibril AT, Shahinfar H, *et al.* Dose-dependent effect of carbohydrate restriction for type 2 diabetes management: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2022;116(1):40-56. doi: 10.1093/ajcn/nqac066
16. Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, He W, Shirakawa K, Le Moan N, *et al.* Suppression of oxidative stress by β -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science*. 2013;339(6116):211-4. doi: 10.1126/science.1227166
17. Xie Z, Zhang D, Chung D, Tang Z, Huang H, Dai L, *et al.* Metabolic regulation of gene expression by histone lysine β -hydroxybutyrylation. *Mol Cell*. 2016;62(2):194-206. doi: 10.1016/j.molcel.2016.03.036
18. Izquierdo AG, Lorenzo PM, Costa-Fraga N, Primo-Martin D, Rodriguez-Carnero G, Nicoletti CF, *et al.* Epigenetic aging acceleration in obesity is slowed down by nutritional ketosis following very low-calorie ketogenic diet (VLCKD): a new perspective to reverse biological age. *Nutrients*. 2025;17(6):1060. doi: 10.3390/nu17061060
19. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, *et al.* The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med*. 2015;21(3):263-9. doi: 10.1038/nm.3804
20. Parry-Strong A, Wright-McNaughton M, Weatherall M, Hall RM, Coppel KJ, Barthow C, *et al.* Very low carbohydrate (ketogenic) diets in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(12):2431-42. doi: 10.1111/dom.14837
21. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000354. doi: 10.1136/bmjdr-2016-000354
22. Hallberg SJ, McKenzie AL, Williams PT, Bhanpuri NH, Peters AL, Campbell WW, *et al.* Effectiveness and safety of a novel care model for the management of type 2 diabetes at 1 year: an open-label, non-randomized, controlled study. *Diabetes Ther*. 2018;9(2):583-612. doi: 10.1007/s13300-018-0373-9
23. Athinarayanan SJ, Adams RN, Hallberg SJ, McKenzie AL, Bhanpuri NH, Campbell WW, *et al.* Long-term effects of a novel continuous remote care intervention including nutritional ketosis for the management of type 2 diabetes: a 2-year non-randomized clinical trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:348. doi: 10.3389/fendo.2019.00348
24. McKenzie AL, Athinarayanan SJ, Van Tieghem MR, Volk BM, Roberts CGP, Adams RN, *et al.* 5-year effects of a novel continuous remote care model with carbohydrate-restricted nutrition therapy including nutritional ketosis in type 2 diabetes: an extension study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024;217:111898. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111898
25. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, *et al.* Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10120):541-51. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1
26. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, *et al.* Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):344-55. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30068-3
27. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, *et al.* 5-year follow-up of the randomised Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT) of continued support for weight loss maintenance in the UK: an extension study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(4):233-46. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00385-6
28. Gómez-Arbeláez D, Bellido D, Castro AI, Ordoñez-Mayán L, Carreira J, Galbán C, *et al.* Body composition changes after very-low-calorie ketogenic diet in obesity evaluated by 3 standardized methods. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):488-98. doi: 10.1210/jc.2016-2385
29. Wang Z, Chen T, Wu S, Dong X, Zhang M, Ma G. Impact of the ketogenic diet as a dietary approach on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Clin Nutr*. 2024;120(2):294-309. doi: 10.1016/j.ajcnut.2024.04.021
30. Norwitz NG, Feldman D, Soto-Mota A, Kalayjian T, Ludwig DS. Elevated LDL cholesterol with a carbohydrate-restricted diet: evidence for a 'lean mass hyper-responder' phenotype. *Curr Dev Nutr*. 2022;6(1):nzab144. doi: 10.1093/cdn/nzab144
31. Soto-Mota A, Norwitz NG, Manubolu VS, Kinninger A, Wood TR, Earls J, *et al.* Longitudinal data from the KETO-CTA study: plaque predicts plaque, ApoB does not. *JACC Adv*. 2025;4(7):101686. doi: 10.1016/j.jacadv.2025.101686

32. Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Kim S, Murphy EJ, Phinney SD, *et al.* Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutr Diabetes*. 2017;7(12):304. doi: 10.1038/s41387-017-0006-9
33. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, Henglin M, Shah A, Steffen LM, *et al.* Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2018;3(9):e419-28. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30135-X
34. Mistry S, Eschler DC. Euglycemic diabetic ketoacidosis caused by SGLT2 inhibitors and a ketogenic diet: a case series and review of literature. *AACE Clin Case Rep*. 2020;7(1):17-9. doi: 10.1016/j.aace.2020.11.009
35. Hassapidou M, Vlassopoulos A, Kalliostra M, Govers E, Mulrooney H, Ells L, *et al.* European Association for the Study of Obesity position statement on medical nutrition therapy for the management of overweight and obesity in adults. *Obes Facts*. 2023;16(1):11-28. doi: 10.1159/000528083
36. Briggs Early K, Stanley K. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: the role of medical nutrition therapy and registered dietitian nutritionists in the prevention and treatment of prediabetes and type 2 diabetes. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118(2):343-53. doi: 10.1016/j.jand.2017.11.021
37. Powers MA, Bardsley JK, Cypress M, Funnell MM, Harms D, Hess-Fischl A, *et al.* Diabetes self-management education and support in adults with type 2 diabetes: a consensus report. *J Acad Nutr Diet*. 2020;121(4):773-88. doi: 10.1016/j.jand.2020.04.020
38. Bolla AM, Caretto A, Laurenzi A, Scavini M, Piemonti L. Low-carb and ketogenic diets in type 1 and type 2 diabetes. *Nutrients*. 2019;11(5):962. doi: 10.3390/nu11050962
39. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, *et al.* Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065-79. doi: 10.2337/dc16-1728
40. Siri M, Hosseini EM, Mazhari SA, Jalali P, Soltaninejad K, Raji MA, *et al.* The science of ketogenic supplements for athletes: boosting endurance, efficiency, and energy metabolism. *Nutr Metab (Lond)*. 2025;23(1):11. doi: 10.1186/s12986-025-01067-z

[r e v i s i ó n]

Grasa preperitoneal ecográfica: un biomarcador emergente de riesgo cardiometabólico en la obesidad

Ultrasound-guided preperitoneal fat: an emerging biomarker of cardiometabolic risk in obesity

Daniel de Luis Román^{1,2,3,4}, Paloma Pérez^{1,2,3,4} y Juan José López Gómez^{1,2,3,4}

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valladolid. ²Valladolid Health Research Institute (IBioVALL) (Valladolid, Spain). ³Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Fac Medicina Universidad de Valladolid. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBEROBN) de la Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

Cómo citar este trabajo

- De Luis Román D, Pérez P, López Gómez JJ. Grasa preperitoneal ecográfica: un biomarcador emergente de riesgo cardiometabólico en la obesidad. Nutr Clin Med 2026;20(2):88-102

Palabras clave

Grasa preperitoneal, obesidad, ecografía, adiposidad visceral, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, grasa abdominal, riesgo cardiovascular.

>>RESUMEN

La obesidad no debe interpretarse exclusivamente como un exceso global de peso corporal, sino como una alteración cuantitativa y cualitativa del tejido adiposo, con especial relevancia de su distribución regional. Dentro de este paradigma, la adiposidad abdominal, y en particular la grasa visceral, como por ejemplo preperitoneal, ha adquirido un papel central como marcador de riesgo cardiometabólico. La grasa preperitoneal, localizada entre la línea alba y el peritoneo parietal en la región epigástrica o supraumbilical, representa un depósito anatómicamente accesible por ecografía y potencialmente relacionado con alteraciones metabólicas, como puede ser la resistencia a la insulina, dislipemia, hígado graso, aterosclerosis subclínica y eventos cardiovasculares.

Aunque la tomografía computarizada y la resonancia magnética siguen siendo técnicas de referencia para cuantificar grasa visceral, su coste, disponibilidad limitada y, en el caso de la tomografía, la exposición a radiación, limitan su uso sistemático en la práctica clínica. La ecografía abdominal emerge como una herramienta no invasiva, económica, reproducible y aplicable en atención primaria, atención especializada y estudios poblacionales. Esta revisión narrativa analiza la base fisiopatológica de la grasa preperitoneal y otros compartimentos abdominales, los métodos ecográficos de medición, su

Correspondencia

Fernando Daniel de Luis Román
Email: dadluis@yahoo.es

Obra bajo Licencia Creative Commons Reconocimiento-
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

Más información:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



relación con marcadores metabólicos y cardiovasculares, sus limitaciones metodológicas y su potencial integración clínica como biomarcador complementario en pacientes con obesidad. La evidencia disponible sugiere que la grasa preperitoneal no debe considerarse de forma aislada, sino dentro de un panel ecográfico de adiposidad central que incluya grasa subcutánea máxima, grasa visceral intraabdominal, grasa omental y grasa perirrenal. La estandarización de protocolos y puntos de corte, junto con la validación longitudinal, será clave para consolidar su utilidad clínica.

Nutr Clin Med 2026; 20 (2): 88-102
DOI: 10.7400/NCM.2026.20.2.0023

Key words

Preperitoneal fat, obesity, ultrasound, visceral adiposity, metabolic syndrome, insulin resistance, abdominal fat, cardiovascular risk.

<<ABSTRACT

Obesity should not be interpreted solely as an overall excess of body weight, but rather as a quantitative and qualitative alteration of adipose tissue, with particular relevance to its regional distribution. Within this paradigm, abdominal adiposity, and in particular visceral fat, such as preperitoneal fat, has acquired a central role as a marker of cardiometabolic risk. Preperitoneal fat, located between the linea alba and the parietal peritoneum in the epigastric or supraumbilical region, represents a deposit anatomically accessible by ultrasound and potentially related to metabolic alterations, such as insulin resistance, dyslipidemia, fatty liver, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular events. Although computed tomography and magnetic resonance imaging remain the gold standard techniques for quantifying visceral fat, their cost, limited availability, and, in the case of computed tomography, radiation exposure, limit their systematic use in clinical practice. Abdominal ultrasound is emerging as a non-invasive, cost-effective, reproducible tool applicable in primary care, specialized care, and population studies. This narrative review analyzes the pathophysiological basis of preperitoneal fat and other abdominal compartments, ultrasound measurement methods, their relationship with metabolic and cardiovascular markers, their methodological limitations, and their potential clinical integration as a complementary biomarker in patients with obesity. Available evidence suggests that preperitoneal fat should not be considered in isolation, but rather within a comprehensive ultrasound panel of central adiposity that includes maximum subcutaneous fat, intra-abdominal visceral fat, omental fat, and perirenal fat. Standardization of protocols and cut-off points, along with longitudinal validation, will be key to consolidating its clinical utility.

Nutr Clin Med 2026; 20 (2): 88-102
DOI: 10.7400/NCM.2026.20.2.0023

>>INTRODUCCIÓN

La obesidad constituye uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. La Organización Mundial de la Salud estima que en 2025 aproximadamente una de cada ocho personas en el mundo vivía con obesidad, con una prevalencia creciente tanto en adultos como en población infantojuvenil¹. Sin embargo, el índice de masa corporal, aunque útil como medida epidemiológica, presenta limitaciones importantes en la valoración individual del riesgo, ya que no discrimina entre masa grasa, masa magra ni distribución regional del tejido adiposo. De este

modo, dos pacientes con el mismo índice de masa corporal pueden tener perfiles metabólicos radicalmente diferentes si uno presenta acumulación predominantemente subcutánea periférica y otro un aumento marcado de grasa visceral o ectópica. Por este motivo, la evaluación de la composición corporal y de la distribución de la grasa se ha convertido en un componente esencial de la medicina de precisión aplicada a la obesidad.

En la práctica clínica habitual, la circunferencia de la cintura, el índice cintura-cadera y el índice cintura-altura se han utilizado como aproximaciones sencillas a la adiposidad central. Estas

medidas tienen utilidad poblacional, pero carecen de la capacidad de distinguir entre compartimentos adiposos anatómicamente distintos^{2,3}. La grasa subcutánea abdominal, la grasa preperitoneal, la grasa omental o mesentérica, la grasa perirrenal y la grasa intraabdominal profunda no tienen el mismo significado fisiopatológico ni la misma relación con resistencia a la insulina, inflamación, enfermedad hepática metabólica o presencia de aterosclerosis. En consecuencia, la medición directa o semidirecta de estos depósitos mediante imagen se ha convertido en un área de gran interés clínico y científico^{2,3}.

La grasa visceral ha sido clásicamente considerada el depósito adiposo más estrechamente asociado a riesgo cardiometabólico. Este tejido muestra mayor actividad lipolítica, mayor infiltración de células inflamatorias y mayor secreción de adipocinas proinflamatorias que muchos compartimentos subcutáneos. La liberación de ácidos grasos libres, interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa, resistina, leptina y otros mediadores contribuye a la resistencia a la insulina, la disfunción endotelial, la dislipemia aterogénica y el estado inflamatorio crónico^{4,5}. Además, la grasa visceral y ectópica se relaciona con diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular aterosclerótica y enfermedad hepática metabólica⁶.

Dentro de la adiposidad abdominal, la grasa preperitoneal ocupa una posición anatómica singular. Se localiza por delante del peritoneo parietal y por detrás de la línea alba, habitualmente en contacto o proximidad con el lóbulo hepático izquierdo cuando se mide en la región epigástrica. Esta localización ha generado debate sobre si debe considerarse estrictamente grasa visceral o un compartimento intermedio. Algunos autores la describen como grasa visceral preperitoneal por su relación anatómica con estructuras intraabdominales y por su posible asociación con riesgo metabólico, mientras que otros señalan que su drenaje no es idéntico al de la grasa intraabdominal clásica. En cualquier caso, su accesibilidad ecográfica y su potencial asociación con alteraciones metabólicas justifican su estudio como marcador clínico².

El interés por la grasa preperitoneal se originó en los trabajos que propusieron el índice de grasa de la pared abdominal (AFI), definido como la

relación entre el grosor máximo de grasa preperitoneal y el grosor mínimo de grasa subcutánea. Suzuki *et al.* describieron este índice mediante ecografía como un marcador indirecto de la relación entre grasa visceral y subcutánea, mostrando que podía reflejar alteraciones del metabolismo lipídico y glucídico⁷. Desde entonces, diversos estudios han evaluado el grosor preperitoneal, el grosor visceral, el grosor subcutáneo y diferentes índices derivados, con resultados heterogéneos, pero clínicamente relevantes.

La tomografía computarizada y la resonancia magnética han sido consideradas técnicas de referencia para cuantificar la grasa abdominal. Ambas permiten estimar áreas o volúmenes de grasa visceral y subcutánea con alta precisión. Sin embargo, la tomografía implica radiación ionizante, mientras que la resonancia presenta mayor coste, menor disponibilidad y más dificultades logísticas para el uso rutinario o seriado. En este contexto, la ecografía ofrece una alternativa especialmente atractiva: es inocua, portátil, relativamente barata, repetible, aplicable en consulta y capaz de diferenciar capas anatómicas específicas^{2,8}.

La revisión de Zieff *et al.* ha destacado que la ecografía de adiposidad central es precisa y fiable, con exactitud comparable a técnicas avanzadas en determinados contextos, pero también subraya que la introducción rutinaria en la práctica clínica se ha visto limitada por la ausencia de protocolos operativos estandarizados². Esta cuestión es crucial: las diferencias en el punto anatómico de medición, el tipo de transductor, la presión ejercida con la sonda, la fase respiratoria, el ayuno, la experiencia del operador y la definición exacta de cada depósito pueden explicar parte de la variabilidad entre estudios. Por tanto, para que la grasa preperitoneal pueda convertirse en biomarcador clínico, es imprescindible armonizar la metodología.

>> BASES ANATÓMICAS Y FISIOPATOLÓGICAS DE LA GRASA PREPERITONEAL

La grasa preperitoneal se mide habitualmente como la distancia entre la superficie posterior de la línea alba y la superficie anterior del hígado o del peritoneo parietal, según el protocolo

utilizado. La medición clásica se realiza en la línea media abdominal, entre el apéndice xifoides y el ombligo, o inmediatamente por debajo del xifoides, con el paciente en decúbito supino y utilizando una sonda lineal de alta frecuencia. En otros protocolos, la medición se realiza 1-3 cm por encima del ombligo o 2 cm por encima del ombligo. Esta diversidad técnica debe tenerse en cuenta al interpretar los puntos de corte publicados^{2,7,9}.

Desde un punto de vista fisiopatológico, la relevancia de la grasa preperitoneal se apoya en tres argumentos. Primero, su localización abdominal central la convierte en una expresión de adiposidad troncular. Segundo, su proximidad al hígado sugiere una posible relación con alteraciones hepáticas metabólicas, esteatosis y disfunción en el metabolismo de glucosa y triglicéridos. Tercero, al poder medirse de forma directa, permite superar parcialmente la limitación de los índices antropométricos, que no diferencian compartimentos. Sin embargo, la grasa preperitoneal no siempre se comporta como el depósito más fuertemente asociado a riesgo, y en algunos estudios la grasa subcutánea máxima, la grasa visceral intraabdominal, la grasa omental o la grasa perirrenal muestran asociaciones más consistentes¹⁰⁻¹³.

La adiposidad visceral se asocia a resistencia a la insulina a través de varios mecanismos. La expansión del adipocito favorece hipoxia local, estrés del retículo endoplásmico, muerte celular, infiltración de macrófagos y secreción de citocinas proinflamatorias. Estas alteraciones reducen la acción de la insulina en tejido adiposo, hígado y músculo, aumentan la liberación de ácidos grasos libres y favorecen la producción hepática de triglicéridos y VLDL. El resultado clínico es una constelación de hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, descenso de HDL-colesterol, aumento de presión arterial y mayor riesgo de diabetes tipo 2⁴⁻⁶.

La grasa preperitoneal podría ser un marcador indirecto de este fenotipo adiposo disfuncional, aunque probablemente no refleje toda la complejidad de la grasa visceral. En algunos estudios, el grosor preperitoneal se asocia a resistencia a la insulina y HDL bajo, especialmente en varones¹², mientras que en otros su correlación con variables clínicas es más débil que la del grosor visceral intraabdominal o la grasa subcutánea

máxima^{10,13}. Esta heterogeneidad sugiere que su valor puede depender de diferentes variables como el género, la edad, la raza, el grado de obesidad, la presencia de diabetes mellitus, la menopausia, enfermedad metabólica grasa y la metodología de medición.

>> TÉCNICAS DE MEDICIÓN ECOGRÁFICA

Para la realización de la ecografía de grasa abdominal se suele emplear modo B (bidimensional convencional) (figura 1). Para depósitos superficiales, como la grasa subcutánea y preperitoneal, se utilizan sondas lineales de alta frecuencia, habitualmente entre 7,5 y 12 MHz. Para depósitos profundos, como grasa visceral intraabdominal, omental, mesentérica o perirrenal, se emplean sondas convexas de menor frecuencia, por ejemplo 3,5-5 MHz. La presión de la sonda debe ser mínima para evitar compresión de la grasa subcutánea. Las mediciones suelen realizarse en decúbito supino, en espiración tranquila o al final de la espiración, y preferiblemente tras ayuno para reducir interferencias digestivas^{2,8,14}.

La grasa subcutánea abdominal se define como la distancia entre la piel o interfaz grasa-piel y la superficie anterior de la línea alba. Puede dividirse en grasa subcutánea superficial y profunda por la fascia superficial. La grasa preperitoneal se mide entre la línea alba y el peritoneo o la superficie hepática. La grasa visceral intraabdominal se ha medido como la distancia entre la superficie interna del recto abdominal y la pared anterior o posterior de la aorta, dependiendo del protocolo. La grasa perirrenal se mide en relación con la pared renal posterior, habitualmente derecha, y la grasa omental o mesentérica puede estimarse mediante distancias desde la pared abdominal hasta estructuras vasculares como la aorta o la vena esplénica^{8,13,15}.

La diversidad de protocolos se resume en la tabla I. Esta variedad no invalida la técnica, pero dificulta la comparación entre estudios y la definición de puntos de corte universales. La literatura muestra que muchas mediciones tienen buena reproducibilidad intraobservador e interobservador cuando son realizadas por operadores entrenados. En el estudio de Cuatrecasas *et al.*, la medición secuencial de cinco capas abdominales mostró buena reproducibilidad y permitió diferenciar depósitos con distinta asociación clínica¹³.

Protocolo ecográfico mínimo de adiposidad central

Esquema operativo para estandarizar la medición de grasa subcutánea máxima, preperitoneal y visceral.

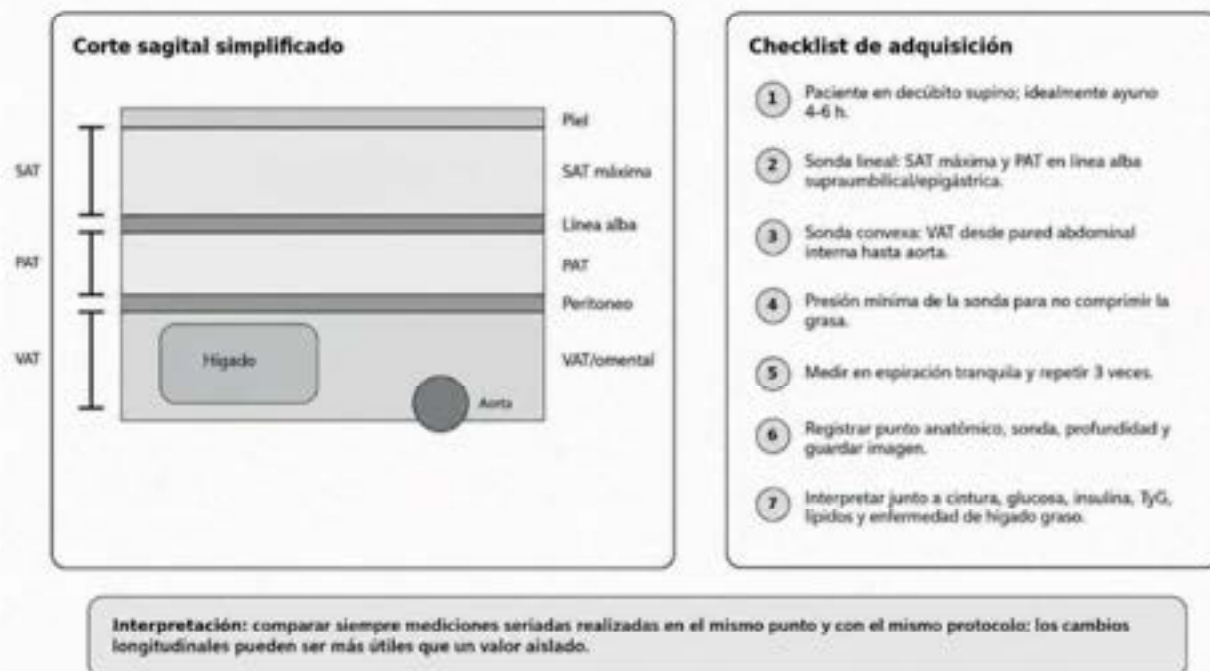


Figura 1. Protocolo ecográfico de la grasa abdominal.

TABLA I. PRINCIPALES COMPARTIMENTOS ADIPOSOS ABDOMINALES EVALUABLES POR ECOGRAFÍA

Compartimento	Definición ecográfica habitual	Sonda habitual	Relevancia clínica potencial	Limitaciones
Grasa subcutánea abdominal máxima	Distancia entre interfaz piel-grasa y línea alba, habitualmente supraumbilical	Lineal 7,5-12 MHz	Adiposidad central, disglucemia, HOMA-IR, triglicéridos; en algunos estudios supera a PAT como marcador práctico	Se comprime con facilidad; depende de presión de sonda y punto anatómico
Grasa subcutánea superficial y profunda	Capas separadas por fascia superficial	Lineal	Puede discriminar fenotipos adiposos; la profunda puede tener mayor perfil metabólico adverso	Requiere buena identificación de fascia
Grasa preperitoneal	Distancia entre línea alba y peritoneo/superficie hepática	Lineal	Posible marcador de adiposidad visceral, resistencia a la insulina, HDL bajo, enfermedad hepática metabólica y riesgo vascular	Puntos de corte heterogéneos
Grasa visceral intraabdominal	Distancia entre pared abdominal interna y aorta	Convexa 3,5-5 MHz	Relación con síndrome metabólico, diabetes, enfermedad coronaria y riesgo vascular	Más difícil en obesidad severa; depende de gas intestinal y respiración
Grasa omental/mesentérica	Distancia desde pared abdominal a estructuras vasculares o entre hojas mesentéricas	Convexa	Asociación con síndrome metabólico, diabetes e hígado graso	Técnicamente más compleja

En el estudio de Gao *et al.*, la medición de múltiples lugares de grasa corporal permitió construir algoritmos de estimación de masa grasa con buenos coeficientes de determinación, incorporando grasa intraabdominal, perirrenal, subcutánea, preperitoneal y de extremidades según el sexo¹⁶.

Los protocolos actuales recomiendan registrar al menos tres mediciones y utilizar la media o la mediana, documentar la localización exacta, la frecuencia del transductor, la posición del paciente, la fase respiratoria y el estado de ayuno. También es recomendable almacenar las imágenes para auditoría y análisis posterior. La cuantificación automatizada o semiautomatizada mediante software puede reducir la variabilidad, especialmente en mediciones de ecogenicidad o segmentación de capas adiposas.

Además del grosor, la ecografía permite evaluar la “calidad” del tejido adiposo mediante ecogenicidad. Georgiopoulos *et al.*¹⁷ analizaron la ecogenicidad de la grasa subcutánea y preperitoneal mediante escala de grises normalizada en mujeres posmenopáusicas. Encontraron que la ecogenicidad de la grasa subcutánea, más que la preperitoneal, se asociaba con marcadores metabólicos, índice de masa corporal, circunferencia de cintura y aterosclerosis subclínica, aportando información incremental respecto a marcadores tradicionales. Este enfoque abre la puerta a considerar no solo la cantidad de grasa, sino también su estructura tisular, fibrosis, inflamación o remodelado, pudiendo ser más útil para una correcta valoración del riesgo de nuestros pacientes.

>> EVIDENCIA CLÍNICA SOBRE GRASA PREPERITONEAL Y RIESGO METABÓLICO

Uno de los trabajos iniciales en esta área fue el de Suzuki *et al.*, que propuso el índice de grasa de la pared abdominal como relación entre grasa preperitoneal máxima y grasa subcutánea mínima⁷. Este índice fue concebido para aproximar la relación entre grasa visceral y subcutánea. Su interés radica en que no evalúa solo el grosor absoluto, sino la distribución relativa de grasa abdominal. Una relación elevada sugeriría predominio visceral/preperitoneal frente a subcutáneo, fenotipo clásicamente vinculado a mayor riesgo metabólico.

Guldiken *et al.* estudiaron 75 pacientes con síndrome metabólico y midieron por ecografía grasa subcutánea, visceral y preperitoneal¹⁰. En mujeres, el grosor visceral se correlacionó con índice de masa corporal, circunferencia de cintura, presión arterial sistólica y diastólica, así como niveles de insulina, colesterol total y triglicéridos. En varones, se relacionó con índice de masa corporal, cintura, presión arterial y triglicéridos. Sin embargo, el grosor preperitoneal no mostró relación significativa con variables clínicas en ambos sexos. Este resultado es importante porque advierte que la grasa preperitoneal puede no ser siempre el mejor marcador aislado en pacientes con síndrome metabólico ya establecido.

Bi *et al.* analizaron 399 adultos sanos de Singapur y encontraron que tanto el grosor preperitoneal como el subcutáneo se correlacionaban con insulina, HOMA-IR, triglicéridos, presión arterial y HDL-colesterol¹². Al estratificar por sexo, el grosor preperitoneal fue determinante independiente de resistencia a la insulina y HDL bajo en varones, con un punto de corte de 1,2 cm para identificar ambos fenotipos. En mujeres, el grosor subcutáneo fue más relevante para resistencia a la insulina, triglicéridos elevados y HDL bajo, con punto de corte de 1,1 cm. Estos datos sugieren que la utilidad de la grasa preperitoneal puede estar modulada por el sexo y que no debe extrapolarse de forma uniforme.

En población con obesidad, Cuatrecasas *et al.* realizaron una evaluación ecográfica secuencial de grasa subcutánea superficial, subcutánea profunda, preperitoneal, omental y perirrenal en 397 adultos¹³. Sus resultados mostraron que la grasa subcutánea y omental aumentaban en sujetos con obesidad, mientras que la preperitoneal y perirrenal no se diferenciaban claramente según índice de masa corporal o cintura. Las mujeres tenían mayor grasa subcutánea, los varones mayor grasa omental y los pacientes con síndrome metabólico mostraban mayor grasa omental y perirrenal. Además, la grasa preperitoneal se relacionó con hígado graso. Este estudio es especialmente relevante porque demuestra que el análisis multiparamétrico de capas adiposas puede ser más informativo que una única medición.

El estudio de Perdomo *et al.*¹⁸ aporta una perspectiva reciente y práctica en atención primaria.

En 103 adultos con exceso de grasa corporal, la ecografía de la pared abdominal se realizó en la línea alba, en el punto medio entre apéndice xifoides y ombligo, 1-3 cm por encima del ombligo. El hallazgo principal fue que una grasa subcutánea máxima superior a 1,8 cm se asociaba con mayor índice de masa corporal, presión arterial sistólica, insulina, HOMA-IR, triglicéridos y creatinina, además de mayor prevalencia de disglucemia. La grasa subcutánea máxima mostró una capacidad discriminativa notable para disglucemia, con AUC de 0,79¹⁸. Este resultado es relevante porque cuestiona la idea de que la grasa preperitoneal sea siempre superior a la subcutánea como marcador práctico de riesgo.

Podemos concluir revisando todos los estudios previos que no deben elegirse de forma excluyente entre grasa preperitoneal y subcutánea, sino reconocer que los compartimentos adiposos tienen significados distintos. La grasa preperitoneal puede reflejar un fenotipo más visceral en determinados grupos, como varones o pacientes con alteraciones hepáticas, mientras que la grasa subcutánea abdominal máxima puede ser un marcador más robusto, sencillo y reproducible en contextos de bajo riesgo metabólico. En pacientes con obesidad, la combinación de diferentes mediciones puede ser más útil que un único grosor.

>>GRASA PREPERITONEAL, ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA

La enfermedad hepática metabólica asociada a disfunción metabólica representa una de las complicaciones más frecuentes de la obesidad. La relación entre grasa abdominal y esteatosis hepática se explica por el aumento del flujo de ácidos grasos al hígado, la resistencia a la insulina hepática, la lipogénesis de novo y la inflamación sistémica. La grasa preperitoneal, por su proximidad anatómica al hígado, se ha propuesto como un marcador indirecto de riesgo de enfermedad hepática metabólica, aunque la evidencia no es uniforme^{2,6,13}.

Cuatrecasas *et al.* observaron que los pacientes con hígado graso presentaban mayor grosor preperitoneal y perirrenal, lo que sugiere que estos depósitos podrían captar un componente de adiposidad ectópica o visceral más relacionado con alteración hepática¹³. Por su parte, estudios más

recientes han explorado el grosor preperitoneal máximo y el índice de grasa abdominal como marcadores no invasivos de la enfermedad hepática metabólica¹⁹. En este contexto, la ecografía tiene una doble ventaja: permite detectar esteatosis hepática y, en el mismo acto, cuantificar capas de grasa abdominal.

No obstante, conviene ser prudente. La ecografía convencional tiene sensibilidad limitada para esteatosis leve, y el grosor preperitoneal no informa directamente de inflamación, balonización o fibrosis hepática. Su papel debe entenderse como marcador de fenotipo metabólico, no como sustituto de elastografía, FIB-4, pruebas hepáticas o métodos validados para estratificación de fibrosis. En pacientes con obesidad y sospecha de enfermedad hepática metabólica, la grasa preperitoneal puede formar parte de un panel que incluya circunferencia de cintura, HOMA-IR o TyG, triglicéridos, ALT/GGT, FIB-4 y elastografía cuando esté disponible.

>>GRASA ABDOMINAL ECOGRÁFICA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La asociación entre grasa abdominal y enfermedad cardiovascular está mediada por resistencia a la insulina, dislipemia aterogénica, hipertensión, inflamación, disfunción endotelial, hipercoagulabilidad y alteraciones en adipocinas. Desde el punto de vista clínico, la pregunta clave es si la medición ecográfica de grasa abdominal añade información más allá de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular. La evidencia sugiere que algunas mediciones sí pueden aportar un valor añadido, especialmente en poblaciones seleccionadas^{6,11,15,17,20}. Por ejemplo, Hamagawa *et al.*²⁰ estudiaron 185 pacientes sometidos a coronariografía y observaron que el grosor máximo de grasa preperitoneal visceral era mayor en pacientes con enfermedad coronaria que en aquellos sin enfermedad. Un punto de corte de 6,9 mm fue predictor independiente de enfermedad coronaria, y el grosor se correlacionó con el número de vasos afectados. Este estudio apoya la utilidad de la grasa preperitoneal como marcador de riesgo coronario en población de alto riesgo, aunque su diseño y población evaluada no permiten extrapolarlo directamente a cribado poblacional. Hazem *et al.*¹⁵ evaluaron múltiples índices de grasa abdominal por ecografía en 92 pacientes y analizaron

su relación con aterosclerosis carotídea. En el análisis multivariante, el grosor de grasa perirrenal posterior derecha, el grosor preperitoneal, el volumen estimado de tejido adiposo visceral, el grosor visceral, la relación grasa visceral/grasa subcutánea y el índice cintura-altura se asociaron con aterosclerosis carotídea. En relación con la placa carotídea, destacaron la grasa perirrenal, el índice de grasa de la pared abdominal y la relación visceral/subcutánea¹⁵. Estos resultados refuerzan el concepto de que la grasa abdominal ecográfica puede ser útil para identificar daño vascular subclínico.

Georgiopoulos *et al.*¹⁷ aportan una dimensión cualitativa en toda esta área, la ecogenicidad de la grasa subcutánea se asoció con el grosor de

la íntima-media carotídea, presencia y número de placas ateromatosas, y progresión del grosor íntima-media en el seguimiento. Esta observación es relevante porque dos pacientes con el mismo grosor adiposo pueden tener distinta ecogenicidad, posiblemente reflejando diferencias en fibrosis, inflamación o arquitectura tisular. El futuro de la ecografía de adiposidad probablemente combinará cantidad y calidad del tejido adiposo.

>> INTERPRETACIÓN CLÍNICA EN PACIENTES CON OBESIDAD

La antropometría clásica en los pacientes con obesidad tiene ventajas evidentes: bajo coste,

TABLA II. EVIDENCIA CLÍNICA SOBRE GRASA PREPERITONEAL Y ADIPOSIDAD ABDOMINAL ECOGRÁFICA

Estudio	Población	Medición principal	Hallazgo relevante	Interpretación clínica
Suzuki <i>et al.</i> , 1993 ⁷	62 Adultos evaluados por ecografía y CT	Índice grasa preperitoneal/subcutánea	AFI propuesto como indicador de grasa visceral y alteraciones metabólicas	Uno de los primeros trabajos en la literatura
Guldiken <i>et al.</i> , 2006 ¹⁰	75 pacientes con síndrome metabólico	Grasa visceral, subcutánea y preperitoneal	Grasa visceral correlacionó con múltiples factores; preperitoneal no mostró asociación clara	La grasa preperitoneal aislada puede ser insuficiente
Bi <i>et al.</i> , 2018 ¹²	399 adultos sanos asiáticos	PFT y SFT	PFT predijo IR y HDL bajo en varones; SFT fue más útil en mujeres	Importancia del sexo y etnia
Cuatrecasas <i>et al.</i> , 2020 ¹³	397 adultos	Cinco capas abdominales	Omental y perirrenal asociadas a síndrome metabólico; preperitoneal a hígado graso	Valor del panel multicapa
Hamagawa <i>et al.</i> , 2010 ²⁰	185 pacientes con coronariografía	Vmax preperitoneal	Predictor independiente de enfermedad coronaria	Posible marcador cardiovascular en alto riesgo
Hazem <i>et al.</i> , 2021 ¹⁵	92 pacientes	PFT, VFT, AFI	PFT y otros índices predijeron aterosclerosis carotídea	Utilidad vascular subclínica
Georgiopoulos <i>et al.</i> , 2019 ¹⁷	244 mujeres posmenopáusicas	Ecogenicidad SAT y PAT	SAT GSMn se asoció a aterosclerosis subclínica	Importancia de la calidad adiposa
Perdomo <i>et al.</i> , 2026 ¹⁸	103 adultos con exceso de grasa	SAT máxima y PAT	SAT >1,8 cm discriminó disglucemia; AUC 0,79	SAT puede ser marcador práctico en primaria
Gao <i>et al.</i> , 2025 ¹⁶	179 voluntarios adultos	10 sitios de grasa por ecografía	Algoritmo de masa grasa con R ² elevado	Potencial de modelos multipunto

AFI: índice de grasa abdominal; CT: tomografía computarizada; GSMn: mediana normalizada de escala de grises; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IR: resistencia a la insulina; PAT: tejido adiposo preperitoneal; PFT: grosor de grasa preperitoneal; SAT: tejido adiposo subcutáneo; SFT: grosor de grasa subcutánea; VFT: grosor de grasa visceral; Vmax: grosor máximo de grasa preperitoneal.

rapidez, sencillez y disponibilidad universal. La circunferencia de cintura sigue siendo una herramienta esencial para cribado de riesgo metabólico. Sin embargo, no distingue entre grasa visceral y subcutánea, ni identifica depósitos ectópicos o regionales. En algunos estudios, la antropometría se correlaciona igual o incluso mejor que determinadas mediciones ecográficas con el índice de masa corporal o variables simples, como mostró Hiremath *et al.* en pacientes con síndrome metabólico²¹. Esto no debe interpretarse como una falta de utilidad de la ecografía, sino como evidencia de que la indicación debe ser precisa: la ecografía aporta más cuando se busca caracterizar compartimentos, no simplemente estimar tamaño corporal.

Por otra parte, la bioimpedancia permite estimar masa grasa total, masa libre de grasa y, en algunos bioimpedanciómetros, índices de grasa visceral. Su limitación principal es que depende de ecuaciones predictivas, hidratación, ingesta reciente, temperatura, ejercicio previo y características del bioimpedanciómetro. La ecografía, en cambio, mide directamente espesores anatómicos. Gao *et al.* utilizaron BIA como referencia de masa grasa y demostraron que la combinación de grosores locales por ecografía podía estimar masa grasa corporal con buena precisión¹⁶. Esto sugiere que ambas técnicas pueden ser complementarias en nuestros pacientes obesos.

La tomografía computarizada y la resonancia magnética siguen siendo las mejores técnicas para cuantificar áreas y volúmenes de grasa visceral y subcutánea. Su uso es especialmente útil en investigación, validación de métodos y análisis oportunista de imágenes realizadas por otros motivos. Sin embargo, su implementación sistemática para seguimiento de obesidad en consulta no es realista. La ecografía puede ocupar un espacio intermedio: menos precisa volumétricamente, pero mucho más accesible, repetible y factible, pudiéndose utilizar tanto en consulta externa como en hospitalización y repetirse tantas veces como sea necesario.

La mayor fortaleza de la ecografía en el paciente con obesidad es su aplicabilidad clínica. Puede realizarse en la consulta de endocrinología, nutrición clínica, o atención primaria; permite repetición longitudinal; no irradia; puede integrarse con ecografía hepática o muscular; y

facilita educación visual del paciente. Su mayor debilidad es la dependencia del operador y la falta de puntos de corte universales. Por ello, el uso clínico debe basarse en protocolos internos reproducibles y en interpretación contextual, no en valores aislados sin estandarización. En pacientes con obesidad, la medición de grasa preperitoneal puede tener varias aplicaciones. La primera es fenotipar la obesidad: diferenciar pacientes con predominio subcutáneo de aquellos con mayor componente visceral o preperitoneal. La segunda es estratificar riesgo metabólico cuando el índice de masa corporal no refleja adecuadamente el riesgo. La tercera es monitorizar cambios durante intervenciones nutricionales, ejercicio, tratamiento farmacológico o cirugía bariátrica. La cuarta es integrarla con otros marcadores, como perímetro abdominal, presión arterial, glucosa, insulina, HOMA-IR, índice triglicéridos-glucosa (TyG), perfil lipídico, transaminasas, FIB-4 y ecografía hepática.

En consulta, una aproximación razonable sería no medir únicamente grasa preperitoneal, sino establecer un protocolo de adiposidad abdominal central que incluya al menos tres parámetros: grasa subcutánea máxima supraumbilical, grasa preperitoneal epigástrica o supraumbilical y grasa visceral intraabdominal. Esta estrategia permitiría comparar patrones: por ejemplo, paciente con grasa subcutánea alta pero baja visceral; paciente con grasa visceral alta y subcutánea relativamente baja; paciente con grasa perirrenal elevada; o paciente con aumento simultáneo de todos los compartimentos.

La grasa preperitoneal puede ser especialmente interesante en varones, pacientes con fenotipo androide, sujetos con resistencia a la insulina pese a índice de masa corporal moderado, pacientes con enfermedad metabólica hepática o sujetos con riesgo vascular elevado. En mujeres, especialmente premenopáusicas, la grasa subcutánea puede tener mayor protagonismo, mientras que en la posmenopausia la redistribución central de grasa puede modificar el perfil de riesgo. La menopausia, la edad y el sexo deben considerarse al interpretar cualquier medición. La evidencia reciente de Perdomo *et al.*¹⁸ sugiere que la grasa subcutánea máxima no debe minusvalorarse. En atención primaria, medir tejido adiposo subcutáneo máximo por encima del ombligo en la línea alba puede ser

TABLA III. PROPUESTA PRÁCTICA DE INTEGRACIÓN CLÍNICA DE LA GRASA ABDOMINAL ECOGRÁFICA EN OBESIDAD

Escenario clínico	Medición recomendada	Objetivo	Interpretación
Obesidad con bajo riesgo aparente por analítica normal	SAT máxima + PAT + cintura	Fenotipar adiposidad central	Detectar adiposidad abdominal no reflejada por IMC
Obesidad con prediabetes o HOMA-IR elevado	SAT máxima + PAT	Estimar riesgo metabólico	Mayor valor si se combina con TyG, HOMA-IR y TG/HDL
Obesidad con enfermedad metabólica grasa	PAT + ecografía hepática / elastografía si disponible	Relacionar adiposidad central e hígado graso	PAT elevada puede apoyar fenotipo de riesgo hepático
Varón con obesidad androide	PAT + AFI	Identificar predominio visceral	PFT puede ser especialmente informativa
Mujer posmenopáusica	SAT máxima + ecogenicidad SAT + PAT	Evaluar cantidad y calidad adiposa	Ecogenicidad puede añadir información vascular
Alto riesgo cardiovascular	PAT + PRPFT + carótida si procede	Detectar fenotipo vascular adverso	Grasa perirrenal y relación PAT/SAT pueden ser útiles
Seguimiento tras intervención	Repetir mismos puntos y condiciones	Monitorizar respuesta	Valorar cambios porcentuales más que puntos aislados

AFI: índice de grasa abdominal; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HOMA-IR: resistencia a la insulina; PAT: tejido adiposo preperitoneal; PRPFT: relación del grosor de grasa preperitoneal; SAT: tejido adiposo subcutáneo; SFT: grosor de grasa subcutánea. VFT: grosor de grasa visceral.

más sencillo, reproducible y clínicamente útil que intentar priorizar siempre tejido adiposo preperitoneal. Este hallazgo tiene implicaciones prácticas: un protocolo minimalista para consulta podría comenzar por tejido adiposo subcutáneo máximo y tejido adiposo preperitoneal, reservando mediciones más profundas para unidades con mayor experiencia. En obesidad, la grasa subcutánea abdominal no siempre es metabólicamente inocua, especialmente cuando representa un depósito profundo, inflamado o asociado a disfunción adiposa.

>> APLICABILIDAD DE LA GRASA PREPERITONEAL Y OTROS DEPÓSITOS ABDOMINALES EN EL SEGUIMIENTO DE INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

Más allá de su utilidad como marcador basal de riesgo cardiometabólico, la medición ecográfica de la grasa preperitoneal y de otros compartimentos abdominales puede adquirir especial relevancia como herramienta de monitorización durante las intervenciones dirigidas a la pérdida de peso. En este sentido, de nuevo la ecografía ofrece una ventaja práctica frente a la tomografía computarizada y la resonancia magnética, al

permitir mediciones repetidas, sin radiación, con bajo coste y en un entorno clínico habitual. Esta característica es especialmente importante en obesidad, donde el objetivo terapéutico no debe limitarse a la reducción ponderal, sino también a la modificación favorable de los depósitos adiposos con mayor impacto metabólico.

Los primeros estudios de intervención ya mostraron que la pérdida de peso inducida por dieta no afecta por igual a todos los compartimentos grasos abdominales. Sabir *et al.*²² evaluaron mediante ecografía a mujeres con obesidad sometidas a una dieta hipocalórica durante 3 meses y observaron reducciones significativas de la grasa subcutánea, preperitoneal y visceral. Sin embargo, el cambio más relevante se produjo en la grasa intraabdominal, especialmente en la grasa preperitoneal máxima, cuya variación mostró la correlación más intensa con la pérdida de peso. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la grasa preperitoneal es un depósito dinámico, sensible a la intervención nutricional y potencialmente útil para valorar la respuesta más allá de los cambios antropométricos convencionales.

La utilidad de la ecografía como método de seguimiento también se ha reforzado mediante

estudios comparativos con tomografía computarizada. Hirooka *et al.*²³ desarrollaron una ecuación ecográfica para estimar el volumen de grasa visceral utilizando diferentes parámetros abdominales, entre ellos la distancia hasta la vena esplénica, la distancia hasta la aorta, el grosor de grasa perirrenal y el grosor subcutáneo y preperitoneal a nivel xifoideo. La estimación ecográfica mostró una elevada correlación con la tomografía computarizada, y los autores destacaron su utilidad para evaluar la eficacia de dieta y ejercicio físico²³. Este trabajo aporta una base metodológica relevante, ya que sugiere que la ecografía no solo permite medir grosores aislados, sino también aproximarse de forma integrada a la carga de adiposidad visceral.

La farmacoterapia antiobesidad también ha abierto un nuevo campo para el seguimiento ecográfico de compartimentos adiposos. Cuatrecasas *et al.*²⁴ analizaron en pacientes con obesidad el efecto de liraglutida durante 6 meses sobre cinco capas de grasa abdominal medidas por ecografía: subcutánea superficial, subcutánea profunda, preperitoneal, omental y perirrenal. Todas disminuyeron de forma significativa, con reducciones especialmente relevantes de la grasa preperitoneal, omental y perirrenal. Además, la reducción de grasa omental y perirrenal se asoció con parámetros lipídicos y presión arterial, lo que sugiere que estos depósitos pueden comportarse como marcadores de respuesta cardiometabólica al tratamiento farmacológico.

Finalmente, la cirugía bariátrica proporciona un modelo de intervención intensiva para analizar la relación entre reducción de grasa abdominal y remisión metabólica. Chiyanika *et al.*²⁵ evaluaron mediante ecografía a pacientes con obesidad y diabetes tipo 2 antes y un año después de cirugía bariátrica, midiendo grasa mesentérica, preperitoneal y subcutánea. La reducción de grasa mesentérica fue la más marcada y se asoció con mayor pérdida ponderal y mejoría de fenotipos metabólicos, incluyendo remisión de síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y enfermedad hepática metabólica. En conjunto, estos estudios sugieren que la grasa preperitoneal debe integrarse dentro de un panel longitudinal de adiposidad central, junto con grasa mesentérica, omental, perirrenal y subcutánea profunda. Este enfoque permitiría avanzar desde una valoración estática del riesgo hacia una monito-

rización dinámica de la respuesta terapéutica en obesidad.

>>LIMITACIONES ACTUALES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La principal limitación de la evidencia disponible es la heterogeneidad metodológica en los diferentes estudios. Los estudios difieren en el punto anatómico de medición, definición de grasa preperitoneal, tipo de sonda, profundidad, presión, fase respiratoria, número de mediciones y población incluida. Esta heterogeneidad impide establecer puntos de corte universales. Un valor de grasa preperitoneal obtenido bajo el xifoideo no es necesariamente comparable con uno medido 2 cm por encima del ombligo. Del mismo modo, una medición realizada con compresión inadvertida de la sonda puede infraestimar la grasa subcutánea y alterar índices como el índice de grasa abdominal.

Otra limitación es el predominio en la literatura de estudios transversales. Muchos trabajos muestran asociación entre grasa preperitoneal o visceral y marcadores metabólicos, pero no permiten inferir causalidad ni establecer si los cambios en estas mediciones predicen eventos clínicos. Los estudios longitudinales son menos frecuentes, aunque algunos, como Haberka *et al.* sugieren que parámetros ecográficos como la grasa preperitoneal pueden predecir resistencia a la insulina a largo plazo en pacientes con enfermedad coronaria crónica²⁶. Se necesitan cohortes amplias, con seguimiento de eventos metabólicos, cardiovasculares y hepáticos²³⁻²⁵.

También existe posible sesgo de selección en los resultados obtenidos. Algunos estudios incluyen sujetos sanos, otros pacientes con síndrome metabólico, otros pacientes con obesidad, otra población asiática y otros pacientes sometidos a coronariografía. Esto condiciona la prevalencia de desenlaces, los puntos de corte y la fuerza de asociación. Por ejemplo, un marcador útil en pacientes con alto riesgo coronario puede no funcionar igual en atención primaria. La validación externa por sexo, edad, etnia y grado de obesidad es imprescindible.

Por último, la reproducibilidad, aunque generalmente buena en manos entrenadas, puede disminuir en obesidad severa, meteorismo, cirugía

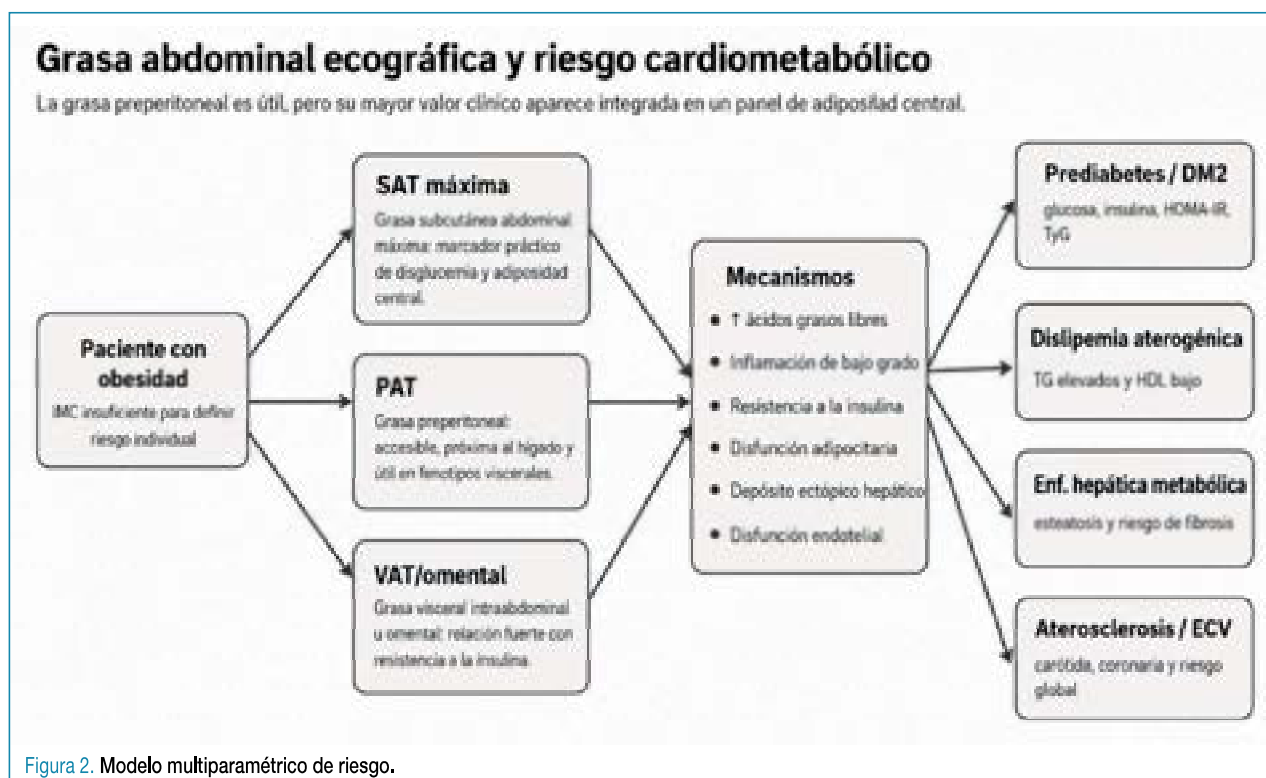
abdominal previa, mala ventana acústica o falta de entrenamiento. Por ello, la implementación clínica debe ir acompañada de formación específica, manuales de procedimiento, control de calidad y, si es posible, sistemas de análisis automatizado. La inteligencia artificial podría facilitar segmentación de capas, detección de bordes, cálculo de ecogenicidad y reducción de variabilidad observador-dependiente²⁷.

A pesar de estas limitaciones mencionadas, la grasa preperitoneal podría integrarse en modelos multiparamétricos de riesgo (figura 2). En lugar de buscar un único punto de corte universal, sería más realista desarrollar ecuaciones o algoritmos que combinen edad, género, índice de masa corporal, cintura, presión arterial, glucosa, triglicéridos, HDL, HOMA-IR o TyG, FIB-4, presencia de enfermedad metabólica grasa y mediciones ecográficas. Estos modelos podrían generar una probabilidad individual de prediabetes, síndrome metabólico, hígado graso avanzado o aterosclerosis subclínica. Otro campo prometedor es la evaluación longitudinal. La pérdida de peso inducida por dieta, ejercicio, agonistas del receptor GLP-1, agonistas duales GIP/GLP-1 o cirugía bariátrica no reduce todos los depósitos adiposos al mismo ritmo. Algunos pacientes pueden perder grasa subcutánea con

menor reducción de visceral, o viceversa. La ecografía permitiría monitorizar esta redistribución de forma repetida, barata y sin radiación. En este escenario, los cambios porcentuales intraindividuales podrían ser más útiles que los valores absolutos.

La integración con la ecografía nutricional muscular también es atractiva. En pacientes con obesidad, el riesgo no depende solo de la grasa, sino también de la masa y calidad muscular. La combinación de grasa abdominal ecográfica y ecografía del recto femoral podría identificar fenotipos como obesidad sarcopénica, obesidad metabólicamente enferma con baja calidad muscular o pacientes con inflamación y deterioro de composición corporal. Este enfoque encaja con la medicina de precisión en endocrinología y nutrición clínica.

Por último, la medición de ecogenicidad adiposa representa un área de investigación emergente. La cantidad de grasa es importante, pero la calidad del tejido adiposo puede aportar información adicional. Un tejido más ecogénico podría reflejar fibrosis, inflamación o cambios estructurales. La estandarización de parámetros de ganancia, profundidad y análisis de escala de grises será esencial para que esta variable sea



comparable entre equipos y centros. En el futuro, las plataformas basadas en inteligencia artificial podrían generar biomarcadores ecográficos de “adiposopatía” más allá del simple grosor.

Para la utilización de estos parámetros en estudios clínicos en pacientes con obesidad, se propone por nuestra parte un protocolo mínimo:

- Primero, realizar la exploración en decúbito supino, preferiblemente en ayunas o con ayuno mínimo de 4-6 horas.
- Segundo, medir circunferencia de cintura el mismo día.
- Tercero, utilizar sonda lineal de alta frecuencia para grasa subcutánea máxima y preperitoneal, y sonda convexa para grasa visceral profunda.
- Cuarto, definir claramente los puntos anatómicos: línea alba, 1-3 cm por encima del ombligo para tejido adiposo subcutáneo máximo; región xifo-umbilical o subxifoidea para grasa preperitoneal y distancia desde recto abdominal interno hasta la aorta para grosor de grasa visceral.
- Quinto, realizar tres mediciones y registrar media o mediana. Sexto, documentar la presión mínima de la sonda y la fase respiratoria. Séptimo, almacenar imágenes para revisión.

Como variables complementarias, deberían recogerse edad, sexo, etnia, menopausia, índice de masa corporal, cintura, presión arterial, glucosa, insulina, HOMA-IR, TyG, perfil lipídico, enzimas hepáticas, FIB-4, presencia de diabetes, hipertensión, dislipemia, enfermedad metabólica hepática y tratamiento farmacológico, especialmente fármacos frente a la obesidad o antidiabéticos. En estudios de validación, sería deseable comparar con resonancia magnética, tomografía computarizada oportunista o DXA, cuando estén disponibles. El desenlace ideal no debería limitarse a correlaciones, sino incluir predicción de prediabetes, diabetes, síndrome metabólico, progresión de enfermedad metabólica hepática, aterosclerosis subclínica y eventos cardiovasculares.

>>CONCLUSIONES

La grasa preperitoneal es un depósito adiposo abdominal accesible por ecografía, anatómicamente relevante y potencialmente útil como marcador de riesgo en pacientes con obesidad. Su valor radica en que puede aproximar el fenotipo de adiposidad central y complementar las limitaciones del índice de masa corporal y de la circunferencia de cintura. Sin embargo, la evidencia disponible indica que no debe utilizarse de forma aislada ni considerarse universalmente superior a otros depósitos. En algunos estudios se asocia con resistencia a la insulina, HDL bajo, hígado graso, enfermedad coronaria o aterosclerosis carotídea; en otros, la grasa visceral intraabdominal, la grasa subcutánea máxima, la grasa omental o la grasa perirrenal muestran mejor comportamiento clínico.

La ecografía abdominal ofrece una oportunidad real para trasladar la evaluación de adiposidad regional a la práctica clínica. Su bajo coste, inocuidad y disponibilidad la convierten en una herramienta especialmente útil para endocrinología, nutrición clínica y atención primaria. La medición combinada de grasa subcutánea máxima, grasa preperitoneal y grasa visceral puede mejorar la estratificación de riesgo cardiometabólico, especialmente si se integra con biomarcadores clínicos y analíticos. La estandarización de protocolos, la formación de operadores, la validación de puntos de corte por sexo y población, y los estudios longitudinales serán imprescindibles para consolidar su utilidad.

En el estado actual del conocimiento, la grasa preperitoneal debe entenderse como parte de un panel ecográfico de adiposidad central, no como un biomarcador único. Su mayor potencial se encuentra en la caracterización fenotípica del paciente con obesidad, la identificación de patrones de riesgo, la monitorización de intervenciones y el desarrollo de modelos predictivos integrados. La transición desde una evaluación basada exclusivamente en peso e índice de masa corporal hacia una valoración anatómica, funcional y cualitativa del tejido adiposo representa un avance necesario para la medicina de precisión en obesidad.

>> BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Obesity and overweight. Geneva: World Health Organization; 2025.
2. Zieff G, Cornwall J, Blue MN, Smith-Ryan AE, Stoner L. Ultrasound-based measurement of central adiposity: key considerations and guidelines. *Obes Rev*. 2024;25(5):e13716. doi:10.1111/obr.13716.
3. Vlachos IS, Hatzioannou A, Perelas A, Perrea DN. Sonographic assessment of regional adiposity. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189(6):1545-1553. doi:10.2214/AJR.07.2366.
4. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:71. doi:10.3389/fendo.2013.00071.
5. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;320(3):C375-C391. doi:10.1152/ajpcell.00379.2020.
6. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, *et al*. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):715-725. doi:10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
7. Suzuki R, Watanabe S, Hirai Y, Akiyama K, Nishide T, Matsushima Y, *et al*. Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Am J Med*. 1993;95(3):309-314. doi:10.1016/0002-9343(93)90284-V.
8. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Bergamo-Andreis IA, Robbi R, De Marchi M, *et al*. The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat. *J Clin Ultrasound*. 1990;18(7):563-567. doi:10.1002/jcu.1870180707.
9. Bazzocchi A, Ponti F, Diano D, Moio A, Albisinni U, Pasquali R, *et al*. Abdominal adiposity by ultrasonography: a "pocket" database for reference standard in Italian people. *Prim Care Diabetes*. 2014;8(4):358-364. doi:10.1016/j.pcd.2014.02.003.
10. Guldiken S, Tuncbilek N, Okten OO, Arikan E, Tugrul A. Visceral fat thickness determined using ultrasonography is associated with anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome. *Int J Clin Pract*. 2006;60(12):1576-1581. doi:10.1111/j.1742-1241.2005.00803.x.
11. Kim SK, Kim HJ, Hur KY, Choi SH, Ahn CW, Lim SK, *et al*. Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(4):593-599. doi:10.1093/ajcn/79.4.593.
12. Bi X, Loo YT, Henry CJ. Ultrasound measurement of intraabdominal fat thickness as a predictor of insulin resistance and low HDL cholesterol in Asians. *Nutrition*. 2018;55-56:99-103. doi:10.1016/j.nut.2018.04.003.
13. Cuatrecasas G, de Cabo F, Coves MJ, Patrascioiu I, Aguilar G, March S, *et al*. Ultrasound measures of abdominal fat layers correlate with metabolic syndrome features in patients with obesity. *Obes Sci Pract*. 2020;6(6):660-667. doi:10.1002/osp4.453.
14. Mauad FM, Chagas-Neto FA, Benedeti ACGS, Nogueira-Barbosa MH, Muglia VF, Carneiro AAO, *et al*. Reproducibility of abdominal fat assessment by ultrasound and computed tomography. *Radiol Bras*. 2017;50(3):141-147. doi:10.1590/0100-3984.2016.0023.
15. Hazem M, Elsamman M, Bazeed S, Zaki M. Noninvasive prediction of carotid artery atherosclerosis by multiple abdominal fat indices measured via ultrasonography. *Ultrasonography*. 2021;40(3):366-377. doi:10.14366/usg.20109.
16. Gao Y, Tang X, Liu B, Qiu L. Application of ultrasound for quantitative assessment of body fat mass. *Clin Nutr ESPEN*. 2025;67:635-644. doi:10.1016/j.clnesp.2025.03.175.
17. Georgiopoulos G, Kontogiannis C, Stakos D, Bakogiannis C, Koliviras A, Kyrkou A, *et al*. Abdominal fat tissue echogenicity: a marker of morbid obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(2):301-311. doi:10.1210/jc.2018-01301.
18. Perdomo CM, Gil-Korilis A, Zaballos M, Valdés-Calero I, Núñez-Córdoba JM, Varo N, *et al*. Ultrasound assessment of abdominal fat: subcutaneous maximum thickness as a practical marker of metabolic risk in primary care. *J Diabetes Complications*. 2026;40(5):109314. doi:10.1016/j.jdiacomp.2026.109314.
19. Sezer S, *et al*. Preperitoneal fat thickness as a potential noninvasive marker for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Medicine (Baltimore)*. 2025;104(30):eXXXXX. doi pendiente de verificación editorial.
20. Hamagawa K, Matsumura Y, Kubo T, Hayato K, Okawa M, Tanioka K, *et al*. Abdominal visceral fat thickness measured by ultrasonography predicts the presence and severity of coronary artery disease. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36(11):1769-1775. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2010.08.004.
21. Hiremath R, Ibrahim J, Prasanthi K, Reddy HT, Shah RS, Haritha C. Comparative study of ultrasonographic and anthropometric measurements of regional adiposity in metabolic syndrome. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(8):TC01-TC05. doi:10.7860/JCDR/2017/26386.10352.
22. Sabir N, Pakdemirli E, Sermez Y, Zencir M, Kazil S. Sonographic assessment of changes in thickness of different abdominal fat layers in response to diet in obese women. *J Clin Ultrasound*. 2003;31(1):26-30. doi:10.1002/jcu.10129.
23. Hirooka M, Kumagi T, Kurose K, Nakanishi S, Michitaka K, Matsuura B, *et al*. A technique for the measurement of visceral fat by ultrasonography: comparison of measurements by ultrasonography and computed tomography. *Intern Med*. 2005;44(8):794-799. doi:10.2169/internalmedicine.44.794.

24. Cuatrecasas G, Calbo M, Rossell O, Dachs L, Aguilar-Soler G, Coves MJ, *et al.* Effect of liraglutide in different abdominal fat layers measured by ultrasound: the importance of perirenal fat reduction. *Obes Facts*. 2024;17(4):347-354. doi:10.1159/000538996.
25. Chiyanka C, Cheung LTF, Liu KH, Kong APS, Wong SKH, Ng EKW, *et al.* Changes in mesenteric fat thickness and its clinical impact in bariatric surgery. *Clin Obes*. 2024;14(2). doi:10.1111/cob.12627.
26. Haberka M, Matla M, Siniarski A, Stępień K, Malinowski KP, Kubicius A, *et al.* Cardiometabolic predictive value of anthropometric parameters, vascular ultrasound indexes, and fat depots in patients at high cardiovascular risk: an 8-year prospective cohort study. *Pol Arch Intern Med*. 2022;132(11):16302. doi:10.20452/pamw.16302.
27. García-Herreros S, López Gómez JJ, Cebria A, Izaola O, Salvador Coloma P, Nozal S, Cano J, Primo D, Godoy EJ, de Luis D. Validation of an Artificial Intelligence-Based Ultrasound Imaging System for Quantifying Muscle Architecture Parameters of the Rectus Femoris in Disease-Related Malnutrition (DRM). *Nutrients*. 2024 Jun 8;16(12):1806. doi:10.3390/nu16121806.

[r e v i s i ó n]

Revisión sobre microbiota intestinal y uso de probióticos en el tratamiento médico nutricional

Review of the Gut Microbiota and the Use of Probiotics in Medical Nutrition Therapy

Miriam Zambrano-Mármol, Irene Gonzalez Navarro y Ana Piñar-Gutierrez

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Cómo citar este trabajo

∴ Zambrano-Mármol, M, Gonzalez Navarro, I, Piñar-Gutierrez, A. Revisión sobre microbiota intestinal y uso de probióticos en el tratamiento médico nutricional. Nutr Clin Med 2026;20(2):103-117

Palabras clave

Microbiota intestinal, disbiosis, nutrición enteral, nutrición parenteral, probióticos, prebióticos, fibra dietética, ácidos grasos de cadena corta, barrera intestinal, nutrición clínica.

>>RESUMEN

La microbiota intestinal constituye un ecosistema complejo con un papel central en la homeostasis metabólica, inmunológica y neuroendocrina del huésped. Su alteración (disbiosis) se ha asociado con múltiples patologías gastrointestinales, metabólicas, endocrinas y sistémicas. En el contexto hospitalario, el tratamiento médico nutricional representa un modulador relevante de la microbiota intestinal.

La nutrición enteral preserva en mayor medida la integridad de la barrera intestinal, pero su administración prolongada o exclusiva puede asociarse a reducción de diversidad microbiana y cambios funcionales. En este escenario, diversas estrategias coadyuvantes —probióticos, prebióticos, fibra fermentable y fórmulas enriquecidas con ácidos grasos poliinsaturados omega-3— han

mostrado capacidad para modular la microbiota, aumentar la producción de ácidos grasos de cadena corta y mejorar parámetros de función barrera e inflamación. La evidencia clínica sugiere beneficios potenciales en tolerancia digestiva y reducción de diarrea, aunque con heterogeneidad metodológica y sin respaldo suficiente para recomendaciones universales en pacientes críticos.

En nutrición parenteral total, la ausencia de estimulación luminal induce atrofia mucosa, aumento de permeabilidad y disbiosis profunda. Los probióticos podrían ejercer efectos beneficiosos en subgrupos seleccionados, especialmente en insuficiencia intestinal y síndrome de intestino corto, pero la evidencia en humanos es limitada y existen consideraciones de seguridad en pacientes con inmunosupresión o catéter venoso central.

Correspondencia

Miriam Zambrano-Mármol
Email: miriam.zambrano29@gmail.com

Obra bajo Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

Más información:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



En conjunto, la modulación dirigida de la microbiota representa un área prometedora en nutrición clínica, aunque se requieren ensayos clínicos bien diseñados para definir indicaciones, cepas, dosis y perfiles de seguridad.

Nutr Clin Med 2026; 20 (2): 103-117
DOI: 10.7400/NCM.2026.20.2.0024

Key words

Gut microbiota, dysbiosis, enteral nutrition, parenteral nutrition, probiotics, prebiotics, dietary fiber, short-chain fatty acids, intestinal barrier, clinical nutrition.

<<ABSTRACT

Interest in dietary interventions among patients with cancer has increased substantially, although clinical evidence regarding their impact on oncological outcomes remains limited. The aim of this article is to critically review the available evidence after cancer diagnosis, distinguishing between healthy eating, nutritional support, and interventions with presumed antitumor intent. A clinically oriented narrative review was conducted through a targeted search in PubMed and in reference documents from relevant scientific societies and organizations in oncology and clinical nutrition. Clinical practice guidelines, systematic reviews, meta-analyses, and studies applicable to adult patients

during active treatment and survivorship were prioritized.

Current evidence has not demonstrated an antitumor benefit from any specific dietary intervention. During active treatment, nutritional care should aim to preserve dietary intake, body weight, muscle mass, and treatment tolerance; therefore, restrictive diets may be harmful. Interventions such as the ketogenic diet, intermittent fasting, or fasting-mimicking diets show biological plausibility but lack sufficient clinical evidence to support routine use and may predispose to malnutrition. By contrast, higher-quality dietary models, such as the Mediterranean diet and well-planned plant-based dietary patterns, are associated with more favorable observational outcomes, although a direct therapeutic effect on the tumor cannot be inferred.

In addition, widely disseminated dietary myths and beliefs, including sugar restriction, exclusion of dairy products or soy, alkaline diets, and supplements with presumed antitumor activity, lack robust clinical support and may interfere with priority nutritional goals. In conclusion, nutritional care in oncology should focus on early nutritional assessment of nutritional status in order to detect the risk of malnutrition, as well as on individualized interventions aimed at optimizing treatment tolerance and patient quality of life.

Nutr Clin Med 2026; 20 (2): 103-117
DOI: 10.7400/NCM.2026.20.2.0024

>>INTRODUCCIÓN

El estudio de la microbiota humana se remonta a principios del siglo XX, cuando se constató la coexistencia de una amplia diversidad de microorganismos en distintas localizaciones del organismo, especialmente en la cavidad oral, el tracto respiratorio, la vagina, el intestino y la piel¹.

El término microbiota hace referencia a la composición biológica de las comunidades microbianas (es decir, qué microorganismos están presentes), mientras que el microbioma engloba el conjunto de genomas de dichos microorganismos,

así como sus componentes estructurales, metabolitos y las interacciones con el entorno. En conjunto, el microbioma humano aporta una cantidad de información genética muy superior a la del genoma humano, estimada en más de un centenar de veces².

La microbiota intestinal se define como el conjunto de microorganismos que colonizan de forma estable el tracto gastrointestinal. Está constituido predominantemente por bacterias, aunque también incluye arqueas, virus, hongos y protozoos^{1,3}. Su número total se estima en alrededor de 10^{13} a 10^{14} células microbianas,

una cifra comparable al número total de células humanas^{1,2}.

>> COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota intestinal es la comunidad microbiana con mayor relevancia para el mantenimiento de la homeostasis del huésped. En la [figura 1](#) se muestran las principales cepas bacterianas dependiendo de su localización en los distintos sistemas¹.

La densidad microbiana no es uniforme a lo largo del tracto gastrointestinal, sino que aumenta de forma progresiva desde el estómago hasta el colon, donde alcanza su máxima concentración^{1,3}. Desde el punto de vista taxonómico, los filos bacterianos predominantes en la microbiota intestinal son *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. El filo *Firmicutes* incluye géneros como *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus* y *Faecalibacterium prausnitzii*, mientras que *Bacteroidetes* comprende principalmente los géneros *Bacteroides* y *Prevotella*¹⁻³. El equilibrio relativo entre *Firmicutes* y *Bacteroidetes* se ha propuesto clásicamente como un marcador de eubiosis intestinal; sin embargo, este cociente está influido por múltiples factores como la dieta, la edad, el sexo y el estilo de vida, lo que hace que tenga un valor limitado y no pueda utilizarse como marcador clínico aislado, especialmente fuera de estudios poblacionales¹. Además, otros filos bacterianos

relevantes incluyen Actinobacteria, que contribuyen de forma significativa a la diversidad y funcionalidad del ecosistema intestinal¹⁻³.

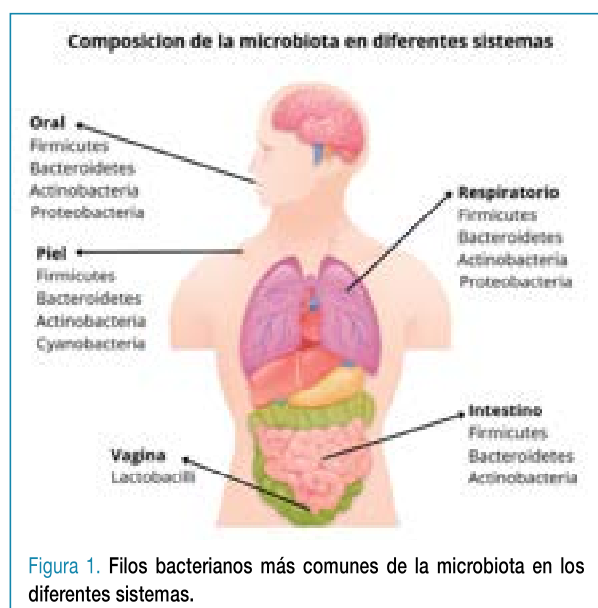
Junto a las bacterias, la microbiota intestinal incluye otros microorganismos. Entre los hongos, los géneros más estudiados son *Candida*, *Saccharomyces*, *Malassezia* y *Cladosporium*. Asimismo, se encuentran arqueas metanogénicas, como *Methanobrevibacter smithii*, implicadas en la eliminación del hidrógeno generado durante los procesos fermentativos. El viroma intestinal está constituido principalmente por bacteriófagos, que desempeñan un papel regulador sobre la composición bacteriana, mientras que también se han identificado protozoos comensales, como *Blastocystis hominis*, cuya función fisiológica continúa siendo objeto de debate¹⁻³.

>> DETERMINANTES QUE AFECTAN A LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA

La configuración inicial de la microbiota intestinal comienza en el momento del nacimiento y está fuertemente condicionada por factores perinatales, entre los que destacan el tipo de parto, la alimentación en los primeros meses de vida y la exposición temprana a antibióticos.

El parto vaginal favorece la colonización inicial por microorganismos maternos, principalmente *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, mientras que el nacimiento por cesárea se asocia a una microbiota menos diversa y con mayor abundancia de microorganismos ambientales y potencialmente patógenos, lo que puede tener implicaciones a largo plazo sobre la maduración inmunológica^{1,4}. La alimentación durante la lactancia representa otro determinante clave. La lactancia materna promueve el crecimiento selectivo de bacterias beneficiosas, en particular *Bifidobacterium*, gracias a la presencia de oligosacáridos de la leche humana. Por otro lado, la alimentación con fórmulas infantiles se asocia a una mayor diversidad microbiana temprana, pero con una composición distinta y menos especializada^{1,4}.

Por su parte, la exposición a antibióticos, especialmente durante los primeros años de vida, produce una reducción significativa de la diversidad bacteriana y una alteración de la estructura



del microbioma intestinal, cambios que pueden persistir en el tiempo y afectar al desarrollo metabólico e inmunitario del huésped⁴.

A lo largo de la vida, la microbiota intestinal continúa siendo un ecosistema dinámico, modulada por múltiples factores ambientales y conductuales. Entre ellos, la dieta desempeña un papel central, ya que patrones alimentarios ricos en fibra vegetal favorecen una mayor diversidad microbiana y una mayor producción de ácidos grasos de cadena corta, mientras que dietas occidentales ricas en grasas saturadas y azúcares simples se asocian a disbiosis. Asimismo, el área geográfica, el entorno socioeconómico, el estilo de vida y la exposición a agentes infecciosos contribuyen de forma significativa a las variaciones interindividuales en la composición de la microbiota⁵.

En edades avanzadas, se observa una tendencia a la reducción de la diversidad microbiana, acompañada de un aumento de microorganismos oportunistas y una disminución de bacterias beneficiosas. Estos cambios se han relacionado con el envejecimiento inmunológico, el incremento del estado inflamatorio basal y una mayor fragilidad, lo que podría contribuir al desarrollo de comorbilidades asociadas a la edad y a una mayor vulnerabilidad frente a enfermedades infecciosas y metabólicas¹.

>> FUNCIONES BIOLÓGICAS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota intestinal puede considerarse un auténtico “órgano metabólico” funcional, dada su elevada actividad bioquímica y su capacidad para interactuar de forma dinámica con el huésped a nivel metabólico, inmunológico y neuroendocrino^{1,6}. Esta interacción da lugar a una relación simbiótica altamente especializada, en la que el huésped proporciona nutrientes, un entorno físico estable y mecanismos de tolerancia inmunológica, mientras que los microorganismos intestinales desempeñan funciones esenciales para el mantenimiento de la homeostasis y la salud global del organismo.

Digestión y metabolismo

Una de las funciones primordiales de la microbiota intestinal es la fermentación de carbohidra-

tos complejos y fibra dietética no digeribles por las enzimas humanas. Este proceso es llevado a cabo principalmente por bacterias pertenecientes a los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, dando lugar a la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), fundamentalmente acetato, propionato y butirato^{1,7,8}. Los AGCC constituyen una fuente energética relevante para los colonocitos, especialmente el butirato, y actúan como moléculas señalizadoras con efectos locales y sistémicos. Diversos estudios han demostrado que los AGCC regulan la expresión génica mediante mecanismos epigenéticos, como la inhibición de las histona desacetilasas, y activan receptores acoplados a proteínas G (GPR41 y GPR43), implicados en el metabolismo energético y la respuesta inflamatoria^{7,8}.

A nivel endocrino-metabólico, los AGCC estimulan la secreción de hormonas intestinales como el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el péptido YY (PYY), que desempeñan un papel clave en el control de la saciedad, la regulación de la homeostasis glucémica y la mejora de la sensibilidad a la insulina^{1,7}. Estos mecanismos explican, en parte, la asociación entre una microbiota rica en bacterias productoras de AGCC y un perfil metabólico más favorable.

Síntesis de vitaminas y metabolismo de micronutrientes

La microbiota intestinal contribuye de forma significativa a la síntesis de vitaminas esenciales, como la vitamina K y varias vitaminas del complejo B (incluyendo folatos, riboflavina y vitamina B12), a partir de sustratos no absorbidos en el intestino delgado¹. Además, participa en el metabolismo de ácidos biliares, aminoácidos y compuestos bioactivos de la dieta, modulando su biodisponibilidad y sus efectos sistémicos. La alteración de estos procesos en situaciones de disbiosis puede contribuir a déficits nutricionales y alteraciones metabólicas clínicamente relevantes⁶.

Inmunidad y protección de la barrera intestinal

Desde el punto de vista inmunológico, la microbiota intestinal desempeña un papel central en el desarrollo, maduración y regulación del sistema inmunitario. Actúa como una barrera biológica frente a la colonización por patógenos mediante

la competencia por nutrientes y nichos ecológicos, así como a través de la producción de sustancias antimicrobianas y la estimulación de la secreción de mucinas y péptidos defensivos¹. Asimismo, los metabolitos microbianos, en particular los AGCC, promueven la diferenciación y expansión de linfocitos T reguladores (Treg), fundamentales para el mantenimiento de la tolerancia inmunológica y el control de la inflamación intestinal y sistémica^{1,2,6,8}. La microbiota también participa activamente en la formación y función de los tejidos linfoides asociados al intestino (GALT), incluidos las placas de Peyer, los folículos linfoides aislados y las poblaciones de células plasmáticas productoras de IgA, contribuyendo a una respuesta inmunitaria adaptativa eficaz y equilibrada^{1,6,8}. La alteración de estas interacciones se ha vinculado a un aumento de la permeabilidad intestinal, inflamación crónica de bajo grado y mayor susceptibilidad a infecciones y enfermedades inmunomediadas¹.

Eje intestino-cerebro

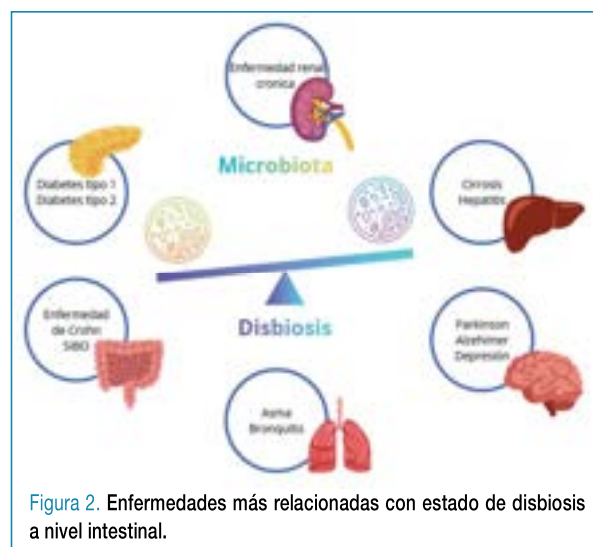
La microbiota intestinal forma parte de un sistema de comunicación bidireccional complejo conocido como eje intestino-cerebro, que conecta el tracto gastrointestinal con el sistema nervioso central a través de vías neurales, principalmente el nervio vago, endocrinas, inmunológicas y metabólicas⁹⁻¹¹. A través de estas vías, la microbiota puede modular la función cerebral, el comportamiento y la respuesta al estrés, mientras que el sistema nervioso central influye sobre la motilidad, la secreción y la permeabilidad intestinal. Se ha demostrado que determinados microorganismos intestinales son capaces de sintetizar o modular la disponibilidad de neuromoduladores y precursores neuroactivos, como triptófano, serotonina, ácido γ -aminobutírico (GABA) y catecolaminas, influyendo en el estado de ánimo, la función cognitiva, el sueño y la ansiedad^{1,9,12}. Estos hallazgos han reforzado el interés por la microbiota como diana terapéutica potencial en trastornos neuropsiquiátricos y enfermedades sistémicas asociadas a inflamación crónica.

>>DISBIOSIS Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

La disbiosis intestinal se caracteriza por una alteración cualitativa y cuantitativa del ecosistema

microbiano, implicando una pérdida de diversidad bacteriana y una reducción de microorganismos productores de metabolitos antiinflamatorios (en particular bacterias productoras de AGCC), un aumento relativo de patógenos oportunistas y una disfunción metabólica e inmunológica del ecosistema intestinal^{1,6,13}. Este desequilibrio compromete la integridad de la barrera epitelial intestinal, favorece el aumento de la permeabilidad, con el paso de sustancias como lipopolisacárido (LPS) hacia la circulación sistémica, lo que se traduce en un incremento del estado inflamatorio crónico de bajo grado¹. Estas alteraciones influyen de manera directa en múltiples ejes de comunicación huésped-microbiota, incluyendo el eje intestino-hígado, intestino-páncreas, intestino-tejido adiposo y el eje intestino-cerebro, lo que contribuye al desarrollo y progresión de diversas enfermedades crónicas^{6,14}.

La evidencia disponible asocia de forma consistente la disbiosis intestinal con un amplio espectro de patologías. Entre las más estudiadas se encuentran los trastornos gastrointestinales, como el síndrome de intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal y el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO); las enfermedades metabólicas, incluyendo la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad y la enfermedad hepática metabólica asociada a disfunción metabólica (MASLD); así como diversas enfermedades autoinmunes, entre ellas la diabetes mellitus tipo 1 y la artritis reumatoide (figura 2)^{1,6,13,14}. Asimismo, estudios recientes vinculan la disbiosis con trastornos neuropsiquiátricos, como la depresión, la ansiedad, la enfermedad de Parkinson



y los trastornos del espectro autista, a través de mecanismos neuroinflamatorios y metabólicos mediados por el eje intestino-cerebro, explicados con anterioridad. Además, se ha descrito una relación entre alteraciones de la microbiota intestinal y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, mediada en parte por metabolitos derivados de la dieta, como la trimetilamina N-óxido (TMAO), y por el aumento del tono inflamatorio sistémico¹⁵. En conjunto, estos hallazgos refuerzan el papel central de la microbiota intestinal como modulador inmunometabólico clave y subrayan la importancia clínica de preservar su equilibrio. No obstante, en la mayoría de estas entidades, la disbiosis debe interpretarse como un fenómeno bidireccional y dinámico, más que como un factor etiológico único.

Dentro de las enfermedades asociadas a la disbiosis intestinal, destaca el SIBO, una entidad de creciente reconocimiento clínico. El SIBO se caracteriza por la presencia de un número excesivo y/o de una composición anómala de bacterias en el intestino delgado, lo que conlleva un aumento de la fermentación de sustratos a este nivel y la aparición de síntomas gastrointestinales como distensión abdominal, dolor, diarrea y malabsorción^{1,13}. En la actualidad, se han descrito distintos subtipos de SIBO en función del gas predominante producido por el sobrecrecimiento bacteriano, principalmente hidrógeno, metano y sulfuro de hidrógeno, cada uno de ellos asociado a perfiles clínicos y fisiopatológicos diferenciados¹³. El diagnóstico del SIBO puede establecerse mediante el aspirado y cultivo del contenido del intestino delgado, considerado el patrón de referencia, aunque su uso se ve limitado por su carácter invasivo y la falta de estandarización. En la práctica clínica, la prueba del aliento con medición de hidrógeno (H₂) y/o metano (CH₄) tras la administración de sustratos fermentables constituye el método diagnóstico más empleado, pese a sus limitaciones en sensibilidad y especificidad^{12,13}. El tratamiento se basa fundamentalmente en la antibioterapia dirigida, siendo la rifaximina el antibiótico de primera línea en la mayoría de los casos, así como en la implementación de estrategias dietéticas, entre las que destaca la dieta baja en FODMAPs¹³. Los FODMAPs (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos fermentables y polioles) son carbohidratos de cadena corta y alcoholes de azúcar que, en condiciones de sobrecrecimiento bacteriano,

incrementan la fermentación intestinal y contribuyen al desarrollo de la sintomatología característica del SIBO¹⁶.

Entre las patologías endocrinológicas, las más ampliamente estudiadas en relación con la disbiosis intestinal son la diabetes mellitus, tanto tipo 1 como tipo 2, y la obesidad. En la diabetes mellitus tipo 1 se ha descrito una reducción de bacterias pertenecientes al filo *Firmicutes*, particularmente aquellas con capacidad productora de AGCC^{1,17}. Esta alteración se asocia a una disfunción de la respuesta inmunitaria intestinal, caracterizada por una disminución de linfocitos Treg y una alteración de la integridad de la barrera mucosa, lo que podría favorecer la activación de linfocitos autorreactivos frente a los islotes pancreáticos. No obstante, la evidencia disponible es fundamentalmente asociativa y aún limitada en cuanto a su implicación causal directa¹⁷.

En la diabetes mellitus tipo 2, la evidencia que vincula la disbiosis intestinal con la fisiopatología de la enfermedad es más consistente. Diversos estudios han demostrado una disminución de bacterias productoras de AGCC, como *Roseburia intestinalis* y *Faecalibacterium prausnitzii*, junto con un aumento de microorganismos potencialmente proinflamatorios, incluyendo *Bacteroides caccae*, miembros del orden *Clostridiales*, *Shigella* y *Escherichia coli*^{7,18-20}. Estos cambios se asocian a una menor diversidad microbiana y a una alteración de la permeabilidad intestinal, facilitando el paso de LPS y otros productos bacterianos al torrente sanguíneo, lo que induce inflamación sistémica de bajo grado e insulinoresistencia, y favorece la ganancia ponderal en modelos experimentales y clínicos²¹.

Finalmente, la obesidad constituye la patología endocrinológica más estudiada en relación con las alteraciones de la microbiota intestinal. Como se ha señalado previamente, los AGCC desempeñan un papel fundamental en la homeostasis glucémica y en la mejora de la sensibilidad a la insulina^{7,22}. Además, estos metabolitos activan la AMP-quinasa (AMPK) en tejidos periféricos, promoviendo la oxidación de ácidos grasos y la inhibición de la lipogénesis, lo que contribuye a un perfil metabólico más eficiente y a un aumento del gasto energético total^{14,22}. En este contexto, un estudio observacional realizado en población ucraniana mostró una asociación entre

una mayor proporción del cociente *Firmicutes/Bacteroidetes* y un mayor índice de masa corporal (IMC)²³. Pero como se dijo con anterioridad, este tiene un valor limitado y no puede utilizarse como marcador clínico aislado, especialmente fuera de estudios poblacionales.

>> ESTRATEGIAS DE MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA EN EL TRATAMIENTO MÉDICO NUTRICIONAL

Nutrición enteral

La nutrición enteral (NE) administrada de forma temprana a los pacientes se ha demostrado que mantiene la integridad intestinal, reduce la permeabilidad y promueve respuestas inmunológicas apropiadas. Esto es debido a que el fracaso en utilizar el tracto gastrointestinal durante la enfermedad aguda puede amplificar la respuesta inflamatoria sistémica y empeorar la gravedad de la enfermedad²⁴. Sin embargo, cuando la NE es prolongada o exclusiva, reduce la estimulación fisiológica del intestino al disminuir la masticación, el tránsito y el aporte de fibra fermentable. Estos cambios favorecen la aparición de alteraciones en la microbiota, con incremento de bacterias patógenas, menor diversidad y mayor riesgo de translocación bacteriana, lo que puede contribuir a síntomas gastrointestinales como diarrea, que constituye la complicación gastrointestinal más frecuente en pacientes hospitalizados que reciben NE, con una prevalencia estimada entre el 15% y el 63% según las series; y representa un factor determinante de interrupción prematura de la nutrición enteral y de peor pronóstico nutricional²⁵.

La NE influye en la microbiota intestinal de manera dosis-dependiente²⁶. Cambios en la microbiota fecal y en la fermentación de los AGCC son detectables cuando la NE representa al menos el 50% de los requerimientos energéticos. Cuando la NE cubre el 85-100% de dichos requerimientos reduce la abundancia de bacterias fermentadoras de fibra como *Agathobacter*, *Faecalibacterium*, *Succinivibrio* y *Acidaminococcus*, mientras que aumenta la presencia de organismos potencialmente dañinos como *Eubacterium*, *Actinomyces* y *Klebsiella*²⁶.

Por otro lado, muchos de los pacientes que reciben soporte nutricional con NE se encuentran en

unidades de cuidados intensivos (UCI) donde la diarrea asociada a antibióticos adquiere especial relevancia clínica, dado que hasta el 80% de los pacientes críticos reciben tratamiento antibiótico durante su estancia. La antibioterapia produce una reducción significativa de la diversidad microbiana y favorece la colonización por patógenos oportunistas, siendo *Clostridioides difficile* el más relevante desde el punto de vista clínico, responsable del 15-25% de los casos de diarrea asociada a antibióticos en el entorno hospitalario²⁷. Metaanálisis recientes han demostrado que la suplementación con probióticos reduce la incidencia de diarrea asociada a antibióticos en un 37-42% (RR 0,58; IC 95% 0,50-0,68), con un número necesario a tratar (NNT) de 13 pacientes, siendo las cepas de *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Saccharomyces boulardii* las que acumulan mayor evidencia²⁸.

Por este motivo, se ha planteado el efecto beneficioso del uso de probióticos, prebióticos o simbióticos (combinación de los anteriores) en estos pacientes, así como el de otras estrategias terapéuticas encaminadas a mantener la integridad de la barrera intestinal.

Probióticos en NE

Los probióticos se definen, según el consenso de la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP), como "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped"²⁹. Esta definición, originalmente propuesta por la FAO/OMS en 2001 y actualizada en 2014, subraya la necesidad de demostrar viabilidad, dosis eficaz y beneficio clínico documentado para cada cepa específica. Los géneros con mayor respaldo científico en el ámbito de la nutrición clínica incluyen *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y la levadura *Saccharomyces boulardii*²⁹.

A nivel fisiopatológico, los probióticos administrados junto con NE fortalecen la barrera intestinal regulando la expresión génica y la localización de proteínas de uniones estrechas mediante vías de señalización específicas³⁰. Dentro de estos mecanismos estudiados se han descrito cepas de *Lactobacillus acidophilus* que inducen un aumento rápido y sostenido de la expresión de TLR-2 e inhiben la activación de

NF- κ B p50/p65 en la membrana apical de las células epiteliales intestinales, formando complejos que mejoran la función de barrera intestinal^{30,31}. Entre otros beneficios en las vías de señalización celular que producen los probióticos se encuentran la activación de vías antiapoptóticas PI3K/Akt y vías dependientes de proteína quinasa C, que regulan el citoesqueleto de actina y las uniones estrechas, contribuyendo a la regeneración del epitelio intestinal³². Cepas de *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Lactobacillus paracasei* modulan la autofagia y reducen la apoptosis en las células epiteliales³³. Algunos probióticos aumentan la producción de mucina y estimulan la secreción de péptidos antimicrobianos, fortaleciendo la capa de moco y promoviendo la adhesión mucosa³⁴.

En cuanto a estudios realizados en pacientes con NE acompañada de probióticos, destaca una revisión integrativa realizada por Almeida GM et al. en 2025, que analizó 21 estudios realizados entre 2014 y 2025 en un total de 4.350 pacientes adultos que recibían NE junto con suplementación probiótica³⁵. Esta revisión incluyó diversos entornos asistenciales. En pacientes críticos ingresados en UCI, los probióticos más utilizados fueron *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y combinaciones multicepa. En este grupo se observó una reducción de la diarrea asociada a antibióticos, de forma menos consistente, se describe una disminución de la neumonía asociada a ventilación mecánica, menor incidencia de infecciones nosocomiales y una posible reducción de la estancia en UCI, sin poder establecer una clara relación causal³⁵. En los estudios realizados en plantas de hospitalización, los probióticos se asociaron a mejor tolerancia digestiva, menor diarrea y reducción de la necesidad de modificar o interrumpir la fórmula enteral. En los tres estudios realizados en domicilio, los pacientes en NE prolongada experimentaron mejoría de síntomas como flatulencia y estreñimiento, así como mejor adherencia al tratamiento médico nutricional³⁵. A nivel global, la revisión sugiere el efecto beneficioso del uso de probióticos en adultos con NE. Sin embargo, el estudio presenta importantes limitaciones metodológicas, como la heterogeneidad en las cepas, dosis, duración del tratamiento y escasa población incluida en algunos estudios, además de la falta de significación estadística.

Pese a que los probióticos son generalmente considerados seguros, es imprescindible reconocer los riesgos descritos en poblaciones vulnerables. El ensayo PROPATRIA (PRObiotics in PANcreatitis TRIAl) constituye la referencia más relevante en este sentido. Este estudio evaluó la administración de una formulación multiespecie de probióticos (Ecologic 676, conteniendo seis cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*) frente a placebo en pacientes con pancreatitis aguda grave. El grupo tratado con probióticos presentó una mortalidad significativamente superior (16% vs. 6%; RR 2,53; IC 95% 1,22-5,25), con nueve casos de isquemia intestinal no oclusiva frente a ninguno en el grupo placebo, sugiriendo un efecto deletéreo mediado por el aumento de la demanda de oxígeno en una mucosa intestinal ya comprometida³⁶.

En general, la bibliografía es muy limitada y con escasa evidencia de los beneficios que podría suponer para pacientes con NE. Como se ha expuesto, estudios realizados en pacientes críticos revelan que la evidencia no es suficiente para recomendar su uso rutinario en UCI. Por este motivo, tanto ESPEN como otras sociedades científicas insisten en una postura de precaución en determinados perfiles, especialmente pacientes inmunodeprimidos, con catéter venoso central o con mayor permeabilidad intestinal, debido al riesgo, aunque poco frecuente, de bacteriemias o fungemias asociadas a probióticos descritas en la literatura³⁷. Por ello, el uso debe individualizarse cuidadosamente, evaluando riesgo-beneficio en cada paciente.

Prebióticos en NE

Los prebióticos se definen como sustratos, que pueden provenir de la fibra de la dieta o no, que son utilizados selectivamente por bacterias a nivel intestinal, confiriendo un beneficio para la salud. En la NE, los más estudiados son los fructooligosacáridos (FOS), los galactooligosacáridos (GOS) y la inulina.

Los GOS se obtienen por transgalactosilación enzimática de la lactosa. Los FOS son fructanos de cadena corta (grado de polimerización 2-10) producidos por hidrólisis enzimática de la inulina o por síntesis a partir de sacarosa. Ambos son fermentados a nivel del colon dando lugar a la síntesis de AGCC, principalmente acetato y butirato, estimulando selectivamente el crecimiento

de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. El butirato, además, ejerce un papel trófico esencial al servir como fuente de energía primordial para los colonocitos y al inducir la expresión de proteínas de unión estrecha (*tight junctions*), fortaleciendo así la barrera epitelial. Además, la producción de estos ácidos disminuye el pH luminal, lo cual inhibe el crecimiento de microorganismos sensibles al ácido y mejora la biodisponibilidad de minerales³⁸. La inulina, por su parte, es un fructano de cadena larga (grado de polimerización 10-60) presente de forma natural en vegetales como la achicoria, el ajo y la cebolla, cuya fermentación colónica es más lenta y sostenida que la de los FOS, lo que permite una producción más prolongada de AGCC a lo largo del colon^{38,39}.

Además de estos prebióticos clásicos, la goma guar parcialmente hidrolizada (GGPH) constituye una fibra soluble fermentable cada vez más utilizada en fórmulas de NE. La GGPH se obtiene mediante hidrólisis enzimática controlada de la goma guar, lo que reduce su viscosidad y permite su incorporación a fórmulas líquidas sin comprometer la administración por sonda. La GGPH parece reducir la incidencia de diarrea en pacientes con NE y mejora la consistencia de las deposiciones, probablemente a través de un efecto regulador sobre la producción de AGCC y la composición de la microbiota⁴⁰.

En la práctica clínica actual, muchas fórmulas de NE incorporan mezclas de prebióticos como fibras solubles e insolubles (combinaciones de FOS, inulina, GGPH, celulosa, pectina y goma arábiga) con el objetivo de replicar la diversidad de sustratos presentes en la dieta habitual y optimizar la fermentación colónica³⁹. Sin embargo, la evidencia en reducción de síntomas gastrointestinales como diarrea es muy limitada.

Aporte adecuado de fibra en NE

El aporte adecuado de fibra, compuesta por la fracción fermentable (que puede actuar como prebiótico) y la fracción insoluble de esta, administradas en pacientes con NE favorece un estado de eubiosis porque actúa como sustrato para bacterias comensales, especialmente géneros como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, promoviendo su crecimiento y actividad metabólica. Esta fermentación produce AGCC, fundamentales para la integridad de la barrera intestinal, la modu-

lación inmunológica y la reducción de la inflamación local y sistémica^{41,42}. El aporte de ≥ 20 g/día de fibra con fórmulas de NE en las primeras 24 horas de estancia en UCI, se asocia con disminuciones significativas en la duración de la estancia hospitalaria (MD -5,62; IC 95%, -8,04 a -3,21; $P = 0,0001$) y riesgo de mortalidad (RR 0,18; IC 95%, 0,06-0,57; $P = 0,004$)⁴³.

No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela dado el reducido tamaño muestral de los estudios incluidos y la heterogeneidad en los tipos de fibra utilizados y las poblaciones estudiadas. Las guías ESPEN recomiendan el uso de fórmulas con fibra en pacientes hemodinámicamente estables, evitando su administración en pacientes con riesgo de isquemia intestinal o dismotilidad grave⁴⁴.

Fórmulas enriquecidas con ácidos grasos poliinsaturados omega-3

Fórmulas de NE enriquecidas con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (ω -3 PUFAs), han demostrado mejorar la composición de la microbiota intestinal y aumentar la producción de AGCC⁴⁵.

Su mecanismo principal se ejerce al incorporarse a las membranas celulares, desplazando el ácido araquidónico y reduciendo la síntesis de eicosanoides proinflamatorios^{45,46}. A nivel inmunológico, modulan la función de los linfocitos T y disminuyen la expresión de genes proinflamatorios como la ciclooxigenasa-2, lo que reduce la liberación de citocinas inflamatorias (IL-6, TNF- α) y proteína C reactiva, mejorando el perfil inflamatorio y la recuperación postoperatoria en pacientes quirúrgicos y críticos⁴⁷. Además, mejoran parámetros nutricionales (albúmina, prealbúmina) y reducen la incidencia de complicaciones postoperatorias⁴⁸. A nivel intestinal, los ω -3 PUFAs mejoran la composición de la microbiota, favoreciendo el crecimiento de bacterias beneficiosas (*Barnesiella*, *Lactobacillus*) y la producción de ácidos grasos de cadena corta, lo que fortalece la barrera intestinal y reduce la permeabilidad y el riesgo de translocación bacteriana⁴⁹.

En pacientes con cáncer gastrointestinal y sometidos a cirugía, la NE enriquecida con ω -3 PUFAs ha demostrado mejoría en la recuperación inmunológica, reducción de marcadores inflamatorios

y menor incidencia de complicaciones postoperatorias, como infecciones de herida y sepsis, aunque los efectos sobre el estado nutricional y la estancia hospitalaria son variables^{50,51}.

Nutrición triturada por vía enteral

Por último, fórmulas de NE a base de alimentos habituales triturados podrían impactar positivamente la microbiota intestinal. Se comparó la alimentación triturada por sonda versus fórmula estándar y se observó que, en los pacientes con alimentación triturada, existía una prevalencia significativamente menor de emesis (0% vs 41%, $p = 0,02$), aunque no se observaron diferencias significativas en diversidad microbiana⁵². La literatura es muy limitada y pese a estos potenciales beneficios, la NE con alimentos triturados presenta importantes limitaciones técnicas y de seguridad, lo que restringe su uso a pacientes seleccionados y entornos bien controlados.

La combinación de varias de las estrategias expuestas con anterioridad podría resultar beneficiosa (tabla I). Por ejemplo, la acción de la fibra es sinérgica con los probióticos, ya que proporciona el sustrato necesario para su actividad y supervivencia, y complementa los efectos de los ω -3 PUFAs, que también modulan la microbiota

y potencian la producción de AGCC.

Nutrición parenteral

En los pacientes que reciben nutrición parenteral total (NPT), la ausencia de estimulación luminal del tracto gastrointestinal induce alteraciones estructurales y funcionales profundas en el ecosistema intestinal. La falta de nutrientes intraluminales, la reducción de la motilidad intestinal, la ausencia de fibra fermentable y la atrofia mucosa condicionan cambios significativos en la composición y diversidad de la microbiota intestinal. Estos fenómenos favorecen el sobrecrecimiento bacteriano, la expansión clonal de microorganismos potencialmente patógenos y la pérdida de bacterias comensales productoras de AGCC, elementos clave para el mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial²⁶⁻²⁸. Desde el punto de vista fisiopatológico, la privación enteral prolongada se asocia a una disminución de la secreción de mucinas, una alteración de las uniones estrechas intercelulares y una reducción de la producción local de AGCC, especialmente butirato, principal fuente energética de los colonocitos. Como consecuencia, se incrementa la permeabilidad intestinal y se facilita la translocación bacteriana y de productos derivados de la pared microbiana, como el LPS,

TABLA I. RESUMEN DE LAS POSIBLES ESTRATEGIAS ASOCIADAS QUE NE CON EFECTO BENEFICIOSO SOBRE LA MICROBIOTA INTESTINAL

Estrategia asociada a NE	Mecanismo fisiopatológico sobre microbiota/barrera	Beneficios clínicos potenciales
Probióticos (<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i>)	Modulación de microbiota, ↑ AGCC, ↓ NF-κB, ↑ TLR-2, ↑ mucina, ↑ IgA	↓ diarrea asociada a NE y antibióticos, ↓ infecciones nosocomiales, ↑ tolerancia digestiva
Fórmulas con prebióticos (FOS/ GOS/inulina)	↑ <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i> , ↓ pH luminal	Escasa evidencia
Fibra fermentable (≥20 g/día)	Sustrato para fermentación bacteriana → ↑ AGCC → integridad barrera	↓ diarrea asociada a NE, ↓ estancia hospitalaria, ↓ mortalidad en UCI
PUFA ω -3 en NE	Modulación eicosanoides, ↓ COX-2, ↓ IL-6 y TNF- α , efecto indirecto sobre microbiota	↓ complicaciones infecciosas postquirúrgicas, ↓ inflamación
NE con alimentos triturados	Mayor diversidad de sustratos → microbiota más estable	Escasa evidencia

NE: Nutrición Enteral; AGCC: Ácidos Grasos de Cadena Corta; TLR-2: Toll like receptor 2; IgA: Inmunoglobulina A; FOS: Fructooligosacáridos; GOS: Galactooligosacáridos; PUFA: Ácidos Grasos Poliinsaturados; COX-2: Ciclooxygenasa-2; IL-6: Interleucina 6; TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

hacia la circulación sistémica y portal, como se ha comentado con anterioridad. Este fenómeno contribuye al desarrollo de inflamación crónica de bajo grado, infecciones sistémicas y complicaciones metabólicas, incluyendo la enfermedad hepática asociada a la insuficiencia intestinal (IFALD)^{35,37,53,54}.

En este contexto, el uso de probióticos, prebióticos o simbióticos ha sido propuesto como una estrategia potencial para modular la microbiota intestinal residual, preservar la función de la barrera epitelial y atenuar la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes dependientes de NPT. Dado que la mayor parte de la evidencia clínica en este ámbito procede de la población pediátrica con síndrome de intestino corto (SBS), un modelo paradigmático de disbiosis intestinal asociada a NPT, es relevante describir los hallazgos en esta población. En estos pacientes se ha descrito de forma consistente un predominio de *Proteobacteria*, especialmente *Enterobacteriaceae*, junto con una reducción significativa de *Bacteroidetes* y de bacterias productoras de AGCC, patrón que se asocia a mayor permeabilidad intestinal, riesgo infeccioso e inflamación persistente^{55,56}.

Determinados probióticos pueden ejercer efectos beneficiosos sobre la mucosa intestinal incluso en condiciones de mínima estimulación enteral. Entre estos efectos destacan la inducción de la expresión de proteínas de uniones estrechas, el aumento de la secreción de mucinas, la modulación de receptores tipo Toll y la reducción de la activación de vías proinflamatorias dependientes de NF- κ B. Asimismo, algunos probióticos y prebióticos estimulan la producción de AGCC y favorecen la secreción de péptidos intestino-tróficos como el péptido similar al glucagón tipo 2 (GLP-2), hormona clave en la adaptación intestinal y la regeneración epitelial^{54,56}.

En modelos experimentales, la suplementación con oligofructosa y *Bifidobacterium animalis* se ha asociado a un aumento de los niveles colónicos de GLP-2, una reducción de la permeabilidad intestinal y una disminución de la concentración plasmática de LPS, lo que sugiere una mejora de la función de barrera intestinal^{55,56}. Aunque estos resultados proceden principalmente de estudios preclínicos, proporcionan una base fisiopatológica sólida para explorar su aplicación clínica en pacientes con NPT.

En humanos, la evidencia clínica sigue siendo limitada, pero existen estudios observacionales y ensayos piloto que aportan información relevante. En adultos con insuficiencia intestinal, el estudio más relevante es un análisis retrospectivo de 282 pacientes dependientes de NPT durante al menos dos semanas, observando que los pacientes que recibían probióticos presentaban una menor prevalencia de IFALD en comparación con los no tratados (35,9% vs. 54,4%; $p = 0,005$)⁵⁴. Estos hallazgos sugieren un posible efecto hepatoprotector mediado por la reducción de la translocación de endotoxinas bacterianas hacia la circulación portal, aunque el diseño observacional impide establecer relaciones causales.

Como se ha referido con anterioridad, la mayor parte de estudios han sido realizados en población pediátrica con SBS, varios estudios clínicos han evaluado el impacto de probióticos específicos. Los probióticos con mayor eficacia demostrada en esta población pertenecen principalmente a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, estos compuestos reducen el pH luminal e inhiben el crecimiento de patógenos⁵⁷. En concreto, *Lactobacillus rhamnosus* GG produce proteínas solubles que favorecen el crecimiento de las células epiteliales intestinales y previenen la apoptosis inducida por citocinas⁵⁸.

Otros estudios clínicos en humanos han explorado el uso de probióticos como coadyuvantes durante la transición de la NPT a la NE, observando mejoras en la tolerancia digestiva, una menor incidencia de infecciones y una recuperación más rápida de la función intestinal, aunque los resultados son heterogéneos y no siempre reproducibles^{54,59,60}.

No obstante, el perfil de seguridad constituye un aspecto crítico en este contexto. La NPT se asocia intrínsecamente a un mayor riesgo de bacteriemia relacionada con el catéter venoso central (CVC), se han descrito casos de fungemia por *Saccharomyces boulardii* en pacientes portadores de catéter venoso central (CVC), probablemente por contaminación del catéter durante la manipulación de las cápsulas probióticas en proximidad al acceso vascular. Se han notificado bacteriemias por *Lactobacillus spp.* en pacientes inmunodeprimidos, aunque su incidencia global es baja⁶¹⁻⁶³. Aunque estos eventos son infrecuentes y proceden

mayoritariamente de series clínicas y notificaciones de farmacovigilancia, subrayan la necesidad de extremar la precaución en pacientes con inmunosupresión, sepsis activa o accesos venos centrales de larga duración.

En conjunto, la evidencia disponible sugiere que los probióticos podrían desempeñar un papel modulador beneficioso en pacientes con insuficiencia intestinal y dependencia de NPT, especialmente durante fases de transición hacia la reintroducción progresiva de la vía enteral. Sin embargo, la evidencia clínica en pacientes con NPT exclusiva sigue siendo escasa, heterogénea y basada en estudios de baja potencia. En consecuencia, las guías clínicas actuales no recomiendan el uso rutinario de probióticos durante la nutrición parenteral total, reservando su empleo para contextos de investigación o situaciones clínicas muy seleccionadas, siempre tras una evaluación individualizada del balance riesgo-beneficio.

>>CONCLUSIONES

La microbiota intestinal debe considerarse un componente funcional clave en la fisiopatología de múltiples procesos metabólicos, inmunológicos y sistémicos. La evidencia actual confirma su papel como modulador activo de la integridad de la barrera intestinal, la inflamación y la señalización endocrino-metabólica, lo que la convierte en una diana de interés en el ámbito de la nutrición clínica.

El tratamiento médico nutricional influye de forma directa sobre la composición y función de la microbiota. La NE, especialmente cuando incluye fibra fermentable y componentes bioactivos, contribuye a mantener la eubiosis relativa y la producción de metabolitos beneficiosos como AGCC. Diversas estrategias coadyuvantes —probióticos, prebióticos, fibra y fórmulas enriquecidas con omega-3— muestran mecanismos

fisiopatológicos plausibles y señales de beneficio clínico, particularmente en tolerancia digestiva y complicaciones infecciosas; sin embargo, la heterogeneidad de cepas, dosis, poblaciones y desenlaces limita la solidez de las recomendaciones generales.

En contraste, la NPT se asocia a cambios disbióticos profundos derivados de la deprivación luminal, con impacto en la barrera intestinal y el eje intestino-hígado. Aunque los probióticos podrían desempeñar un papel modulador en pacientes con insuficiencia intestinal y durante la transición a NE, la evidencia clínica es aún insuficiente y obliga a una evaluación individualizada del riesgo-beneficio, especialmente en pacientes inmunodeprimidos o portadores de accesos venos centrales.

En conjunto, la integración de estrategias de tratamiento médico nutricional orientadas a preservar o restaurar la microbiota representa una línea de desarrollo relevante. Son necesarios ensayos clínicos controlados, con adecuada potencia estadística y estandarización de intervenciones, para definir con precisión su papel terapéutico y su implementación segura en la práctica clínica.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Declaración sobre el uso de Inteligencia Artificial

Durante la preparación de este trabajo, los autores han utilizado herramientas basadas en inteligencia artificial exclusivamente para la revisión ortográfica y corrección de estilo formal. Tras utilizar estas herramientas, los autores revisaron y editaron el contenido según fue necesario y asumen la total responsabilidad del contenido de la publicación.

>>BIBLIOGRAFÍA

1. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, *et al.* Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Apr 23;7(1):135. doi:10.1038/s41392-022-00974-4
2. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med.* 2018 Apr 1;24(4):392-400. doi:10.1038/nm.4517
3. Proctor LM, Creasy HH, Fettweis JM, Lloyd-Price J, Mahurkar A, Zhou W, *et al.* The Integrative Human Microbiome Project. *Nature.* 2019 May;569(7758):641-8. doi:10.1038/s41586-019-1238-8

4. Reyman M, van Houten MA, Watson RL, Chu MLJN, Arp K, de Waal WJ, *et al.* Effects of early-life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial. *Nat Commun.* 2022 Feb 16;13(1):893. doi:10.1038/s41467-022-28525-z
5. Yatsunenken T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, *et al.* Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012 Jun;486(7402):222-7. doi:10.1038/nature11053
6. Cani PD. Microbiota and metabolites in metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Feb;15(2):69-70. doi:10.1038/s41574-018-0143-9
7. Liu BN, Liu XT, Liang ZH, Wang JH. Gut microbiota in obesity. *World J Gastroenterol.* 2021 Jul 7;27(25):3837-50. doi:10.3748/wjg.v27.i25.3837 PubMed PMID: 34321848; PubMed Central PMCID: PMC8291023.
8. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell.* 2016 Jun 2;165(6):1332-45. doi:10.1016/j.cell.2016.05.041
9. Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 24;23(19):11245. doi:10.3390/ijms231911245 PubMed PMID: 36232548; PubMed Central PMCID: PMC9570195.
10. Schächtle MA, Rosshart SP. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Health and Disease and Its Implications for Translational Research. *Front Cell Neurosci.* 2021 Jul 15;15. doi:10.3389/fncel.2021.698172
11. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012 Oct;13(10):701-12. doi:10.1038/nrn3346 PubMed PMID: 22968153.
12. Singh R, Zogg H, Wei L, Bartlett A, Ghoshal UC, Rajender S, *et al.* Gut Microbial Dysbiosis in the Pathogenesis of Gastrointestinal Dysmotility and Metabolic Disorders. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021 Jan 30;27(1):19–34. doi:10.5056/jnm20149
13. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* 2020 Feb;115(2):165. doi:10.14309/ajg.0000000000000501
14. Castaner O, Goday A, Park YM, Lee SH, Magkos F, Shioh SATE, *et al.* The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:4095789. doi:10.1155/2018/4095789 PubMed PMID: 29849617; PubMed Central PMCID: PMC5933040.
15. Tang WHW, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res.* 2017 Mar 31;120(7):1183-96. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309715 PubMed PMID: 28360349; PubMed Central PMCID: PMC5390330.
16. Magge S, Lembo A. Low-FODMAP Diet for Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol.* 2012 Nov;8(11):739-45. PubMed PMID: 24672410; PubMed Central PMCID: PMC3966170.
17. Siljander H, Honkanen J, Knip M. Microbiome and type 1 diabetes. *EBioMedicine.* 2019 Aug;46:512-21. doi:10.1016/j.ebiom.2019.06.031 PubMed PMID: 31257149; PubMed Central PMCID: PMC6710855.
18. Deli CK, Fatouros IG, Poullos A, Liakou CA, Draganidis D, Papanikolaou K, *et al.* Gut Microbiota in the Progression of Type 2 Diabetes and the Potential Role of Exercise: A Critical Review. *Life.* 2024 Aug 15;14(8). doi:10.3390/life14081016
19. Slouha E, Rezazadah A, Farahbod K, Gerts A, Clunes LA, Kollias TF. Type-2 Diabetes Mellitus and the Gut Microbiota: Systematic Review. *Cureus.* 2023 Nov;15(11):e49740. doi:10.7759/cureus.49740 PubMed PMID: 38161953; PubMed Central PMCID: PMC10757596.
20. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, *et al.* A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012 Oct;490(7418):55-60. doi:10.1038/nature11450
21. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, *et al.* Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *eBioMedicine.* 2020 Jan 1;51. doi:10.1016/j.ebiom.2019.11.051 PubMed PMID: 31901868.
22. Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 May;15(5):261-73. doi:10.1038/s41574-019-0156-z
23. Koliada A, Syzenko G, Moseiko V, Budovska L, Puchkov K, Perederiy V, *et al.* Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiol.* 2017 May 22;17(1):120. doi:10.1186/s12866-017-1027-1 PubMed PMID: 28532414; PubMed Central PMCID: PMC5440985.
24. McClave SA, Omer E. Clinical nutrition for the gastroenterologist: the physiologic rationale for providing early nutritional therapy to the hospitalized patient. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020 Mar;36(2):118-21. doi:10.1097/MOG.0000000000000618 PubMed PMID: 31990710.
25. Whelan K, Judd PA, Tuohy KM, Gibson GR, Preedy VR, Taylor MA. Fecal microbiota in patients receiving enteral feeding are highly variable and may be altered in those who develop diarrhea. *Am J Clin Nutr.* 2009 Jan;89(1):240-7. doi:10.3945/ajcn.2008.26219 PubMed PMID: 19056551.
26. Jatkovska A, Gkikas K, Nichols B, Short B, Rizou VK, Kapranos P, *et al.* Dose-dependent effects of enteral nutrition on the faecal microbiota and short chain fatty acids. *Clin Nutr.* 2024 May;43(5):1200-7. doi:10.1016/j.clnu.2024.04.010
27. Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile Infection. *N Engl J Med.* 2015. doi:10.1056/NEJMra1403772
28. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D, *et al.* Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Dec 19;2017(12):CD006095. doi:10.1002/14651858.CD006095.pub4 PubMed PMID: 29257353; PubMed Central PMCID: PMC6486212.

29. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, *et al.* The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Aug;11(8):506-14. doi:10.1038/nrgastro.2014.66
30. Al-Sadi R, Nighot P, Nighot M, Haque M, Rawat M, Ma TY. *Lactobacillus acidophilus* Induces a Strain-specific and Toll-Like Receptor 2-Dependent Enhancement of Intestinal Epithelial Tight Junction Barrier and Protection Against Intestinal Inflammation. *Am J Pathol.* 2021 May;191(5):872-84. doi:10.1016/j.ajpath.2021.02.003 PubMed PMID: 33607043; PubMed Central PMCID: PMC8110190.
31. Haque M, Kaminsky L, Abdulqadir R, Engers J, Kovtunov E, Rawat M, *et al.* *Lactobacillus acidophilus* inhibits the TNF- α -induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability via a TLR-2 and PI3K-dependent inhibition of NF- κ B activation. *Front Immunol.* 2024;15:1348010. doi:10.3389/fimmu.2024.1348010 PubMed PMID: 39081324; PubMed Central PMCID: PMC11286488.
32. Paveljšek D, Ivičak-Kocjan K, Treven P, Benčina M, Jerala R, Rogelj I. Distinctive probiotic features share common TLR2-dependent signalling in intestinal epithelial cells. *Cell Microbiol.* 2021 Jan;23(1):e13264. doi:10.1111/cmi.13264 PubMed PMID: 32945079; PubMed Central PMCID: PMC7757178.
33. Orlando A, Maqoud F, Mallardi D, Drago S, Malerba E, Chimienti G, *et al.* *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Lactobacillus paracasei* IMPC2.1 Mitigate LPS-Induced Epithelial Barrier Dysfunction: A Focus on Autophagy Regulation. *Int J Mol Sci.* 2025 Nov 18;26(22):11148. doi:10.3390/ijms262211148 PubMed PMID: 41303631; PubMed Central PMCID: PMC12652688.
34. Mercado-Monroy J, Falfán-Cortés RN, Muñoz-Pérez VM, Gómez-Aldapa CA, Castro-Rosas J. Probiotics as modulators of intestinal barrier integrity and immune homeostasis: a comprehensive review. *J Sci Food Agric.* 2025 Sep 12. doi:10.1002/jsfa.70168 PubMed PMID: 40937527.
35. Almeida GM de, Egea MB. Probiotics: A Little Help for Enteral Nutritional Therapy in Critically Ill Adults. *Int J Mol Sci.* 2025 Aug 30;26(17):8458. doi:10.3390/ijms26178458 PubMed PMID: 40943377; PubMed Central PMCID: PMC12429282.
36. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, *et al.* Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008 Feb 23;371(9613):651-9. doi:10.1016/S0140-6736(08)60207-X PubMed PMID: 18279948.
37. Bischoff SC, Austin P, Boeykens K, Chourdakis M, Cuerda C, Jonkers-Schuitema C, *et al.* ESPEN guideline on home enteral nutrition. *Clin Nutr.* 2020 Jan;39(1):5-22. doi:10.1016/j.clnu.2019.04.022
38. Slavin J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients.* 2013 Apr 22;5(4):1417-35. doi:10.3390/nu5041417
39. Whelan K. Mechanisms and effectiveness of prebiotics in modifying the gastrointestinal microbiota for the management of digestive disorders. *Proc Nutr Soc.* 2013 Aug;72(3):288-98. doi:10.1017/S0029665113001262
40. Elia M, Engfer MB, Green CJ, Silk DBA. Systematic review and meta-analysis: the clinical and physiological effects of fibre-containing enteral formulae. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jan 15;27(2):120-45. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03544.x PubMed PMID: 17922802.
41. Cai Y, Folkerts J, Folkerts G, Maurer M, Braber S. Microbiota-dependent and -independent effects of dietary fibre on human health. *Br J Pharmacol.* 2020 Mar;177(6):1363-81. doi:10.1111/bph.14871 PubMed PMID: 31663129; PubMed Central PMCID: PMC7056464.
42. McClave SA, Omer E, Eisa M, Klosterbauer A, Lowen CC, Martindale RG. The importance of providing dietary fiber in medical and surgical critical care. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2024 Jun;39(3):546-56. doi:10.1002/ncp.11092 PubMed PMID: 37947011.
43. Liu T, Wang C, Wang YY, Wang LL, Ojo O, Feng QQ, *et al.* Effect of dietary fiber on gut barrier function, gut microbiota, short-chain fatty acids, inflammation, and clinical outcomes in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2022 Jul;46(5):997-1010. doi:10.1002/jpen.2319 PubMed PMID: 34951702.
44. Bischoff SC, Austin P, Boeykens K, Chourdakis M, Cuerda C, Jonkers-Schuitema C, *et al.* guía Práctica EsPEN: nutrición enteral domiciliaria. *Nutr Hosp.*
45. Martindale R, Mundi MS, Waitzberg D, De Waele E, Scarcella M, Umbrello M, *et al.* Integrating downstream mediators of Omega-3 fatty acids into enteral nutrition for improved patient care: An expert panel consensus. *Clin Nutr.* 2026 Jan;56:106529. doi:10.1016/j.clnu.2025.11.014 PubMed PMID: 41406625.
46. Calder PC. Mechanisms of Action of (n-3) Fatty Acids1,2. *J Nutr.* 2012 Mar 1;142(3):592S-599S. doi:10.3945/jn.111.155259
47. Singer P, Calder PC. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2023 Mar 1;26(2):129-37. doi:10.1097/MCO.0000000000000896 PubMed PMID: 36892961.
48. Yang J, Zhang X, Li K, Zhou Y, Hu Y, Chen X, *et al.* Effects of EN combined with PN enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids on immune related indicators and early rehabilitation of patients with gastric cancer: A randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2022 Jun;41(6):1163-70. doi:10.1016/j.clnu.2022.03.018 PubMed PMID: 35500316.
49. Tao F, Xing X, Wu J, Jiang R. Enteral nutrition modulation with n-3 PUFAs directs microbiome and lipid metabolism in mice. *PloS One.* 2021;16(3):e0248482. doi:10.1371/journal.pone.0248482 PubMed PMID: 33764993; PubMed Central PMCID: PMC7993877.

50. Yang J, Zhang X, Li K, Zhou Y, Hu Y, Chen X, *et al.* Effects of EN combined with PN enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids on immune related indicators and early rehabilitation of patients with gastric cancer: A randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2022 Jun;41(6):1163-70. doi:10.1016/j.clnu.2022.03.018 PubMed PMID: 35500316.
51. van der Meij BS, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Langius JA, Brouwer IA, van Leeuwen PA. n-3 PUFAs in cancer, surgery, and critical care: a systematic review on clinical effects, incorporation, and washout of oral or enteral compared with parenteral supplementation¹²³. *Am J Clin Nutr.* 2011 Oct 1;94(5):1248-65. doi:10.3945/ajcn.110.007377
52. Ferrer MF, Retuerto M, Thavamani A, San Valentin EM, Sferra TJ, Ghannoum M, *et al.* Clinical and Gut Microbiome Characteristics of Medically Complex Patients Receiving Blenderized Tube Feeds vs. Standard Enteral Feeds. *Nutrients.* 2025 Jun 17;17(12):2018. doi:10.3390/nu17122018 PubMed PMID: 40573129; PubMed Central PMCID: PMC12196097.
53. O'Keefe SJD. Nutrition and colonic health: the critical role of the microbiota. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008 Jan;24(1):51-8. doi:10.1097/MOG.0b013e3282f323f3 PubMed PMID: 18043233.
54. Alomari M, Nusairat L, Al Momani L, Chadalavada P, Covut F, Olayan M, *et al.* Effects of Probiotics on Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Adult Patients Receiving Prolonged Parenteral Support: A Tertiary Care Center Experience. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2020 Jun;35(3):454-63. doi:10.1002/ncp.10437 PubMed PMID: 31721285.
55. Whelan K, Myers CE. Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials¹²³. *Am J Clin Nutr.* 2010 Mar 1;91(3):687-703. doi:10.3945/ajcn.2009.28759
56. Piper HG, Fan D, Coughlin LA, Ho EX, McDaniel MM, Channabasappa N, *et al.* Severe Gut Microbiota Dysbiosis Is Associated With Poor Growth in Patients With Short Bowel Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017 Sep;41(7):1202-12. doi:10.1177/0148607116658762 PubMed PMID: 27406942.
57. Caporilli C, Giannì G, Grassi F, Esposito S. An Overview of Short-Bowel Syndrome in Pediatric Patients: Focus on Clinical Management and Prevention of Complications. *Nutrients.* 2023 May 17;15(10):2341. doi:10.3390/nu15102341 PubMed PMID: 37242224; PubMed Central PMCID: PMC10221592.
58. Engstrand Lilja H, Wefer H, Nyström N, Finkel Y, Engstrand L. Intestinal dysbiosis in children with short bowel syndrome is associated with impaired outcome. *Microbiome.* 2015;3:18. doi:10.1186/s40168-015-0084-7 PubMed PMID: 25941569; PubMed Central PMCID: PMC4418071.
59. Goulet O, Joly F. Intestinal microbiota in short bowel syndrome. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2010 Sep 1;The intestinal microbiota: Equilibrium and disorders³⁴:S37-43. doi:10.1016/S0399-8320(10)70019-1
60. Sentongo TA, Cohran V, Korff S, Sullivan C, Iyer K, Zheng X. Intestinal Permeability and Effects of Lactobacillus rhamnosus Therapy in Children With Short Bowel Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(1):41-7. doi:10.1097/01.mpg.0000304452.92175.f5
61. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, *et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2009 Aug;28(4):387-400. doi:10.1016/j.clnu.2009.04.024 PubMed PMID: 19505748.
62. Bafeta A, Koh M, Riveros C, Ravaud P. Harms Reporting in Randomized Controlled Trials of Interventions Aimed at Modifying Microbiota: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2018 Aug 21;169(4):240-7. doi:10.7326/M18-0343 PubMed PMID: 30014150.
63. Lherm T, Monet C, Nougère B, Soulier M, Larbi D, Le Gall C, *et al.* Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2002 Jun 1;28(6):797-801. doi:10.1007/s00134-002-1267-9