



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Programa de Doctorado Actividad Física Terapéutica

Eficacia de una maltodextrina resistente a la  
digestión sobre el tiempo de tránsito colónico en  
sujetos sanos.

Autora:

Dña. M<sup>a</sup> Salud Abellán Ruiz

Directores:

Dr. D. F. Javier López Román.

Dra. Dña. M<sup>a</sup> Dolores Barnuevo Espinosa.

Murcia, 19 mayo de 2017





**UCAM**  
UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Programa de Doctorado Actividad Física Terapéutica

Eficacia de una maltodextrina resistente a la  
digestión sobre el tiempo de tránsito colónico en  
sujetos sanos.

Autora:

Dña. M<sup>a</sup> Salud Abellán Ruiz

Directores:

Dr. D. F. Javier López Román.

Dra. Dña. M<sup>a</sup> Dolores Barnuevo Espinosa.

Murcia, 19 mayo de 2017





**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

**AUTORIZACIÓN DE LO/S DIRECTOR/ES DE LA TESIS**

**PARA SU PRESENTACIÓN**

El Dr. D. F. Javier López Román y la Dra. Dña. María Dolores Barnuevo Espinosa como Directores de la Tesis Doctoral titulada “Eficacia de una maltodextrina resistente a la digestión sobre el tiempo de tránsito colónico en sujetos sanos” realizada por Dña. M<sup>a</sup> Salud Abellán Ruiz en el Departamento de Ciencias de la Salud, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 6 de marzo de 2017



## RESUMEN

**Objetivo.** El aumento del conocimiento sobre la importancia de la fibra dietética ha provocado un mayor interés sobre los componentes de fibra "funcional" como la maltodextrina resistente a la digestión (MRD). Por tanto, se realizó un estudio aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego para evaluar los efectos de la MRD en el tiempo de tránsito colónico (TTC), la frecuencia defecatoria, el volumen de las heces, la consistencia de las heces y las variables clínicas de funcionalidad intestinal (Roma III).

**Material y método.** Se evaluaron a 66 voluntarios adultos sanos (32 hombres y 34 mujeres) sin un hábito deposicional diario. Se llevó a cabo un período control de 7 días, previo al período de intervención de 21 días con ingesta de MRD o placebo. Se determinó el TTC y el TTC segmentario (TTCS) mediante la realización de una radiografía abdominal al final de cada período, tras la toma de marcadores radiopacos. En ambas fases, se evaluó la frecuencia defecatoria, el volumen de las heces, la consistencia y las variables clínicas de funcionalidad intestinal (Roma III). La comparación intragrupo de cada variable se evaluó mediante la prueba t-Student para muestras pareadas, el test de Bonferroni y la prueba Chi cuadrado. Se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) para las comparaciones con el factor tiempo y ANOVA para medidas repetidas, para la interacción del tiempo por tratamiento.

**Resultados.** Para la variable TTC se evaluaron a 57 pacientes (placebo, n = 28, MRD, n = 29). En el grupo MRD, el TTC total, TTCS izquierdo y rectosigmoidal disminuyeron significativamente con respecto al valor inicial (p <0,01; -13,3, -4,7, -8,7 h, respectivamente). Se observaron diferencias significativas al analizar el tiempo por tratamiento en el grupo MRD para el volumen de heces (p = 0,014), aumentando un 56% en comparación con el estado inicial (p <0,01), mientras que permaneció sin cambios en el grupo placebo. La consistencia de las heces mejoró sólo en el grupo MRD (p <0,01). No se produjeron acontecimientos adversos relacionados con los productos de investigación.

**Conclusiones.** Los resultados muestran que MRD mejoró el TTC, volumen de heces, la consistencia de heces y algunas variables de funcionalidad intestinal en sujetos sanos.

**Palabras clave.** Tiempo de tránsito colónico. Maltodextrina resistente. Fibra dietética soluble. Volumen de heces. Funcionalidad intestinal.



## ABSTRACT

**Purpose.** Increased awareness of the importance of dietary fibre has led to increased interest in “functional” fibre components like digestion-resistant maltodextrin (RMD). This randomized, placebo-controlled, double-blind study assessed the effects of RMD in the colonic transit time (CTT), defecation frequency, stool volume, stool consistency and intestinal function endpoint (Rome III).

**Methods.** Sixty-six healthy adult volunteers (32 men) who did not have a daily defecation habit had a 7-day run-in period before the 21-day intervention period with RMD or placebo. CTT and segmental CTT (SCTT) were assessed by a single abdominal X-ray film taken at the end of both periods after radiopaque marker ingestion. Defecation characteristics and intestinal functions were also assessed, which were self-reported by patients. Intragroup comparisons were evaluated by Student’s paired t test, Bonferroni test and Chi-square test, while time comparisons by analysis of variance (ANOVA) and time-by-treatment interaction by repeated-measures ANOVA.

**Results.** Fifty-seven subjects were assessed for CTT (placebo, n = 28; RMD, n = 29). In the RMD group, the total CTT, left SCTT and rectosigmoidal SCTT decreased significantly compared to baseline ( $p < 0.01$  each; -13.3, -4.7, -8.7 h, respectively). Significant differences between groups were observed in total CTT and left SCTT. Significant time-by-treatment interaction was observed in the RMD group for stool volume ( $p = 0.014$ ), increasing 56 % compared to baseline ( $p < 0.01$ ), while remained unchanged in the placebo group. Stool consistency was improved only in the RMD group ( $p < 0.01$ ). No adverse effects related to study products were observed.

**Conclusions.** The results show that RMD improved CTT, stool volume, stool consistency and some intestinal functions in a healthy population.

**Keywords.** Colonic transit time. Resistant maltodextrin. Soluble dietary fibre. Stool volume. Intestinal function.



## AGRADECIMIENTOS

Los años de preparación y redacción de la tesis doctoral suponen sin duda un periodo difícil, en el que se experimentan sentimientos encontrados, desde la ilusión y la motivación hasta la fatiga y la apatía. Tanto en los buenos como en los malos momentos he contado con la compañía y el apoyo de numerosas personas sin las que, en conjunto, no habría conseguido culminar este proyecto.

En primer lugar, es mi deseo destacar entre estos agradecimientos la figura de mis directores de tesis, el Dr. F. Javier López y la Dra. M<sup>a</sup> Dolores Barnuevo, con los que he podido contar siempre que los he necesitado y a cuyos conocimientos, experiencia y dedicación debo las mejores ideas que puedan aparecer en esta tesis. Al Dr. Antonio Luque por su eficacia en las correcciones y sus sugerentes apreciaciones, que de forma desinteresada han sido imprescindibles sin duda, para conseguir presentar hoy este trabajo.

En segundo lugar, esta tesis le debe mucho a las discusiones, las puestas en común, los debates, las anécdotas y las convivencias con mis compañeros de la Cátedra de Fisiología, y por sus valiosos consejos e inestimable ayuda en la realización del estudio, entre los que me gustaría destacar, a parte de los ya mencionados, los nombres de Carlos Contreras, Miriam Aldeguer, Antonio Martínez, Isabel Guillén y Fulgencio Soto. Destacar a mi querida y Dra. Francisca Sánchez Ayllón, por, entre muchas cualidades, su profesionalidad, superación, cariño, apoyo, amistad, por creer en mí y por ser un ejemplo a seguir.

No puedo cerrar el capítulo de los agradecimientos a las personas que componen mi Departamento de adscripción sin referirme a lo que, para mí, ha sido mucho más que una Directora, y reiterándome, a mi querida Lola, cuyo soporte laboral y humano no olvidaré nunca, sin duda, uno de los mejores regalos que me dejan mis años de doctorado, gracias de todo corazón.

Las páginas que presento en esta tesis han sido la causa de mucho tiempo robado a amigos y familiares, a quienes pido perdón por mi ausencia y agradezco su paciencia, interés y cariño. Una persona, no está completa sin su familia y amigos. Y en este punto sí que puedo considerarme la persona más afortunada del planeta. Por ello, a mis incondicionales amigas M<sup>a</sup> José y Rocío, que no solo conocen con detalle la tesis que hoy se presenta, sino que, por buscar momentos para vernos y por la ciencia, sobre todo, han sido voluntarias de numerosos estudios llevados a cabo. Tengo mucho que agradecer a mis insuperables padres, hermana y abuelas, a quienes he tenido muy presentes en todos y cada uno de mis pasos, sin vuestro apoyo incondicional y sacrificio no sería ahora la persona que soy. Pues aún recuerdo a mi padre sentado a la mesa junto a mí, mis deberes y aquellas naranjas que había que sumar o restar junto con su paciencia infinita después de mi inseparable frase ``no entiendo''. Aún más reciente, el recuerdo de los días previos a mi boda, mis padres y hermana rellenando bolsas de arroz o mi padre haciéndonos el favor de acompañarme a elegir el viaje de novios, dos días antes de la boda ... Ojalá pueda dedicaros muchos logros más. ¡Os quiero!

A ti Gabriel, mi gran descubrimiento, mi ejemplo a seguir, mi ejemplo perfecto. Gracias por balancear mi mundo, llenarme de motivaciones, creer en mí y ser el mejor compañero de viajes, de vivencias, de alegrías, penas y, en definitiva, el mejor compañero de vida. Te adoro.

“Esta parte de mi vida, esta pequeña parte de mi vida, se llama  
felicidad ”

En busca de la felicidad (2006).



## ÍNDICE DE CONTENIDOS

---





## ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE FIGURAS.....	24
SIGLAS Y ABREVIATURAS.....	29
<b>1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....</b>	<b>33</b>
1.1. Estreñimiento.....	33
1.1.1 Definición de estreñimiento.....	33
1.1.2 Etiología y fisiopatología del estreñimiento.....	34
1.1.2.1 Estreñimiento primario, idiopático o funcional.....	34
1.1.2.2 Estreñimiento secundario.....	37
1.1.3 Epidemiología e impacto socioeconómico.....	38
1.1.4 Factores de riesgo.....	39
1.1.5 Diagnóstico y sintomatología.....	40
1.1.5.1 Recursos diagnósticos.....	41
1.1.5.2 Evaluación diagnóstica.....	45
1.1.6 Tratamiento.....	49
1.1.6.1 Tratamiento farmacológico.....	49
1.1.6.2 Tratamiento no farmacológico.....	54
1.2 Fibra dietética.....	59
1.2.1 Conceptos de fibra dietética.....	59
1.2.2 Recomendación de la ingesta diaria de fibra dietética.....	63
1.2.3 Componentes de la fibra dietética.....	66
1.2.4 Clasificación de la fibra dietética.....	72
1.2.4.1 Clasificación de la fibra dietética según su solubilidad.....	76
1.2.4.2 Clasificación de la fibra según su fermentabilidad.....	77
1.2.5 Propiedades físico-químicas de la fibra dietética.....	80
1.2.6 Efectos beneficiosos de la fibra dietética.....	83
1.2.6.1 Factor de riesgo cardiovascular.....	84
1.2.6.2 Control del apetito y obesidad.....	85
1.2.6.3 Diabetes mellitus e hiperglucemia.....	87

1.2.6.4	Microbiota .....	88
1.2.6.5	Fibra y función gastrointestinal .....	90
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>97</b>
2.1	Objetivo principal.....	97
2.2	Objetivos secundarios.....	97
<b>3.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODO. ....</b>	<b>101</b>
3.1	Tipo de estudio y diseño. ....	101
3.2	Población objeto de la investigación clínica. ....	101
3.2.1	Criterios de inclusión.....	101
3.2.2	Criterios de exclusión .....	102
3.3	Tratamientos administrados.....	103
3.3.1	Composición de los productos intervinientes en el estudio. ....	103
3.3.2	Modo de uso de los tratamientos.....	104
3.3.3	Grupos de tratamientos previos y concomitantes. ....	105
3.3.4	Procedimientos para monitorizar el cumplimiento terapéutico del sujeto. ....	105
3.3.5	Método de asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento. ....	106
3.3.6	Cegamiento. ....	106
3.4	Variables a estudio.....	107
3.4.1	Variable principal de eficacia. ....	107
3.4.1.1	Tiempo de tránsito colónico total.....	107
3.4.2	Variables secundarias de eficacia y seguridad.....	109
3.4.2.1	Tiempo de tránsito colónico segmentario (colon derecho, colon izquierdo y colon rectosigmoide). ....	109
3.4.2.2	Frecuencia defecatoria. ....	110
3.4.2.3	Consistencia de las heces.....	110
3.4.2.4	Volumen de las heces.....	110
3.4.2.5	Variable clínica de funcionalidad intestinal. ....	111
3.4.2.6	Determinación de la ingesta de fibra dietética.....	111
3.4.2.7	Registro de acontecimientos adversos. ....	111

3.4.2.8	Monitorización de hígado y riñón .....	112
3.5	Desarrollo del estudio.....	113
3.5.1	Fase de selección (Visita de selección).....	113
3.5.2	Fase Experimental .....	114
3.6	Aseguramiento de la calidad de datos.....	117
3.7	Análisis estadístico.....	117
3.7.1	Pruebas estadísticas. ....	117
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>121</b>
4.1	Iniciación de la investigación clínica y fecha de finalización.....	121
4.2	Diagrama de flujo.....	121
4.3	Demografía de los sujetos. ....	122
4.4	Dieta monitorizada en cada fase del estudio. ....	126
4.5	Cumplimiento del protocolo del estudio en la fase experimental. ....	127
4.6	Análisis de las variables a estudio. ....	127
4.6.1	Análisis de eficacia.....	127
4.6.1.1	Variable de eficacia principal: tiempo de tránsito colónico. ....	128
4.6.2	Variables secundarias de eficacia.....	130
4.6.2.1	Variable secundaria de eficacia: tiempo de tránsito colónico segmentario.....	130
4.6.2.2	Variable secundaria de eficacia: frecuencia de defecación. ....	137
4.6.2.3	Variable secundaria de eficacia: consistencia de heces (escala de Bristol). ....	139
4.6.2.4	Variable secundaria de eficacia: Volumen de las heces.....	141
4.6.2.5	Variable secundaria de eficacia: Variables clínicas de funcionalidad intestinal (criterios Roma III).....	143
4.6.3	Variables secundarias de seguridad. ....	155
4.6.3.1	Registro de acontecimientos adversos .....	155
4.6.3.2	Monitorización del hígado y riñón.....	156
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>161</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>175</b>

<b>7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>179</b>
ANEXO 1. Tarjeta de referencia de ingesta de los productos intervinientes en el estudio.....	203
ANEXO 2. Hoja de recogida de acontecimientos adversos .....	204
ANEXO 3: Hoja de información al paciente.....	205
ANEXO 4: Consentimiento informado.....	212

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Clasificación del estreñimiento (primario, idiopático o funcional) .....	35
<b>Tabla 2.</b> Anomalías de la fisiología del colon, recto y/ o ano.....	36
<b>Tabla 3.</b> Causas asociadas al estreñimiento secundario .....	37
<b>Tabla 4.</b> Factores de riesgo asociados al estreñimiento .....	40
<b>Tabla 5.</b> Criterios de Roma I, Roma II y Roma III.....	43
<b>Tabla 6.</b> Tratamiento farmacológico del estreñimiento .....	53
<b>Tabla 7.</b> Constituyentes indigestibles de alimentos .....	64
<b>Tabla 8.</b> Clasificación de los componentes de la fibra dietética.....	74
<b>Tabla 9.</b> Clasificación de los hidratos de carbono por la FAO/WHO modificada por la EFSA .....	75
<b>Tabla 10.</b> Clasificación de la fibra según el grado de fermentación.....	79
<b>Tabla 11.</b> Esquema de propiedades físico-químicas de la fibra alimentaria.....	80
<b>Tabla 12.</b> Descripción cuantitativa y cualitativa del producto objeto de investigación. ....	104
<b>Tabla 13.</b> Cronograma de las visitas señaladas.....	116
<b>Tabla 14.</b> Distribución de los sujetos según el sexo y el tipo de producto consumido .....	123
<b>Tabla 15.</b> Estadístico descriptivo (media y desviación estándar) de la edad (años) de los sujetos al comienzo del estudio en cada grupo .....	123
<b>Tabla 16.</b> Distribución de los sujetos fumadores y no fumadores de acuerdo con el tipo de producto consumido .....	124
<b>Tabla 17.</b> Estadístico descriptivo (media y desviación estándar) de las variables antropométricas peso (Kg), altura (m), índice de masa corporal (IMC Kg/m <sup>2</sup> ) de los sujetos al comienzo del estudio.....	125

<b>Tabla 18.</b> Estadística descriptiva (media y desviación estándar) de las variables nutricionales: proteínas (g/kg), proteínas (%), lípidos (g), lípidos (%), hidratos de carbono (g), hidratos de carbono (%), energía (Kcal) y fibra (g) de los sujetos al comienzo del estudio .....	126
<b>Tabla 19.</b> Estadística descriptiva (media y desviación estándar) de la variable tiempo de tránsito colónico (h) en cada instante y en cada grupo de estudio ....	129
<b>Tabla 20.</b> Estadístico descriptivo (media y desviación estándar) de la variable tiempo de tránsito colónico segmentario (colon derecho) (h), en cada instante y en cada grupo de estudio .....	131
<b>Tabla 21.</b> Estadístico descriptivo (media y desviación estándar) de la variable tiempo de tránsito colónico segmentario (colon izquierdo) (h), en cada instante y en cada grupo de estudio .....	133
<b>Tabla 22.</b> Estadístico descriptivo (media y desviación estándar) de la variable tiempo de tránsito colónico segmentario (colon rectosigmoide) (h), en cada instante y en cada grupo de estudio.....	135
<b>Tabla 23.</b> Tiempo de tránsito colónico total y segmentario (h) en cada instante y en cada grupo de estudio .....	136
<b>Tabla 24.</b> Estadístico descriptivo (media, desviación estándar) de la variable frecuencia de defecación (defecaciones/semana) en cada instante y en cada grupo de estudio .....	138
<b>Tabla 25.</b> Estadístico descriptivo (media, desviación típica) de la variable consistencia de las heces (Escala de Bristol) en cada instante y en cada grupo de estudio .....	140
<b>Tabla 26.</b> Estadístico descriptivo (media, desviación típica) de la variable volumen de las heces (cm <sup>3</sup> /día), en cada instante y en cada grupo de estudio .....	142
<b>Tabla 27.</b> Estadístico descriptivo (media, desviación típica) de la variable números de criterios Roma III en cada instante y en cada grupo de estudio .....	144
<b>Tabla 28.</b> Número y porcentaje de sujetos que respondieron positivamente al criterio de esfuerzo en al menos el 25% de las defecaciones, en cada instante y en cada grupo de estudio .....	145

<b>Tabla 29.</b> Número y porcentaje de sujetos que respondieron positivamente al criterio de heces duras en al menos el 25% de las defecaciones, en cada instante y en cada grupo de estudio .....	147
<b>Tabla 30.</b> Número y porcentaje de sujetos que respondieron positivamente al criterio sensación de evacuación incompleta en al menos el 25% de las defecaciones, en cada instante y en cada grupo de estudio .....	148
<b>Tabla 31.</b> Número y porcentaje de sujetos que respondieron positivamente al criterio sensación de bloqueo/obstrucción anorrectal en al menos el 25% de las defecaciones, en cada instante y en cada grupo de estudio .....	150
<b>Tabla 32.</b> Número y porcentaje de sujetos que respondieron positivamente al criterio de maniobras manuales para facilitar al menos el 25% de las defecaciones, en cada instante y en cada grupo de estudio .....	151
<b>Tabla 33.</b> Número y porcentaje de sujetos que respondieron positivamente al criterio de menos de tres defecaciones, en cada instante y en cada grupo de estudio .....	153
<b>Tabla 34.</b> Número y porcentaje de sujetos que respondieron positivamente a los criterios de Roma III, en cada instante y en cada grupo de estudio .....	154
<b>Tabla 35.</b> Distribución de acontecimientos adversos acaecidos .....	155
<b>Tabla 36-</b> Reflejo esquemático de los acontecimientos adversos referidos durante el desarrollo de la fase experimental .....	156
<b>Tabla 37.</b> Estadístico descriptivo (media, desviación típica) de parámetros bioquímicos de seguridad, en cada instante y en cada grupo de estudio.....	157

## ÍNDICE DE FIGURAS.

<b>Figura 1.</b> Escala de Bristol .....	44
<b>Figura 2.</b> Radiografía abdominal .....	48
<b>Figura 3.</b> Tratamiento escalonado del estreñimiento .....	58
<b>Figura 4.</b> Fisiología vegetal .....	66
<b>Figura 5:</b> Estructura de la maltodextrina resistente a la digestión.....	71
<b>Figura 6.</b> Acción de la $\alpha$ -amilasa en amilasas y amilopectinas.....	73
<b>Figura 7.</b> Interacciones de la barrera gastrointestinal .....	78
<b>Figura 8.</b> Efecto de la fermentación colónica de la fibra dietética .....	90
<b>Figura 9.</b> Envases de los productos intervinientes en el estudio.....	107
<b>Figura 10.</b> Marcadores radiopacos.....	108
<b>Figura 11.</b> Radiografía abdominal .....	109
<b>Figura 12.</b> Diagrama de flujo de los sujetos a estudio.....	121
<b>Figura 13.</b> Distribución de los sujetos según el sexo y el tipo de producto consumido.....	124
<b>Figura 14.</b> Distribución de los sujetos fumadores de acuerdo con el tipo de producto consumido.....	125
<b>Figura 15.</b> Tiempo de tránsito colónico (h) en cada instante y en cada grupo de estudio .....	129
<b>Figura 16.</b> Tiempo de tránsito colónico segmentario (colon derecho) (h) en cada instante y en cada grupo de estudio.....	131
<b>Figura 17.</b> Tiempo de tránsito colónico segmentario (colon izquierdo) (h) en cada instante y en cada grupo de estudio.....	133
<b>Figura 18.</b> Tiempo de tránsito colónico segmentario (colon rectosigmoide) (h) en cada instante y en cada grupo de estudio.....	135
<b>Figura 19.</b> Frecuencia de defecación (defecaciones/semana) en cada instante y en cada grupo de estudio .....	138



<b>Figura 20.</b> Consistencia de las heces (escala de Bristol) en cada instante y en cada grupo de estudio .....	140
<b>Figura 21.</b> Volumen de las heces (cm <sup>3</sup> /día), en cada instante y en cada grupo de estudio .....	142
<b>Figura 22.</b> Número de criterios Roma III en cada instante y en cada grupo de estudio .....	144
<b>Figura 23.</b> Porcentaje de sujetos que respondieron positivamente al criterio de esfuerzo en al menos el 25% de las defecaciones, en cada instante y en cada grupo de estudio .....	146
<b>Figura 24.</b> Porcentaje de sujetos que respondieron positivamente al criterio de heces duras en al menos el 25% de las defecaciones, en cada instante y en cada grupo de estudio .....	147
<b>Figura 25.</b> Porcentaje de sujetos que respondieron positivamente al criterio sensación de evacuación incompleta en al menos el 25% de las defecaciones, en cada instante y en cada grupo de estudio.....	149
<b>Figura 26.</b> Porcentaje de sujetos que respondieron positivamente al criterio sensación de bloqueo/obstrucción anorrectal en al menos el 25% de las defecaciones, en cada instante y en cada grupo de estudio .....	150
<b>Figura 27.</b> Porcentaje de sujetos que respondieron positivamente al criterio de maniobras manuales para facilitar al menos el 25% de las defecaciones, en cada instante y en cada grupo de estudio.....	152
<b>Figura 28.</b> Porcentaje de sujetos que respondieron positivamente al criterio de menos de tres defecaciones por semana, en ambos grupos (placebo y maltodextrina resistente) en los días 1, 7 y 29.....	153

## ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1. Tarjeta de referencia de ingesta de los productos intervinientes en el estudio. ....	203
ANEXO 2. Hoja de recogida de acontecimientos adversos .....	204
ANEXO 3. Hoja de información al paciente.....	205
ANEXO 4. Consentimiento informado .....	212

## **SIGLAS Y ABREVIATURAS**

---



## SIGLAS Y ABREVIATURAS

5-HT	5-hidroxitriptamina
AA	Acontecimiento adverso
AACC	Ácidos grasos de cadena corta
AFSSA	Agencia francesa de seguridad nacional de salud, alimentación, medio ambiente y trabajo
AOAC	Association of analytical communities
aPM	Alto peso molecular
AR1	Almidón resistente tipo 1
AR2	Almidón resistente tipo 2
AR3	Almidón resistente tipo 3
AR4	Almidón resistente tipo 4
AR5	Almidón resistente tipo 5
bPM	Bajo peso molecular
CI	Consentimiento informado
CRD	Cuaderno de recogida de datos
ECI	Estreñimiento primario o idiopático
ECV	Enfermedades cardiovasculares
EFSA	Agencia Europea de Seguridad Alimentaria
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura
FDA	Food and Drug Administration
FOS	Fructo-oligosacáridos
g	gramos
GOS	Galacto-oligosacáridos
GOT	Transaminasa glutámico oxalacética
GPT	Transaminasa glutámico-pirúvica

---

HdC	Hidratos de Carbono
ICH	Conferencia Internacional de Armonización
IG	Índice glucémico
IMC	Índice de masa corporal
IMOs	Isomalto-oligosacáridos
Kcal	Kilocalorías
Kg	Kilogramos
MRD	Maltodextrina resistente a la digestión
NBPC	Normas de buena práctica clínica
OMS	Organización Mundial de la Salud.
s	segundos
SENC	Sociedad Española de Nutrición Comunitaria
SII	Síndrome del intestino irritable
SOS	Soyaoligosacáridos
TOS	Trans- galactooligosacáridos
TTC	Tiempo de tránsito colónico
TTCS	Tiempo de tránsito colónico segmentario
UCAM	Universidad Católica de Murcia.
µm	Micrometros

## **1.- ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS**





## 1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

### 1.1. ESTREÑIMIENTO

#### 1.1.1 Definición de estreñimiento.

El estreñimiento, del latín *stringere*, estrechar, constituye un síndrome definido por diferentes síntomas intestinales que pueden aparecer de forma aislada o secundaria a una causa subyacente (1). No obstante, no existe homogeneidad a la hora de identificarlo, tanto por parte de los pacientes como por la de los facultativos médicos. Mientras que para algunos sugiere dificultad de evacuación de las heces o emisión de heces de escaso volumen o de consistencia aumentada, para otros significa evacuación infrecuente o bien sensación de evacuación incompleta. La frecuencia de las evacuaciones es uno de los síntomas que pueden medirse de forma más objetiva y con base a esto, se ha podido establecer cuál es la frecuencia normal de evacuación en la población general, por tanto, es el criterio más ampliamente aceptado (2,3).

El concepto de estreñimiento ha de basarse lógicamente en la definición del hábito intestinal normal, que puede definirse en función de la frecuencia, del peso o de la consistencia de las deposiciones. La frecuencia de las deposiciones es lo más fácilmente mensurable. Varía en función de la dieta y del país, siendo mayor el número de deposiciones en países occidentales y con dietas vegetarianas o ricas en fibra. En general se considera como función defecatoria normal la que produce 3 o más deposiciones por semana, es indolora, sin excesivo esfuerzo y finaliza con una sensación de vaciado completo del recto. Por otro lado, se considera estreñimiento cuando la frecuencia deposicional es inferior a 3 deposiciones por semana, la consistencia de las heces está muy aumentada, hay dificultad expulsiva o una sensación de evacuación incompleta (4).

En la actualidad, para el concepto de estreñimiento crónico funcional existe un amplio consenso en la utilización de los denominados criterios de Roma III, para definir este trastorno (5). Se desarrollaron con el objetivo de estandarizar la definición de estreñimiento e incorporarlos como criterios de selección a los estudios clínicos. Según Roma III para el estreñimiento, se tienen que cumplir dos

de los siguientes criterios: esfuerzo durante la defecación en al menos el 25% de las veces, deposiciones duras, sensación de evacuación insuficiente, sensación de obstrucción o bloqueo anorrectal, necesidad de maniobras manuales para facilitar la evacuación en al menos el 25% de las defecaciones y menos de tres defecaciones por semana. Además, los pacientes deben tener, rara vez, heces blandas y sin laxantes y no tener los mismos criterios que el síndrome del intestino irritable (SII) (6).

El estreñimiento puede tener su origen en diversas causas. Así, aunque lo más frecuente en la clínica es el estreñimiento primario o idiopático, se debe considerar la posibilidad de que estemos ante una manifestación clínica de otra enfermedad, en tal caso, el tratamiento y el pronóstico pueden ser muy diferentes.

### **1.1.2 Etiología y fisiopatología del estreñimiento.**

La etiología del estreñimiento puede ser multifactorial, cuya clasificación engloba el estreñimiento primario o idiopático (ECI) (funcional) y el estreñimiento secundario a diferentes patologías orgánicas como el uso de medicamentos, enfermedades sistémicas o situaciones fisiológicas como el embarazo. Estas causas secundarias, a menudo, suelen descartarse en la anamnesis del paciente. El tipo más frecuente de estreñimiento es el denominado estreñimiento primario o idiopático (7,8).

#### *1.1.2.1 Estreñimiento primario, idiopático o funcional.*

Para que un estreñimiento pueda definirse como primario, idiopático o funcional, debe de excluirse una causa secundaria. Se caracteriza por las escasas posibilidades de identificar una causa reconocible que explique la semiología y sintomatología del paciente. Una relación muy estudiada desde hace tiempo en la sociedad occidental es la que existe entre la deficiencia de fibra dietética y el aumento del tiempo de tránsito colónico (TTC) (9). Tales casos presentan un estreñimiento primario es un trastorno de la motilidad colorrectal o de los mecanismos asociados con la defecación, y en la actualidad puede clasificarse en tres subgrupos diferenciados en la tabla 1 (10).

**Tabla 1.** Clasificación del estreñimiento (primario, idiopático o funcional) (10).

Estreñimiento con tránsito colónico normal	No existen alteraciones motoras a nivel colorrectal. La motilidad es normal pero el paciente percibe dificultad para evacuar, disminución en la frecuencia de la evacuación y aumento en la consistencia de las heces. Cuando el síntoma principal es la inflamación o dolor abdominal asociado al estreñimiento debe considerarse un síndrome de intestino irritable. Es el subtipo más prevalente.
Estreñimiento con tránsito colónico lento	Este tipo de estreñimiento es más frecuente en mujeres jóvenes con deposiciones poco frecuentes y, a menudo comienza en la pubertad. Los síntomas no son predominantes, están asociados a inflamación, dolor abdominal y urgencia para defecar. Los factores dietéticos y culturales juegan un papel importante.
Estreñimiento asociado con trastornos de la defecación	Este subtipo es conocido también como contracción paradójica del suelo pélvico, retención rectal funcional u obstrucción recto-sigmoidea entre otros. Hay incapacidad para evacuar adecuadamente la materia fecal almacenada en el recto, aunque haya un tránsito colónico normal. El síntoma es la sensación constante de evacuación incompleta.

- Mecanismos fisiopatológicos del estreñimiento primario.

Como se ha comentado anteriormente, tradicionalmente se ha relacionado el estreñimiento con las dietas pobres en fibra y con el sedentarismo. También hay factores que, de forma esporádica pueden favorecer el desarrollo de estreñimiento, como el que se observa durante los viajes largos (es el denominado «estreñimiento del viajero»), ya sea debido al cambio de dieta o a una alteración de los movimientos intestinales del colon (11). Desde el punto de vista fisiopatológico, la alteración de la propulsión o de los mecanismos de la defecación puede ocasionar estreñimiento. La mayoría de los pacientes con ECI presentan alguna anomalía de la fisiología del colon, recto y/o ano. En la tabla 2 se observa que las anomalías son básicamente tres y pueden presentarse conjuntamente o por separado.

**Tabla 2.** Anomalías de la fisiología del colon y recto (modificado de 4).

Alteración de la motilidad del colon	Esta alteración se caracteriza por un tránsito de las heces lento, bien sea a lo largo de todo el colon o limitado al colon descendente o sigmoide.
Obstrucción funcional de la salida de la pelvis (anismo)	En condiciones normales, cuando las heces llegan al recto y se percibe el deseo de defecar, se produce una relajación del esfínter anal interno (reflejo rectoanal) que, si no existe una inhibición voluntaria, se sigue de una relajación del esfínter anal externo y de la musculatura del suelo de la pelvis. Cuando alguno de estos mecanismos se altera se produce una obstrucción de la salida de la pelvis que dificulta la expulsión de las heces. En algunos casos, esta obstrucción funcional de la salida de la pelvis se produce por contracción paradójica del esfínter anal externo y de los músculos del suelo de la pelvis durante la maniobra expulsiva. Esta contracción del esfínter y de la musculatura pélvica durante la defecación se traduce en un cierre del orificio anal y, además, en una agudización del ángulo anorrectal, que contribuye a dificultar la defecación.
Percepción rectal anómala	El paciente desarrolla una insensibilidad del recto, es decir, aunque las heces lleguen al recto, el paciente no lo percibe y, por tanto, no siente el deseo de defecar. En ocasiones, este trastorno de percepción rectal anómala ocurre por haber inhibido, voluntariamente y durante años el proceso fisiológico de esta sensación por condicionamientos personales o sociales.

Nyam y cols. (12) , observaron que, entre 1009 pacientes con estreñimiento, el 59% tenía un tránsito colónico y una función del suelo pélvico normal, el 25% mostraba una disfunción del suelo pélvico, el 13% una alteración de la motilidad del colon y un 3% presentaba un solapamiento de estos dos últimos trastornos. Koch y cols. (13) determinaron que, de 190 pacientes solo el 8% tenía un tiempo de

tránsito y una función pélvica normales, frente a un 59% con alguna disfunción en la defecación, un 27% con tiempo de tránsito lento y un 6% que combinaba ambas alteraciones.

#### 1.1.2.2 *Estreñimiento secundario.*

Aunque la mayoría de las veces el estreñimiento es consecuencia de alteraciones funcionales primarias del colon y el ano-recto, también puede estar relacionado con el uso de medicamentos, con lesiones anatómicas, enfermedades metabólicas y neurológicas (estreñimiento secundario). En la tabla 3 se observa una serie de condiciones que producen estreñimiento secundario (3,14).

**Tabla 3.** Causas asociadas al estreñimiento secundario (modificado de 2).

Trastornos endocrinos/ metabólicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabetes mellitus</li> <li>- Hipotiroidismo</li> <li>- Hipercalcemia</li> <li>- Hipokalemia,</li> <li>- Hipomagnemia</li> <li>- Uremia</li> <li>- Porfiria</li> <li>- Intoxicación por metales pesados</li> <li>- Panhipopituitarismo</li> </ul>
Trastornos anorrectales y colónicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemorroides</li> <li>- Fisura anal</li> <li>- Diverticulitis</li> <li>- Proctitis</li> <li>- Posradiación</li> <li>- Neoplasias malignas.</li> </ul>
Trastornos psiquiátricos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trastornos de la alimentación (bulimia-anorexia)</li> <li>- Depresión</li> <li>- Trastornos de somatización.</li> </ul>
Trastornos neurológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esclerosis múltiple</li> <li>- Lesiones medulares</li> <li>- Enfermedad de Parkinson</li> </ul>

	- Enfermedad vascular cerebral
Medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analgésicos (opiáceos)</li> <li>- Anticolinérgicos</li> <li>- Antiespasmódicos</li> <li>- Antipsicóticos</li> <li>- Antiparkinsonianos</li> <li>- Antidepresivos tricíclicos</li> <li>- Anticonvulsivos</li> <li>- Antiácidos que contienen aluminio</li> <li>- Antihipertensivos (calcioantagonistas)</li> <li>- Suplementos de hierro y calcio</li> <li>- Diuréticos</li> </ul>
Otras	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Miopatías</li> <li>- Amiloidosis</li> <li>- Esclerodermia</li> <li>- Trastornos cognitivos</li> <li>- Inmovilidad prolongada.</li> </ul>

### 1.1.3 Epidemiología e impacto socioeconómico

El estreñimiento es uno de los trastornos digestivos crónicos más frecuentes con una prevalencia de al menos el 20% de la población mundial, teniendo en la población occidental una prevalencia variable según el concepto de estreñimiento que se utilice (15). Si se contempla la frecuencia de deposiciones por semana, la prevalencia es inferior al 5%, mientras que si se considera estreñimiento como dificultad o esfuerzo al defecar, la prevalencia es de un 25% (5).

El estreñimiento es un problema cuya prevalencia es mayor en las clases sociales más bajas. Por lo que se refiere al sexo, durante la infancia es más frecuente en niños que en niñas, pero en la edad adulta afecta más al sexo femenino que al masculino en una relación aproximada de 3:1. Por encima de los 65 años la prevalencia aumenta en ambos sexos, de forma que un 34% de las mujeres y un 26% de los varones mayores de dicha edad se autodefinen como estreñidos, y estas cifras aumentan en personas ancianas hospitalizadas o en instituciones geriátricas (16,17).

Para muchos individuos esta condición es crónica y afecta negativamente a su calidad de vida y a los gastos económicos que conlleva. Si bien el estreñimiento es una condición benigna y su pronóstico favorable, su elevada prevalencia condiciona que los costes directos e indirectos sean muy elevados. En los Estados Unidos de América se estimaron unos costes médicos directos por esta patología de 230 millones de dólares por año (11). Las pruebas de laboratorio, las consultas médicas y la realización de colonoscopias son las causas más importantes de gasto en el proceso diagnóstico del estreñimiento (18).

En un estudio español se estimó que más del 40% de individuos con criterios diversos de estreñimiento habían consultado al médico en alguna ocasión por este motivo, lo que suponía que el 16% de la población general había consultado al médico en alguna ocasión por estreñimiento. La consulta era más frecuente en mujeres, en individuos de nivel cultural elevado y en pacientes con dolor abdominal (19).

En ese mismo estudio se observó que más del 40% de individuos que cumplían criterios de estreñimiento habían consumido laxantes en algunas ocasiones durante el último año, y que entre un 25% y un 40% de estreñidos los consumían, al menos, una vez a la semana. Se observó que el consumo de laxantes era mayor en las mujeres estreñidas que en los hombres con estreñimiento. En España, en los años 2005-2006 se dispensaron más de 23 millones de unidades de diversos preparados laxantes durante un año (18).

#### **1.1.4 Factores de riesgo.**

Los factores de riesgo habitualmente más identificados son el sexo femenino y la edad, pero existen otros factores etiológicos para el estreñimiento. En un estudio español realizado por Gálvez y cols. (18,19), se demostró que la condición de sexo femenino aumenta el riesgo de padecer estreñimiento, según los criterios de Roma II, entre 4 y 6 veces. En este mismo estudio, se ha asociado una prevalencia menor de estreñimiento a la toma de una cantidad de fibra dietética mayor y la realización de ejercicio físico.

Como podemos observar en la tabla 4, además de los factores citados, el nivel educacional y socioeconómico bajo, el embarazo, la movilidad limitada, la obesidad, una ingesta deficitaria de líquidos, la historia familiar, la ansiedad y depresión son otros factores que se asocian a un riesgo mayor de padecer estreñimiento (20,21).

**Tabla 4.** Factores de riesgo asociados al estreñimiento

Factores de riesgo no modificables.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad.</li> <li>- Sexo femenino.</li> <li>- Factores genético- raciales.</li> </ul>
Factores de riesgo modificables.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Embarazo.</li> <li>- Obesidad.</li> <li>- Medidas higiénico- dietéticas.</li> <li>- Tratamiento farmacológico.</li> <li>- Movilidad limitada.</li> <li>- Cirugía reciente abdominal, perianal o cirugía pélvica.</li> <li>- Ansiedad.</li> <li>- Depresión.</li> <li>- Nivel socioeconómico.</li> </ul>

### 1.1.5 Diagnóstico y sintomatología.

En la mayoría de pacientes el diagnóstico de estreñimiento se sustenta en la descripción de los signos y síntomas registrados en la anamnesis de la persona y los resultados de la exploración física. La evaluación inicial del paciente tiene como objetivo discriminar entre estreñimiento funcional/primario o estreñimiento secundario. Mediante la historia clínica y la exploración se puede orientar la sospecha diagnóstica hacia uno u otro problema, y se pueden identificar los signos y síntomas de alarma que nos deben hacer pensar en la presencia de enfermedad orgánica (17).



Las molestias más frecuentes en las personas que padecen estreñimiento incluyen, dolor o malestar abdominal, hinchazón, sensación de plenitud, meteorismo (gases) y sensación de evacuación incompleta. La dificultad a la expulsión de las heces y el esfuerzo defecatorio pueden provocar o agravar problemas de hemorroides o fisuras anales. Los síntomas de alarma que hay que tener en cuenta ante un problema de estreñimiento, ya que se pueden traducir en la presencia de una enfermedad, son la pérdida de peso, sangre en las heces, estreñimiento de reciente comienzo, anemia, test positivo de sangre oculta y un cambio repentino en el patrón deposicional y en el aspecto de las heces (14,22).

En la actualidad, la realización de un buen interrogatorio resulta imprescindible si tenemos en cuenta que muchos pacientes se encuentran polimedicados y, como ya hemos comentado anteriormente, diversos fármacos resultan ser causa secundaria del cuadro clínico (17).

Las pruebas diagnósticas a realizar se eligen teniendo en cuenta la duración y las características de los síntomas del paciente. Si los síntomas asociados al estreñimiento son de reciente comienzo y va acompañado de una pérdida de peso injustificada o de anemia, el pronóstico probablemente sea desfavorable para el paciente, y en este caso estaría indicada la prueba diagnóstica de colonoscopia (23).

Por consiguiente, se debe prestar especial atención a los siguientes aspectos:

1. detección de los signos de alarma mediante anamnesis,
2. recursos diagnósticos, como los Criterios Roma III y escala de Bristol,
3. determinar las posibles causas del estreñimiento mediante pruebas diagnósticas.

#### *1.1.5.1 Recursos diagnósticos*

Los principales recursos diagnósticos utilizados son los Criterios Roma III y la escala de Bristol, no obstante, se ha referenciado la importancia de realizar junto con estos recursos diagnósticos un registro diario prospectivo de 7 días que evalúe el número de defecaciones por día, proporcionando así, información complementaria sobre el TTC y la respuesta terapéutica (24).

- Criterios Roma III

El diagnóstico clínico de estreñimiento funcional y del trastorno funcional de la defecación se estableció por un panel de expertos que se reúne periódicamente en Roma, en el contexto de los denominados criterios de Roma. El sistema de clasificación de Roma III está ampliamente reconocido como el único criterio diagnóstico basado en síntomas estandarizados para los trastornos funcionales gastrointestinales, incluyendo el estreñimiento crónico (25).

Los criterios Roma, basados en síntomas, frecuencia y duración de los mismos, han variado en tres ocasiones desde la primera reunión de los expertos en 1989, de manera que, como podemos ver en la tabla 5, en la literatura encontramos los criterios Roma I, los criterios Roma II y los criterios Roma III, vigentes en la actualidad (26,27). Además, en mayo de 2016 la fundación Roma publicó los nuevos criterios Roma IV, que incluyen 8 categorías: 1) trastornos esofágicos; 2) trastornos gastroduodenales; 3) trastornos intestinales; 4) dolor gastrointestinal de los trastornos mediados centralmente; 5) trastornos del esfínter de Oddi y de la vesícula biliar; 6) trastornos anorrectales; 7) trastornos funcionales de la infancia, 8) trastornos funcionales gastrointestinales de la adolescencia. Esta última clasificación, la han trabajado más de 120 investigadores durante los últimos 10 años, desde que se editaran los criterios Roma III, en el año 2006 hasta ahora (28).

El principio de los criterios de Roma está basado en el concepto biopsicosocial, desarrollado en la década de los 70, en el cual los síntomas funcionales son considerados el resultado de una combinación de alteraciones psíquicas, bioquímicas, inmunológicas o estructurales. Aunque actualmente los criterios Roma son ampliamente aceptados en la práctica clínica, estos se utilizan principalmente con fines de investigación, con la excepción del SII (2).

**Tabla 5.** Criterios de Roma I, Roma II y Roma III (26).

---

**ROMA I**

---

Dos o más de los siguiente criterios al menos 3 meses:

1. Esfuerzo al defecar al menos  $\frac{1}{4}$  de las veces.
2. Sensación de evacuación incompleta al menos  $\frac{1}{4}$  de las veces.
3. Dos o menos deposiciones por semana.

No se requiere dolor abdominal.

No hay deposiciones blandas.

No criterios suficientes para SII.

Estos criterios pueden no aplicar si se toma laxantes.

---

**ROMA II**

---

Al menos 12 semanas, no necesariamente consecutivas, en los 12 meses precedentes de dos o más de:

1. Esfuerzo 25% de las defecaciones.
2. Heces duras 25% de las defecaciones.
3. Sensación de evacuación incompleta 25% de las defecaciones.
4. Sensación obstrucción o bloqueo anorrectal 25% de las defecaciones.
5. Manipulación manual para facilitar evacuación 25% las defecaciones.
6. Menos de tres deposiciones a la semana.

No hay deposiciones blandas.

No hay criterios suficientes para SII

---

**ROMA III**

---

A. Son precisos dos de los siguientes criterios:

1. Esfuerzo en al menos el 25% de las defecaciones.
2. Deposiciones duras en al menos el 25% de las defecaciones.
3. Sensación de evacuación insuficiente en al menos el 25% de las defecaciones.
4. Sensación de obstrucción o bloqueo anorrectal en al menos el 25% de las defecaciones.
5. Necesidad de ayuda manual para facilitar la evacuación al menos el 25% de las defecaciones. (Digitalización o sujeción de suelo pélvico).
6. Menos de tres deposiciones a la semana.

B. Excepcionalmente deposiciones raras sin el uso de laxantes.

C. Insuficientes criterios para el síndrome de intestino irritable.

Duración: Los criterios deben cumplirse al menos durante tres meses, siendo el comienzo de ellos al menos 6 meses antes del diagnóstico.

---

- Escala de Bristol

La denominada "escala de Bristol" (figura 1) fue desarrollada y validada en esta ciudad por Heaton y cols. (29) con el objetivo de ayudar al paciente en la evaluación de la forma del contenido fecal, de manera descriptiva. Su utilización se basa en métodos gráficos o imágenes basadas en siete tipos de heces de acuerdo a la forma y consistencia (30). La forma de las heces depende del tiempo que pasan en el colon; por tanto, la escala de Bristol es un indicador rápido y fiable del TTC, además de una ayuda gráfica para los pacientes y médicos de valorar varias características (consistencia, forma, olor, color etc.) (30,31).



**Figura 1.** Escala de Bristol (modificado de 20).

### *1.1.5.2 Evaluación diagnóstica.*

La realización del diagnóstico de estas patologías comprende un proceso habitualmente complejo que implica tener en consideración los condicionantes del paciente y las elevadas cifras de prevalencia que muestra la literatura. Los aspectos a tener en cuenta en el abordaje diagnóstico son diversos. Entre otros, es importante detectar la causa orgánica o factores predisponentes que lo producen, identificar si el problema constituye un síndrome en sí mismo o un síntoma de alguna patología y el grado de afección del problema en la calidad de vida del paciente (32–34). Debido a los condicionantes descritos, la anamnesis del paciente constituye la piedra angular de la evaluación, principalmente para discriminar entre estreñimiento crónico y funcional o descartar este tipo de patología (35). Mediante la historia clínica y la exploración física se puede orientar la sospecha diagnóstica e identificar aquellos síntomas de alarma asociados a la presencia de enfermedad orgánica (25).

La realización de la anamnesis se sustenta entre otros recursos, en los criterios Roma III y en la escala de Bristol (36,37) además de guiar al paciente mediante un cuestionario que nos permita no soslayar ningún aspecto relevante. A continuación, se enumeran los aspectos que pueden proporcionar información crucial para el diagnóstico (24,38):

1. Descripción de los síntomas: número de deposiciones, características de las heces, dolor asociado (recto-anal o abdominal), esfuerzo defecatorio, sensación de evacuación incompleta, maniobras de ayuda a la defecación.
2. Uso o no de laxantes.
3. Estilo de vida: alimentación, actividad física, ingesta hídrica.
4. Otras patologías, haciendo especial hincapié en trastornos metabólicos, neurológicos, psiquiátricos y miopatías.
5. Consumo de fármacos.
6. Factores que requieran una realización de exploración física y pruebas complementarias: pérdida de peso, sangre en las heces, anemia, cambio repentino en el hábito intestinal en personas mayores de 50 años, dolor abdominal importante, antecedentes familiares de cáncer de colon o enfermedad gastrointestinal inflamatoria.

La exploración física debe ser completa, dirigida a descartar causas del estreñimiento y complicaciones del mismo (p.ej. fístulas, fisuras, abscesos, hemorroides y alteraciones de la dinámica del periné) y debe valorar especialmente aquellos signos de enfermedades sistémicas, la sospecha de tumoraciones abdominales y a practicar rigurosamente la exploración recto-anal (39). También se realizará un tacto rectal con el fin de descartar impactaciones fecales, estenosis del canal anal, cambios en el tono del esfínter anal y masas rectales. Los datos que proporcionan los análisis de laboratorio (hemograma, ionograma, calcio sérico, niveles de glucosa y pruebas de función tiroidea) son necesarios en algunos pacientes en los que se sospeche de causas secundarias (40).

En aquellos pacientes que tras la realización de la historia clínica y la exploración física se descarte un estreñimiento funcional o complicaciones asociadas al estreñimiento, se realizarán pruebas complementarias de diagnóstico (41).

- Pruebas analíticas y bioquímicas.

- Análisis de sangre y heces: el diagnóstico de pacientes con sospecha de estreñimiento generalmente incluye un análisis sanguíneo completo con velocidad de sedimentación de eritrocitos, evaluación de proteína C reactiva y análisis de sangre oculta en heces, función renal, iones ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ ) además de un cribado para diabetes y hormonas tiroideas; con el objetivo de descartar causas secundarias. Sin embargo, este examen rara vez altera el enfoque terapéutico, y es cuestionable si este enfoque es significativo, ya que se basa más en la tradición que en pruebas científicas sólidas (42).

- Pruebas radiológicas:

- Radiografía simple de abdomen: su uso está dirigido a descartar masas, signos de obstrucción incompleta, o presencia de niveles hidroaéreos en la patología obstructiva. Puede ser útil para descartar un megacolon (24).

- Colonoscopia: indicada en los pacientes con signos de alarma (anemia, sangrado rectal, sangre oculta en heces, síntomas obstructivos, pérdida de peso, cambio en el ritmo intestinal y/o en el calibre de las deposiciones) y mayores de 50 años a los que no se ha realizado cribado de cáncer colorrectal (42).

- Defecografía: está indicada en los pacientes con estreñimiento funcional sin respuesta a un tratamiento y con retraso del TTC del colon izquierdo o sigmoideo y manometría anorrectal normal. Consiste en la realización de radiografías durante

la defecación en una silla radiotransparente tras la inserción en el recto de una cantidad de bario. Por lo general no se utiliza en la práctica clínica por la incomodidad del paciente para realizarla y la falta de mediciones estandarizadas. Con ella se obtienen datos anatómicos y funcionales del suelo pélvico o de lesiones estructurales como rectoceles o prolapsos rectales (24).

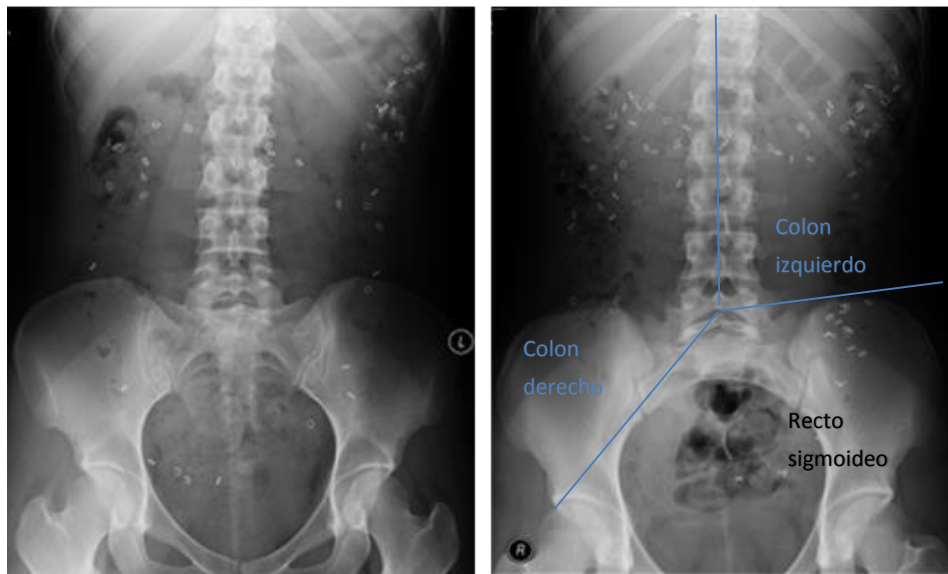
- Imagen de resonancia magnética

La resonancia magnética no tiene mucha utilidad en la evaluación del estreñimiento funcional, sin embargo y al igual que en la ecografía endoscópica, la resonancia magnética es muy valiosa en la evaluación de los planos tisulares perirrectales (43,44).

- Pruebas fisiológicas

- Estudio del TTC: El uso de una radiografía abdominal con marcadores radiopacos constituye un método estándar para determinar el TTC. Se trata de una técnica simple, de bajo coste, fiable y totalmente reproducible. Por ello, este protocolo se utiliza con fines de investigación para determinar los efectos de nutracéuticos en el TTC. (45). En la clínica el estudio del TTC está indicado en aquellos pacientes con estreñimiento funcional que no responden al tratamiento inicial con medidas conservadoras como la ingesta de fibra dietética. Es una prueba diagnóstica de gran utilidad para diferenciar entre tránsito colónico normal y tránsito colónico lento (46).

Para realizar la técnica existen varios métodos, como el uso de medicina nuclear, pero resulta caro y se utiliza fundamentalmente para estudios de investigación. El método más extendido en la práctica clínica se realiza mediante una radiografía simple tras la ingesta durante varios días consecutivos de marcadores radiopacos. Además, como se puede observar en la figura 2, esta técnica permite determinar el tiempo de tránsito colónico segmentario (TTCS) al dividir dos puntos en tres partes: colon derecho (incluye el ciego, el colon ascendente, ángulo hepático, y la parte derecha del colon transverso), el colon izquierdo (incluye la parte izquierda de la colon transverso, la flexura esplénica y el colon descendente) y el intestino terminal (incluye el colon sigmoideo y el recto) (4,47). Esto permite constituir el diagnóstico del examen, diferenciar a pacientes con retraso del tránsito en el colon derecho o inercia colónica, pacientes con retraso en el recto-sigma o defecación obstructiva y pacientes con tránsito normal.



**Figura 2.** Radiografía abdominal (fuente propia).

- Manometría anorrectal: es una técnica indicada en pacientes con estreñimiento funcional, con retraso del TTC en la zona del colon sigmoideo o izquierdo, y en aquellos pacientes con sospecha de trastornos defecatorios tras la realización de la historia clínica.

La incorporación de la manometría de alta resolución es relativamente reciente y los métodos empleados para realizar esta técnica varían entre los diferentes centros médicos. Generalmente, la técnica proporciona información de la función sensorial y neuromuscular de la región anorrectal mediante un registro de presión a diferentes niveles. Por tanto, utilizando patrones de normalidad se puede medir y comparar la presión del esfínter anal en reposo, la contracción máxima y voluntaria del esfínter anal externo, el reflejo anal inhibitorio, la sensibilidad rectal y la relajación de los esfínteres durante la defecación. Puede ser útil tanto para el diagnóstico como para el tratamiento (48).

- Prueba de expulsión del balón: esta prueba mide el tiempo que necesita un paciente para expulsar un balón de látex con 50 ml de agua, insertado en el recto o el volumen de agua necesario para inducir en el paciente un deseo sostenido de defecar. La ausencia de expulsión en un tiempo determinado sugiere una alteración en la defecación. No hay una estandarización del tiempo para valorar la disfunción



en la expulsión del balón, sin embargo, la mayoría de grupos de trabajo consideran anormal un tiempo superior a 60 segundos. De igual forma, la prueba está influida por la posición del cuerpo del paciente y por la utilización de diferentes balones que no siempre se rellenan con la misma cantidad de agua (49,50).

### 1.1.6 Tratamiento.

La mayor parte de los casos de estreñimiento primario pueden ser tratados a nivel de atención primaria, generalmente el tratamiento estará basado en la alimentación y el hábito defecatorio. En cambio, si el estreñimiento es secundario a causas estructurales o funcionales se tratará la patología utilizando fármacos (tabla 6) y evitando aquellos que desencadenen un empeoramiento (51).

#### 1.1.6.1 Tratamiento farmacológico

En aquellas situaciones clínicas de pacientes en los que las medidas higiénico-dietéticas sean insuficientes, está indicado el consumo de preparados comerciales disponibles, siendo los laxantes el recurso más utilizado (38).

A continuación, se resumen las propiedades, indicaciones y los efectos adversos más frecuentes de los diferentes laxantes en el estreñimiento.

- Agentes formadores de volumen.

Los agentes formadores de volumen o masa tienen un mecanismo de acción similar al de la fibra dietética y se deben administrar con abundante agua para favorecer la peristalsis y mejorar por tanto el tránsito colónico y la expulsión. No se suelen indicar en el caso de que se requiera de un efecto rápido, debido a que pueden tardar varios días en alcanzar sus máximos efectos (52).

Se trata de polisacáridos no absorbibles en los que se incluyen mucílagos naturales obtenidos a partir de la semilla del psilio (planta del género *Plantago*), algas marinas (agar-agar) metilcelulosa y carboximetilcelulosa (10).

- Laxantes osmóticos

Los laxantes osmóticos son de primera elección para el tratamiento del estreñimiento tanto en niños como en adultos (53). Como se muestra a continuación, son diversos los tipos de laxantes osmóticos, y dependiendo de las características y las preferencias del paciente se elegirá uno u otro. Además, estos requieren de una adecuada ingesta de líquidos.

- Laxantes salinos: la eficacia de los laxantes salinos se basa en la retención de fluidos dentro de la luz intestinal por ósmosis produciendo un incremento de agua en las heces y en la frecuencia deposicional. Entre los laxantes salinos encontramos sales de magnesio (hidróxido, citrato o sulfato de magnesio) cuya eficacia es atribuida a la capacidad para estimular prostaglandinas (PGE2) u hormonas (colecistoquinina) que estimulan a su vez la secreción y motilidad intestinal (54,55).

- Polietilenglicol: se trata de un polímero inerte que no es absorbido por el tracto digestivo. Generalmente se usa en la preparación de intervenciones o exploraciones intestinales, aunque su principal ventaja es un inicio de acción casi inmediato y un menor riesgo de alteraciones hidroelectrolíticas. Se puede utilizar en forma de solución con diversas sales o sin estar asociado, en forma de PEG-3350 (56).

- Son diversos los estudios controlados realizados con polietilenglicol y con lactulosa, los cuales muestran como resultado una mejor frecuencia de las deposiciones y una mayor facilidad de defecación del polietilenglicol frente a lactulosa y ambos frente a placebo (57,58). En un reciente metaanálisis se comprueba su mayor eficacia frente a lactulosa (59). Además, el polietilenglicol tiene una mayor tolerabilidad frente a lactulosa y su uso es preferente en el ECI (60,61).

- Azúcares no absorbibles: Entre los azúcares no absorbibles se incluyen el manitol, sorbitol, lactitol y finalmente la lactulosa. Ejercen su mecanismo de acción en el colon, donde son metabolizados por bacterias colónicas, dando lugar a ácidos grasos de cadena corta (AGCC), anhídrido carbónico e hidrógeno. En general el efecto de estos metabolitos disminuye el pH de las heces, estimulando la motilidad intestinal. Los AGCC aumentan la capacidad osmótica, por lo que retienen agua y ablandan las heces y, por otro lado, aumentan la concentración de bacterias saprofíticas produciendo un aumento del volumen fecal. En cambio, el anhídrido carbónico produce flatulencia, uno de los principales efectos secundarios de estos fármacos. En general estos agentes derivados del azúcar no tienen un efecto inmediato, por lo que no son de primera elección si se pretende un efecto rápido (61).

En un reciente metaanálisis se vio que había una buena tolerabilidad en la suplementación de lactitol y mejoraba significativamente los síntomas de estreñimiento en adultos. Se comparó la eficacia y la tolerancia de lactitol frente a

lactulosa, obteniéndose una tendencia mayor en la frecuencia de las heces con lactitol; se obtuvieron los mismos resultados frente a placebo (59).

- Laxantes estimulantes

Son un tipo de laxantes ampliamente utilizados por la población general, debido a su fácil disponibilidad en herbolarios y farmacias sin necesidad de prescripción médica. Por otro lado, existe una evidencia muy limitada en el uso de los laxantes estimulantes. Tienden a ser utilizados como dosis única para el estreñimiento ocasional, generalmente por la noche, con el objetivo de determinar una pauta intestinal diurna en el caso de una disfunción intestinal neurógena.

Se pueden clasificar los laxantes estimulantes en tres amplios grupos: derivados antraquinónicos, laxantes polifenólicos, y aceite de ricino. Los laxantes antraquinónicos estimulan en el íleon distal y colon secreciones de fluido, aumentando la motilidad. Lo realizan mediante la formación de moléculas activas por la hidrolización de las bacterias intestinales mediante las glucosidasas. Entre estos laxantes estimulantes encontramos el Sen (*Cassia angustifolia*), cáscara sagrada, aloe, ruibarbo, y senósidos A y B. Preziosi G y cols. (62) compararon mediante un ensayo clínico de no inferioridad, senna líquida con salvado, mostrando que ambos tenían los mismos efectos tanto en frecuencia deposicional como en la consistencia de las heces. El grupo de los laxantes polifenólicos lo forma el bisacodilo, picosulfato sódico y la fenolftaleína. Finalmente, el aceite de ricino es obtenido de la semilla de ricino y es considerado un laxante estimulante del intestino delgado. Actualmente su uso es muy limitado debido al efecto secundario que se le atribuye, cólico abdominal (17).

- Laxantes surfactantes o emolientes.

El mecanismo de acción de los laxantes surfactantes o emolientes está basado en su efecto detergente, por lo que son tensoactivos aniónicos con acción emulsionante y surfactante, lo que permite que el agua actúe con mayor facilidad y favorezca la mezcla de los componentes grasos e hidrofílicos con las heces. Se ha visto que hay una estimulación de la secreción acuosa y electrolítica en el intestino delgado y colon. Sin embargo, no hay evidencias suficientes para recomendar este grupo de laxantes en el tratamiento crónico. El docusato de sodio y de calcio han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, Food and Drug Administration (FDA), para el tratamiento del

estreñimiento ocasional (10,17). El principal principio activo es el docusato o sulfosuccinato dioctilo. Pertenecen a este grupo los aceites minerales como el aceite de parafina y glicerina. Se pueden administrar de dos formas, como sal sódica (docusato sódico), potásica o cálcica (docusato cálcico) (17).

- Activadores del canal de cloruro (lubiproston).

El principio activo utilizado como activador del canal de cloruro es la lubiproston, un ácido bicíclico derivado de la prostaglandina E1, que activa selectivamente los canales de cloro tipo 2 en la membrana apical de las células epiteliales intestinales. Este mecanismo de acción está asociado con un tránsito colónico más rápido y una consistencia de las heces más suave (63,64). La Lubiproston fue aprobada en EE.UU. por la FDA en 2006 para el tratamiento del ECI en adultos (65). Los efectos adversos, demostrados en diversos estudios, asociados a la lubiproston son principalmente, náuseas, diarrea, cefalea en menor proporción, distensión abdominal, dolor abdominal y flatulencias (66–68).

- En este mismo grupo se encuentran ciertos agentes serotoninérgicos (5-hidroxitriptamina o 5-HT): la serotonina o 5-HT, es producida a partir de las células enterocromafines de la mucosa gastrointestinal. Son 14 los subtipos que forman el conjunto de receptores 5-HT, siendo los más estudiados el 5-HT3 y el 5-HT4. El receptor 5-HT4 se considera que tiene un papel muy importante, tanto fisiológica como fisiopatológicamente, en la regulación de la función gastrointestinal (65).

Son varios los estudios que demuestran una eficacia en el tratamiento del estreñimiento tras el uso de los agonistas de los receptores 5-HT4 como tegaserod, benzodiazepinas (cisaprida, mosapride, renzapride) y prucaloprida. No obstante, el tegaserod fue retirado en el año 2008, tras su desaprobarción por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, FDA, debido a un aumento del riesgo cardiovascular (17).

**Tabla 6.** Tratamiento farmacológico del estreñimiento (Modificado de (17))

Laxantes	Fármacos	Dosis	Mecanismos de acción/ Indicaciones	Efectos secundarios
<b>Agentes formadores de volumen</b>	Psyllium Salvado de trigo Policarbófilo de calcio Goma guar Metilcelulosa	3,5-7 g/8 h 12-24 g/d 1-2 g/d  96 g/d 1,5 g/d	Coloides hidrófilos, absorben agua e incrementan el contenido fecal. En tratamiento prolongado del estreñimiento leve/moderado.	Poco frecuentes y leves. Flatulencia hinchazón, distensión abdominal, obstrucción mecánica de esófago y colon.
<b>Laxantes osmóticos</b>	Laxantes salinos: derivados de magnesio y sodio  Polietilenglicol (PEG)  Derivados del azúcar: lactulosa, lactitol y sorbitol	Citrato Mg: 1,5-1,9 g/100ml Sulfato Mg: 10-15 g/250ml Fosfato Na: 7,5-10 g/250ml Sulfato Na: 1-15 g/250ml  PEG: 17-35 g/día  Lactulosa: 10-30 ml/día Lactitol: 10-20g/d Sorbitol: 30 g/d	Preparados hipertónicos, aumentan la presión osmótica en la luz intestinal, sobre todo, si los agentes formadores de masa no son eficaces.  En estreñimiento secundario a tratamiento crónico con opiáceos.	Hipermagnesemia sintomática e hiperpotasemia  Distensión abdominal, flatulencia, calambres abdominales, alteración electrolítica
<b>Surfactantes o emolientes</b>	Docusato de Na+ Docusato de Ca+ Aceite de parafina	100 mg/12h 240 mg/24 h 15ml/ 12-24 h	Tensoactivos aniónicos.  De segunda elección para el estreñimiento ocasional.	Hepatotoxicidad Dolor abdominal Neumonía lipoidea
<b>Laxantes estimulantes</b>	Antraquinónicos: sen Polifenólicos: bisacodilo Aceite de ricino	7,5-25 g/d 5-10 mg/d  15-30 ml/d	Los más utilizados. Aumento de peristaltismo intestinal por acción en el plexo mientérico, disminuyendo la absorción de agua del intestino grueso.	Buena tolerancia. Disconfort abdominal, alteraciones electrolíticas, melanosis coli.
<b>Activadores canal de cloruro</b>	Lubiprostona	24 mcg/12 h	Activa el canal de cloro tipo 2, aumenta la secreción de líquido intestinal	Buena tolerancia. Disconfort abdominal, alteraciones electrolíticas.
<b>Activadores guanilato ciclasa</b>	Linaclotida	150-300 mg/d	Aumento intracelular del cloruro y de la secreción de bicarbonato.	Diarrea dosis dependientes, leve-moderada.
<b>Agonistas serotoninérgicos</b>	Tegaserod (desaprobada su comercialización en 2008 por la FDA) Prucaloprida	2-6 mg/12 h  1-4 mg/día	Procinéticos, aumentan el peristaltismo por estimulación de mensajeros	Diarrea transitoria, dolor abdominal, cefalea y nasofaringitis. Riesgo de eventos cardiovasculares.

### 1.1.6.2 Tratamiento no farmacológico

- Modificaciones en el estilo de vida

No existen suficientes datos que sustenten una mejora, al menos, en el estreñimiento crónico, a través de modificaciones en la dieta y en el estilo de vida, sin embargo, las medidas higiénico-dietéticas componen el primer escalón del tratamiento, al ser dos de los factores de riesgo del estreñimiento (23,56).

Como medidas profilácticas o complementarias, el aumento del consumo de líquidos y de actividad física consigue mejorar un estreñimiento existente, así como, responder en cada momento al reflejo evacuatorio. Se trata de que el paciente adquiera un patrón defecatorio regular en relación con los movimientos propulsivos fisiológicos e identifique factores psicosociales que puedan estar influyendo (69).

El efecto de la ingesta hídrica sobre el estreñimiento, es motivo de controversia hoy en día y son diversos los estudios que proponen el incremento de la ingesta de agua para combatirlo (70,71). Según Müller-Lissner SA y cols. (72) en pacientes con estreñimiento secundario a deshidratación, podría haber una mejora con una ingesta de hídrica que oscile entre 1,5 y 2 litros al día.

Los datos que aluden a la relación entre el ejercicio regular y el estreñimiento son conflictivos, aunque se ha observado en un estudio realizado por De Schryver AM y cols. (73) en 43 sujetos sedentarios de mediana edad (> 45 años) con síntomas de estreñimiento crónico, que tras realizar un programa de ejercicio físico durante 12 semanas los sujetos mejoraron tanto el patrón de defecación como el TTC rectosigmoidea o total. Sin embargo, en otros estudios se determina que no existe una eficacia de la práctica de ejercicio físico para la mejora del estreñimiento (56).

Además, es esencial aportar una educación al paciente, basada no sólo en el hábito dietético y de ejercicio, sino en la adquisición de un hábito defecatorio regular, preferiblemente después de las comidas; momento en el cual el reflejo gastrocólico tiene mayor actividad y es también mayor la amplitud de las contracciones peristálticas que promueven la defecación (23). La posición de defecación en cuclillas en comparación con la posición de sentado reduce el tiempo necesario para el vaciado del intestino, una mayor sensación satisfactoria y un grado de esfuerzo menor (1).

Finalmente, los trastornos de la defecación debidos a disinergias pueden ser tratados con biofeedback o biorretroalimentación. Este tratamiento consiste en convertir un proceso fisiológico inconsciente en consciente mediante una simple señal visual y auditiva, permitiendo al paciente aumentar la presión intraabdominal (por la sensación defecatoria) y relajar los músculos del suelo pélvico. La finalidad es ejercer una fuerza de propulsión que facilite una evacuación eficaz. Es una técnica inocua que no presenta contraindicaciones, sin embargo, para obtener buenos resultados, se requiere que el paciente tenga un nivel cognitivo aceptable, así como un adecuado estado de los músculos y nervios que puedan limitar la evacuación y finalmente, que esté motivado en el aprendizaje lo cual se evalúa durante el estudio manométrico (23). Actualmente no hay evidencia suficiente que demuestre que la biorretroalimentación para el tratamiento de las personas con estreñimiento crónico sea eficaz y seguro. La mayoría de los ensayos clínicos realizados tienen un diseño metodológico de baja calidad y una muestra poblacional sesgada (74).

- Dieta

Actualmente, una gran parte de la investigación se centra en la relación existente entre la alimentación y las enfermedades crónicas no transmisibles, así como la optimización de las funciones fisiológicas, inmunitarias y cognitivas de cada individuo, no solo asegurando un bienestar de salud en un determinado espacio de tiempo sino, a lo largo de su vida (75–77). A estos avances en la ciencia de la nutrición se añaden cambios en el estilo de vida, en los hábitos alimentarios y la creciente necesidad por parte del consumidor de buscar en la dieta la satisfacción holística mediante el desarrollo y la creatividad.

La sociedad actual es cada vez más consciente de que la dieta juega un papel muy importante en la función intestinal y en concreto que la fibra dietética adopta una función esencial, siendo su carencia un factor causal de numerosas enfermedades. Por ello, hoy en día el autocuidado y la prevención de enfermedades, lleva a la población a una búsqueda en el mercado de productos que contribuyan al bienestar y a la mejora de la salud personal.

Muchos han sido los estudios experimentales diseñados en los últimos años para explicar esta relación entre fibra dietética y enfermedad, ya en el clásico estudio de Burkitt y cols. (78), publicado en 1972, se evidenció que en las poblaciones con un alto consumo de fibra aumentaba el volumen de las heces, lo

que llevó a suplementar la dieta de 25 a 30 gr de fibra por día, como primera medida en el tratamiento del estreñimiento funcional. Posteriores revisiones sistemáticas evidencian que esta medida es útil en pacientes con ingestas de fibra diaria deficientes y en pacientes con estreñimiento funcional simple (2). Conforme se verá más adelante, con el fin de combatir la creciente prevalencia de estos trastornos, se han añadido a una amplia variedad de alimentos, componentes de la fibra funcional que son hidratos de carbono no digeribles, los cuales, se les atribuyen efectos fisiológicos beneficiosos en los seres humanos.

En este contexto nace el concepto de alimentación funcional y, por tanto, la necesidad de aunar las distintas definiciones para catalogar la fibra. De forma que, la fibra total engloba el término de fibra dietética que define a aquellos glúcidos no digeribles y la lignina. La fibra funcional define a aquellos hidratos de carbono no digeribles con evidencias de efectos fisiológicos beneficiosos para la salud (79).

De esta forma, el denominado efecto prebiótico de la fibra deriva de algunos de sus componentes, definidos como ingredientes alimenticios no digeribles en el tracto gastrointestinal alto de los alimentos, que estimulan de forma selectiva el crecimiento y la actividad metabólica de bacterias colónicas. Contribuyen de forma positiva a la flora intestinal colónica al generar una biomasa bacteriana saludable y un pH óptimo, tras su degradación en el intestino grueso por las bifidobacterias y lactobacilos principalmente. En contraste y para clarificar la diferencia, los probióticos son microorganismos, utilizados en la alimentación, capaces de sobrevivir al paso por el tracto digestivo y proliferar en el intestino. Son principalmente lactobacilos y bifidobacterias, bacterias gram positivas. La mezcla de ambos, prebióticos y probióticos está destinada a aumentar la supervivencia de las bacterias colónicas modificando su flora intestinal y su metabolismo, y son los denominados simbióticos (80,81).

Los efectos fisiológicos de la fibra también vendrán determinados por sus propiedades hidrofílicas, siendo característico que la fibra soluble, por su capacidad de formar geles viscosos retarde el vaciamiento gástrico, lo que produce una digestión y absorción eficiente a la vez que una mayor saciedad. Por otro lado, la fibra insoluble, por su capacidad de retener agua, aumenta el volumen de heces, más que la fibra soluble.



A parte de la fibra soluble e insoluble, hay otros agentes que estimulan la motilidad acelerando el tiempo de tránsito intestinal como las sales biliares. Además, los gases producidos en la fermentación aumentan e impulsan la masa fecal (37).

- Tratamiento escalonado del estreñimiento

En un inicio el tratamiento del estreñimiento es sintomático, por tanto, debe ser gradual comenzando con modificaciones en el estilo de vida, eliminando, si es posible, cualquier fármaco que produzca estreñimiento, incidiendo en una correcta educación sanitaria, introduciendo cambios en la dieta y recurriendo a ayuda farmacológica si fuera necesario (82).

Aunque es preferible evitar el tratamiento con fármacos, en caso de que las medidas profilácticas no mejoren los síntomas, se sugiere la utilización de formadores de volumen de masa, laxantes osmóticos, entre otros, así como a posible fisioterapia del suelo pélvico. Si no se obtienen buenos resultados un siguiente y posible paso, aludiendo a la bibliografía, es la utilización de laxantes de contacto, enemas y procinéticos (83). Posteriormente si el tratamiento farmacológico tampoco tiene buenos resultados se considerarán otras opciones como la utilización de agentes serotoninérgicos o activadores del canal de cloruro en la membrana apical de las células epiteliales intestinales y finalmente, pueden ser considerados para cirugía total o parcial, aquellos pacientes con estreñimiento crónico causado por el tránsito intestinal lento que fracasan son tratamientos farmacológicos. Entre las posibles intervenciones se incluyen la colectomía total o colectomía parcial (6). Por tanto, se trata de iniciar un tratamiento escalonado tal y como podemos ver en la figura 3.



**Figura 3.** Tratamiento escalonado del estreñimiento (Modificado de (6)).

## 1.2 FIBRA DIETÉTICA

### 1.2.1 Conceptos de fibra dietética.

El establecimiento de una definición para la fibra dietética no ha sido, históricamente, una tarea fácil. Se ha realizado un avance importante en los últimos años en el conocimiento sobre el conjunto de sustancias definidas como fibra dietética. De hecho, todavía hoy, pese a los muchos intentos realizados, no existe una definición universalmente aceptada que logre definir al conjunto heterogéneo de sustancias, contenidas en los alimentos de origen vegetal, de propiedades físico-químicas diferentes y englobadas bajo el concepto de fibra dietética (34,84).

El concepto de fibra y carbohidratos ha generado confusión en los últimos años y se ha ido ampliando a la vez que se ha generado un conocimiento bioquímico y fisiológico. Pero no es hasta el periodo comprendido entre 1950-1970 cuando aparece el interés por la significación fisiológica de la fibra dietética. Este interés surge de un estudio realizado por Burkitt en 1971, de la relación descubierta entre la fibra dietética y la función intestinal de sujetos de Reino Unido y África y de los trabajos observacionales de Burkitt y cols., que sugirieron una asociación entre el déficit del consumo de fibra en los países desarrollados y la alta prevalencia de enfermedades degenerativas (85,86).

Fue Hipsley, en 1953, quien acuñó por primera vez el término "fibra dietética" como una forma sencilla de referirse a los constituyentes no digeribles que forman la pared celular vegetal, tras observar en un estudio con mujeres embarazadas una relación entre dietas ricas en fibra y una baja tasa de toxemia (87). Trowel y cols. en 1972, desarrollaron por primera vez una definición de la fibra dietética por su efecto fisiológico y aportó un término más analítico "fibra cruda" del cual se consideró como fibras dietéticas a los polisacáridos vegetales y la lignina, resistentes a la hidrólisis por las enzimas digestivas del tracto gastrointestinal humano (88,89).

Roberfroid avanza en la línea de una definición más fisiológica, haciendo referencia a diversos carbohidratos y a la lignina como sustancias que aparte de resistir la hidrólisis enzimática del ser humano, son fermentadas por la microflora del colon dando como resultado hidrógeno, metano, dióxido de carbono, agua y ácidos grasos de cadena corta como acético, propiónico y butírico, ácidos grasos de

cadena corta (AACC) (90,91).

La definición de la American Association of Cereal Chemist (2001) aporta una definición muy parecida, aludiendo que la fibra es la parte comestible de las plantas resistente a la digestión y absorción del intestino delgado, y fermentada completa o parcialmente en el intestino grueso. Los componentes principales de la fibra dietética incluidos en la definición de la American Association of Cereal Chemist son: polisacáridos como la celulosa y la hemicelulosa, oligosacáridos formados por polímeros de 3 a 10 monosacáridos y análogos de carbohidratos, es decir, aquellas sustancias producidas durante el procesamiento químico o físico de polisacáridos amiláceos. Por otra parte, debido a los trabajos realizados en las últimas décadas, se ha demostrado que la fibra dietética es clave para determinadas funciones fisiológicas, como el aumento de la masa fecal, reducción del tiempo de tránsito, fermentación bacteriana, reducción de los niveles sanguíneos de colesterol y descenso de los niveles de glucemia e insulinemia postprandiales entre otros efectos. En el año 2002 tanto la AFSSA (Agencia francesa de seguridad nacional de salud, alimentación, medio ambiente y trabajo) y la American Association of Cereal Chemist incluyen la condición de que la fibra dietética deba poseer propiedades fisiológicas atribuibles a los componentes de la fibra dietética (92-94).

Una definición publicada en el Dietary Reference Intakes en el año 2002 por el comité Food and Nutrition, añade al concepto previo de fibra dietética otros hidratos de carbono absorbibles como el almidón resistente, inulina, algunos oligosacáridos y disacáridos denominados conjuntamente como fibra funcional, de tal forma que, la fibra dietética y la fibra funcional queda englobada en el término de fibra total (95).

Según la definición de la Comisión del Codex Alimentario tras la reunión del 2005 (96), la fibra dietética engloba únicamente a los hidratos de carbono con un grado de polimerización no inferior a 3, que no sean digeridos ni absorbidos en el intestino delgado. De acuerdo a esta definición, no se excluyen ni los hidratos de carbono de origen animal, ni a los extraídos de subproductos vegetales o los sintéticos, considerando también como parte de la fibra dietética a las sustancias no polisacáridas que de forma natural van asociadas a estos carbohidratos en los alimentos de origen vegetal, como ligninas y otros polifenoles, ceras, cutina, fitoesteroles, saponinas y fitatos, con la condición de que no hayan sido extraídos y separados de los hidratos de carbono no disponibles unidos y se puedan

cuantificar por el método oficial de fibra dietética total (*no. 985.29*) de la AOAC (the association of analytical communities) (97).

En el año 2008 se produjo un avance tras la reunión de un grupo de expertos de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) pertenecientes al comité del Codex Alimentario (98). El cual publicó una en el año 2009, una conclusión final sobre la definición de fibra dietética, esta definición representa una modificación considerable de diversos proyectos anteriores y que había sido discutida y enmendada año tras año sin conseguir una plena aceptación (99). El resultado de la reunión del Codex de 2009 fue fuertemente influenciado por la Comunidad Europea, la cual había publicado su propia Directiva sobre el tema en el año 2008. A pesar de que en algunos estados pertenecientes al comité no estaban a favor de la decisión final, no tuvieron éxito en los debates de la reunión, por tanto, en el Codex Alimentario (2009), se decidió la siguiente definición:

“Se entenderá por fibra dietética los polímeros de hidratos de carbono<sup>1</sup> con diez o más unidades monoméricas<sup>2</sup>, que no son hidrolizados por las enzimas endógenas del intestino delgado humano y que pertenecen a las categorías siguientes:

- polímeros de carbohidratos comestibles que se encuentran naturalmente en los alimentos que se consumen;
- polímeros de carbohidratos obtenidos de materia prima alimentaria por medios físicos, enzimáticos o químicos, y que se haya demostrado que tienen un efecto fisiológico beneficioso para la salud mediante pruebas científicas generalmente aceptadas aportadas a las autoridades competentes;
- polímeros de carbohidratos sintéticos que haya demostrado que tienen un efecto fisiológico beneficioso para la salud como se ha demostrado mediante pruebas científicas generalmente aceptadas a las autoridades competentes.

- Nota 1: La fibra dietética, si es de origen vegetal, puede incluir fracciones de lignina y/u otros compuestos cuando están asociados a los polisacáridos en la pared celular vegetal y si tales compuestos se han cuantificado mediante el método de análisis gravimétrico de la AOAC para el análisis de la fibra dietética: las fracciones de lignina y los otros compuestos (fracciones proteínicas, compuestos fenólicos, ceras saponinas, fitatos, cutina, fitoesteroles, etc.) íntimamente “asociados” a los polisacáridos vegetales, suelen extraerse con los polisacáridos

según el método AOAC 991.43. Estas sustancias quedan incluidas en la definición de fibra por cuanto están efectivamente asociadas con la fracción polisacárida u oligosacáridica de la fibra. Sin embargo, no pueden ser definidas como fibra dietética si se extraen o incluso si se reintroducen en un alimento que contiene polisacáridos no digeribles. Al combinarse con polisacáridos, estas sustancias asociadas pueden aportar efectos beneficiosos complementarios (pendiente de la adopción de la sección sobre los métodos de análisis y muestreo).

- Nota 2: La decisión sobre si se deben incluir los carbohidratos con entre tres y nueve unidades monoméricas debe recaer en las autoridades nacionales” (pp.49-50, apéndice II).

Finalmente, y debido a la dificultad de volver a examinar el concepto de fibra dietética, por la inexistencia de una base científica sólida por parte de los expertos para determinar un punto de corte en el grado de polimerización de los carbohidratos, en el año 2010 se llega a un acuerdo en la definición de Fibra dietética en el Simposio Internacional: la construcción de un consenso científico. En la definición se incluyen a las partes de la planta o sus extractos y carbohidratos resistentes a la digestión y absorción en el intestino delgado humano, con fermentación parcial o total en el intestino grueso, lo que incluye a los oligosacáridos no digeribles con grado de polimerización de 3 o más unidades monoméricas, polisacáridos no digeribles, lignina y a otras sustancias asociadas a las plantas que no son digeribles.

Un último concepto a tener en cuenta para describir a la fibra dietética es el término de fibra cruda, representa al residuo de la fibra obtenido tras la acción de ácidos y álcalis diluidos e hirvientes en condiciones estandarizadas. Es, por consiguiente, un concepto más químico que biológico. Por otro lado, la fibra vegetal alude fundamentalmente a los elementos fibrosos que componen la pared de la célula vegetal (100).

### 1.2.2 Recomendación de la ingesta diaria de fibra dietética.

La posibilidad de llegar a conclusiones absolutas en cuanto a las recomendaciones de ingesta de fibra dietética presenta algunas dificultades. Si bien es cierto, que la mayoría de los países ha establecido sus propias recomendaciones de ingesta de fibra dependiendo de las características específicas de su población. Europa tiene sus propias recomendaciones de ingesta en los países nórdicos (Dinamarca, Finlandia, Islandia, Noruega y Suecia), en los países germánicos (Alemania, Austria y Suiza), en el Reino Unido, Irlanda, Francia, Bélgica, Italia y en España (101).

Por un lado, para llevar a cabo el mantenimiento de la flora intestinal se necesita que el colon realice una fermentación diaria de 50- 60 g de sustratos (fibra y/o constituyentes indigestibles de los alimentos). Sin embargo, si tenemos en cuenta que la ingesta media de fibra en los países desarrollados se encuentra en torno a los 20 g nos encontramos con el denominado 'carbohydrate gap': déficit de 30-40 g de materia orgánica no incluida en el concepto inicial de fibra (102). Actualmente podemos explicar este déficit teniendo en cuenta a aquella definición de fibra dietética que, además de los compuestos incluidos en la definición tradicional (polisacáridos celulósicos, hemicelulósicos y lignina), tiene en cuenta a otros constituyentes indigestibles de alimentos que también escapan al proceso digestivo y alcanzan el colon sin ser digeridos, como podemos ver en la tabla 7 (103,104).

Por tanto, además de los polisacáridos no almidónicos (fibra tradicional dietética, que dependiendo de la ingesta pueden representar entre 15-30 g/día), debemos considerar que el almidón resistente aportaría entre 15-20 g/día, los azúcares no absorbibles entre 2-10 g/día, los oligosacáridos entre 2-6 g/día, cierta cantidad de proteínas que escapan de la digestión en el intestino delgado entre 2-12 g/día y finalmente, el moco intestinal (la mucina es una proteína altamente glicosilada) aportaría entre 2-3 g/día de sustrato fermentable por el colon (103-105). Por tanto, de esta forma se explica la fermentación diaria de 50-60 g de sustratos por el colon.

**Tabla 7.** Constituyentes indigestibles de alimentos (modificado de 102,103).

<b>Sustratos de fermentación en el colon humano</b>	
<b>Sustancias endógenas</b>	<b>Sustancias exógenas</b>
Enzimas	Almidón resistente
Secreciones digestivas	Polisacáridos no almidón
Células epiteliales	Oligosacáridos
Ácidos orgánicos	Azúcares- alcohol
Urea	Quitina
Nitratos	Aminoazúcares
Secreciones biliares	Aditivos alimentarios
Otras sustancias orgánicas	Proteína y grasa
	Polifenoles y compuestos de Maillard
	Fitatos y esteroles
	Probióticos y agua

Tradicionalmente, los sistemas nacionales e internacionales de salud han centrado su interés en las tasas de morbilidad y mortalidad. Este hecho ha suscitado un interés creciente en la monitorización de los factores de riesgo para la salud en diversas poblaciones, con el objetivo de obtener la información necesaria para diseñar y aplicar programas de intervención en salud comunitaria (106). A pesar de las evidencias acumuladas a favor del consumo de fibra alimentaria, las recomendaciones actuales sobre qué tipo de fibra consumir y cuál es la cantidad óptima están aún por definir.

La definición de la fibra alimentaria no es lo único que ha suscitado una problemática por la falta de consenso, actualmente, las recomendaciones del consumo de fibra dietética no son las mismas en todos los países. La OMS/FAO y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), establecen unas recomendaciones de 25 g/día, además, cada país establece sus propias recomendaciones. El Reino Unido establece una ingesta diaria recomendada de 18 g/día de fibra dietética expresada como polisacáridos no almidonados, en Estados Unidos y Canadá se ha propuesto una cantidad de 38 g/día (107), en cambio, el consumo recomendado de fibra dietética para la población española, según el



documento de consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC), es de >25 g/día, dependiendo de la edad y sexo de la persona, o bien, el consumo de referencia dietética es de 14 g por 1000 Kcal (108,109). En el caso de los niños mayores de dos años de edad hasta los 18 años, se recomienda dar un consumo total de fibra de acuerdo al resultado de sumar 5 gr/día a la edad. Esto significa que niños de 5 años de edad necesitan 10 gramos de consumo de fibra al día (110). Sin embargo, algunos estudios referencian que las ingestas medias de fibra dietética en la actualidad se encuentran en valores de 18-20 g/día (111).

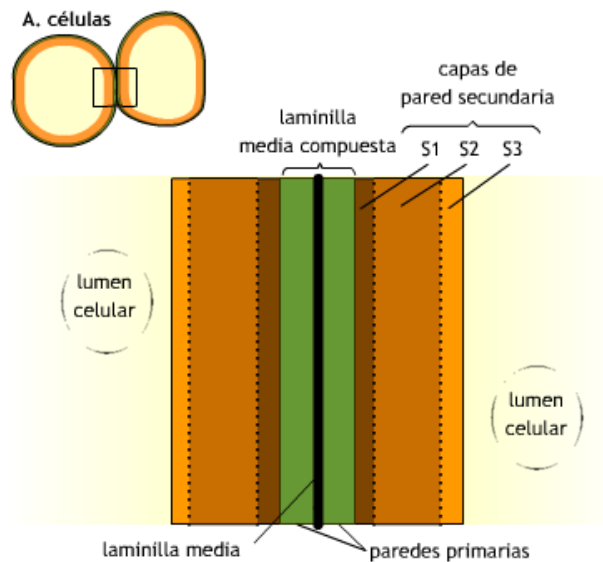
El consumo actual de fibra dietética total en España ha venido disminuyendo desde los años 60, fecha en la que la ingesta era equivalente o muy próxima a la ingesta recomendada. La ingesta en el año 2001 se estimó en 18,3 g/día equivalente a 6,4 g/1.000 kcal, de los cuales 6,3 g corresponden a fibra soluble. Desde entonces el consumo de fibra se establece entre 18 y 20 gramos al día con pequeñas variaciones interanuales. Esta ingesta está cuantitativamente lejos de las recomendaciones dietéticas descritas anteriormente, aunque desde un punto de vista cualitativo es de composición equilibrada y de buena calidad nutricional, debido a que el 34% del total corresponde a fibra soluble. Las frutas frescas y verduras aportan el 53% de la fibra total (y el 63% de la fibra soluble), mientras que el consumo de cereales supone un 39,7% (112,113).

Si hacemos referencia al almidón resistente, para obtener efectos de salud beneficiosos, se recomienda una ingesta de 20 g/día. Sin embargo, su consumo ha disminuido progresivamente por la incorporación de nuevos métodos de preparación y elaboración de alimentos en la dieta. Los datos que se conocen sobre la ingesta de almidón resistente de la población del medievo en Europa son de 50-100 g al día, sin embargo, en la actualidad se citan datos de ingesta de 3-8 g en países de desarrollados, variando considerablemente de un país a otro. Las principales fuentes de almidón resistente son entre otras, granos enteros o parcialmente molidos, semillas, legumbres, patatas, plátanos verdes y maíz de trigo. De acuerdo a las recomendaciones de ingesta y las principales fuentes de fibra resistente citadas, es poco probable que la sociedad actual recupere una alimentación rica de dichos alimentos, sin embargo, hay una alta disponibilidad de almidón resistente como ingrediente en productos de panadería y cereales entre otros (114).

### 1.2.3 Componentes de la fibra dietética.

El origen fundamental de los componentes de la fibra alimentaria es la pared celular de los vegetales, formada principalmente por polímeros de celulosa, hemicelulosa, pectina y el polímero fenólico de lignina. Sus estructuras y enlaces determinan sus efectos fisiológicos. Son tres las partes que podemos distinguir en la pared celular (Figura 4) (115,116):

- Lámina o pared media: es la primera en formarse, formada principalmente por sustancias pécticas.
- Lámina o pared primaria: su matriz está formada mayormente por hemicelulosas y pectinas, y en menor cantidad por proteínas estructurales. Las microfibrillas de celulosas están embebidas en una matriz desordenada y altamente hidratada.
- Lámina o pared secundaria: presente en algunos tipos celulares, y formada principalmente por celulosa y lignina. Consta de tres capas: S1 (capa externa), S2 (capa media o central) y S3 (capa interna).



**Figura 4.** Fisiología vegetal (modificado de 110)

Tradicionalmente, en los alimentos ha habido una mayor proporción de fibra dietética en forma de fibra soluble, aproximadamente un 75%. Sin embargo, en la actualidad la fibra dietética contenida en los alimentos procede de mezclas de ambas fibras, solubles e insolubles (79).

- Principales componentes de la fibra dietética:

- Celulosa: Es el componente principal de la pared celular en las plantas, y está formada por cadenas lineales no ramificadas de unidades monoméricas de D-glucosa con enlaces glucosídicos  $\beta$ -1,4 (hasta 10.000 unidades). Es un sustrato insoluble en agua que presenta una alta estabilidad y resistencia a la degradación al entrelazarse con hemicelulosa y lignina. Por tanto, solo algunos organismos celulolíticos pueden hidrolizarla y no puede ser digerida en ningún grado por las enzimas del sistema gastrointestinal humano (117,118).

- Hemicelulosa: Forma parte de un grupo muy heterogéneo de componentes. Como tales, se considera a un conjunto de polímeros más pequeños que la celulosa (de 50 a 2.000 unidades) con estructura ramificada. Al presentar distintos grupos químicos, poseen diferentes propiedades físicas y químicas, encontrando componentes solubles e insolubles. Este grupo principalmente está formado por pentosas (D-xilosa y L-arabinosa) y hexosas (D-glucosa, D-manosa y D-galactosa) además de azúcares ácidos (4-O-metilglucurónico, D-galacturónico y D-glucurónico, unidos mediante enlaces glucosídicos  $\beta$ -1,4 y  $\beta$ -1,3 (79).

- Lignina: es el polímero más abundante en la naturaleza después de la celulosa y hemicelulosa. No es un polisacárido sino un heteropolímero irregular, insoluble y ramificado, que contiene aproximadamente 40 unidades de fenilpropano, incluyendo alcoholes coniferílico, sinapílico y p-cumaril, sometidos a una polimerización y unidos por enlaces C-C y enlaces del tipo éter entre los anillos aromáticos (17).

- Sustancias pécticas: engloba un grupo complejo de polisacáridos cuyos constituyentes son los ramnogalacturanos (compuesto por ácido D-galacturónico principalmente) y arabinogalactonas. Son componentes estructurales de las paredes celulares de plantas y actúan relleno los espacios intercelulares. La pectina es soluble en agua y es capaz de gelificar, influyendo en la disminución de la velocidad del vaciado gástrico y en el tiempo de tránsito intestinal (115).

- Gomas y mucílagos: análogos por su composición y sus propiedades, son hidrocoloides que comprenden una amplia mezcla de polisacáridos viscosos y de alto peso molecular. Las gomas o exudados vegetales como la goma arábiga, gatti, karaya o tragacanto, y los mucílagos son estructuras muy ramificadas muy variables que poseen gran cantidad de azúcares neutros, así como ácidos urónicos (117,118).

- Almidón resistente: engloba a aquella fracción de almidón que no se hidroliza por la amilasa pancreática en el intestino delgado. Se trata de un polisacárido contenido en el maíz, la patata o el trigo que en los últimos años ha adquirido una tendencia creciente como fibra funcional, entre las fibras análogas no digeribles (119).

Algunas fibras extraídas tienen limitada su aplicación en ciertos alimentos debido a sus propiedades físicas y químicas, como es el caso de las fibras insolubles. Por otro lado, aunque las fibras solubles por su elevada viscosidad limiten su aplicabilidad en ciertos alimentos y bebidas, pueden modificarse a través de medios físicos, enzimáticos y químicos, variando así el tamaño de la partícula, solubilidad o su polimerización, consiguiendo un estado óptimo para su utilización en la industria alimentaria (119).

Este interés es debido a las ventajas que se obtienen al utilizar el almidón resistente para aumentar el porcentaje de fibra dietética de productos alimenticios al poder tratarse en forma química, física y enzimática para producir una variedad de fibras con propiedades funcionales. Además, como ingrediente alimentario, el almidón resistente aporta un menor contenido calórico (8 KJ/g) que el almidón digestible (15 KJ/g) por lo que su sustitución disminuiría el contenido energético de la formulación final del producto.

Entre las variedades de fibras de almidón resistente pueden comportarse como solubles o insolubles, creando un impacto en el potencial de la calidad del alimento (120). Entre estas variedades de fibras solubles procedentes del almidón resistente encontramos dextrinas resistentes, maltodextrinas resistentes a la digestión (MRD) y jarabe de maíz resistente. Una de las ventajas que aporta su utilización, es el beneficio obtenido sobre el colon humano, actuando además como un agente protector contra el cáncer de colon. Por tanto, la fibra resistente ha demostrado ser un aditivo para el consumidor tolerable que no afecta significativamente las características de los productos alimenticios (121). Podemos

decir que el almidón resistente está formado por la suma del almidón en sí y de los productos derivados de su descomposición, que no pueden ser absorbidos ni digeridos por el intestino delgado humano.

En la actualidad el almidón resistente se engloba en una clasificación de cinco tipos (122):

1. El almidón resistente tipo 1 (AR1), corresponde al almidón indigestible, es inaccesible debido a las barreras físicas de la matriz del alimento, evitando así la amilólisis. Es estable al calor en la mayoría de procesos de cocción, lo que permite su uso como ingrediente en una amplia variedad de comidas convencionales. Puede encontrarse en legumbres, donde el grano de almidón se encuentra atrapado dentro del tejido vegetal. El fresado y la masticación hacen que estos almidones sean más accesibles y menos resistentes.

2. El almidón resistente tipo 2 (AR2), se compone de gránulos de almidón de ciertas plantas que contienen almidón crudo que gelatiniza mal y tiene una hidrólisis lenta por las R-amilasas, por tanto, es poco susceptible a la digestión enzimática. Esta naturaleza resistente del AR2, está representada por una estructura compacta que limita la accesibilidad de las enzimas digestivas. Este tipo de almidón conserva su estructura y resistencia incluso durante el proceso de preparación de algunos alimentos. En la dieta el almidón crudo se consume en alimentos como el plátano.

3. El almidón resistente tipo 3 (AR3), es el almidón no granular retrogradado o cristalizado tras la cocción, este tipo de almidón resiste a la digestibilidad de las enzimas de la digestión. Este suceso se debe a los cambios que ocurren en las moléculas de amilosa y amilopectina cuando son sometidas a procesos de calentamiento y enfriamiento. Esto permite que sea estable en la mayoría de procesos de cocción, por tanto, es de particular interés en la industria alimentaria como ingrediente de una amplia variedad de alimentos convencionales. Este tipo está presente principalmente en la patata cocida y enfriada posteriormente, cortezas de pan, cortezas de cereales y en la fécula de maíz.

4. El almidón resistente tipo 4 (AR4), es un almidón modificado químicamente por algunos procesos, reticulación o mediante la adición de derivados químicos. Incluye éteres y ésteres de almidón, almidones con enlaces cruzados y almidones pirodextrinizados. Estas modificaciones químicas son la razón de que se reduzca la digestibilidad del almidón en el intestino delgado y,

por tanto, obtengamos un almidón resistente, en este caso, de tipo 4.

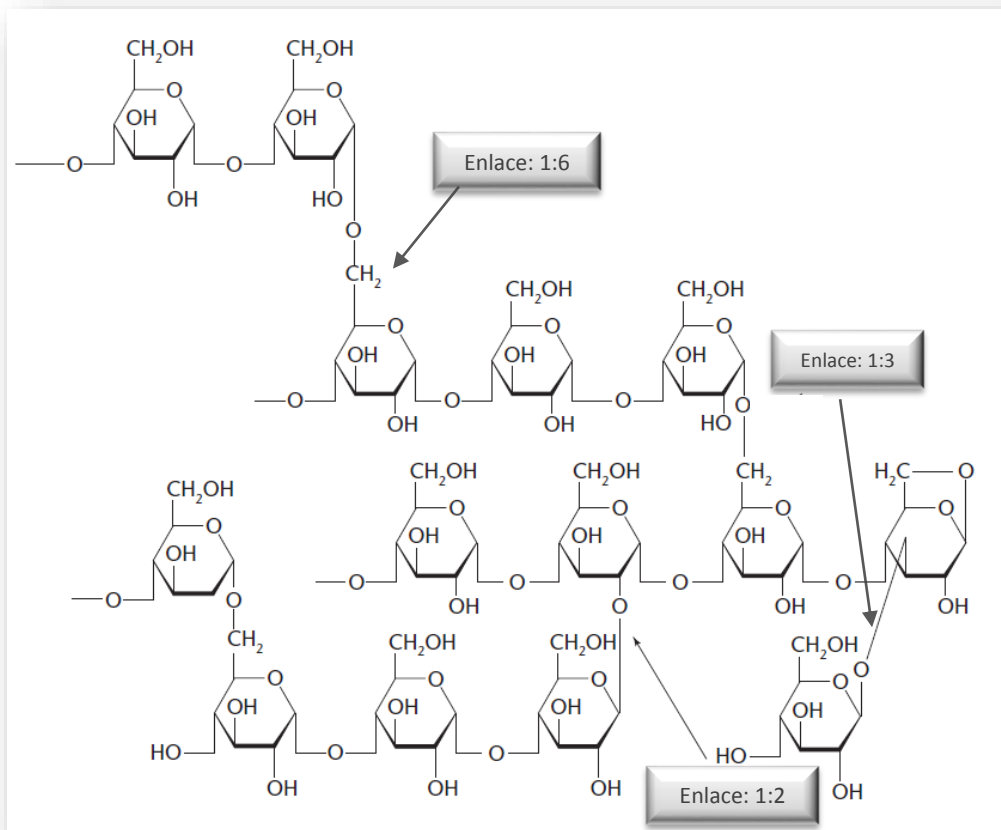
5. El almidón resistente tipo 5 (AR5), surge de la formación de complejos de amilosa y lípidos, que enmarañan moléculas de amilopectina. Estos complejos se pueden formar durante el procesamiento de alimentos y en condiciones controladas. AR5 está formado por polisacáridos lineales de  $\alpha$ -1,4 poliglucanos insolubles en agua y resistentes a la degradación por la  $\alpha$ -amilasa. Estos polisacáridos promueven la formación de AGCC, especialmente el butirato, el AGCC más importante (122).

La resistencia a la digestión de los tres tipos de fibras resistentes se atribuye a determinadas estructuras físicas, mientras que los parámetros moleculares de almidón (unidades de D-glucosa unidas por enlaces  $\alpha$ -1,4 /  $\alpha$ -1,6 glucosídicos) permanecen sustancialmente sin cambios (123). No sólo la cantidad de almidón resistente que alcanza el colon parece ser importante, se cree que las estructuras moleculares y físicas pueden tener repercusiones en la accesibilidad a la microbiota intestinal y por lo tanto, determinar sus propiedades prebióticas y butirógenas (124).

En los hidrolizados de almidón, también existen componentes indigeribles como las dextrinas y las maltodextrinas. La MRD, es una fibra soluble y parcialmente fermentable en el colon que ha demostrado ser beneficiosa para la salud en estudios realizados en animales y en humanos (125–128). Además, resulta de gran interés por sus propiedades físicas, las cuales le confieren idoneidad para ser utilizada en diferentes alimentos.

El ejemplo de MRD comercialmente disponible es Fibersol-2®. Esta MRD se obtiene a partir del almidón de maíz, mediante un procedimiento que comprende un proceso de hidrólisis con calor y una concentración baja de ácido clorhídrico en condiciones de baja humedad, un segundo proceso de hidrólisis con amilasa y finalmente un proceso de refinado y pulverización mediante spray-drying. La técnica spray-drying comprende un proceso de secado o deshidratación por pulverización. La ventaja de utilizar este método frente a otros es su estabilidad en el producto final, otros métodos de secado producen partículas de tamaño y forma irregular. La maltodextrina resistente resultante tiene un peso molecular aproximado de 2000 Da con enlaces glucosídicos  $\alpha$  (1→4) y  $\alpha$  (1→6) y enlaces  $\alpha$  (1→2) y  $\alpha$  (1→3) (129).

Debido a la estructura y las propiedades físicas de la MRD (Figura 5), en concreto de Fibersol<sup>®</sup>, el compuesto posee una mayor solubilidad en agua que la maltodextrina convencional y es parcialmente degradada por el sistema digestivo humano. De acuerdo a este hecho, la MRD ha suscitado un gran interés en la industria alimentaria para su incorporación a una variedad de productos alimenticios, además de por sus propiedades beneficiosas para la salud, intrínsecas de la fibra soluble. Además, la MRD no modifica significativamente las propiedades organolépticas del alimento (130,131).



**Figura 5:** Estructura de la maltodextrina resistente a la digestión (modificado de 128)

#### 1.2.4 Clasificación de la fibra dietética

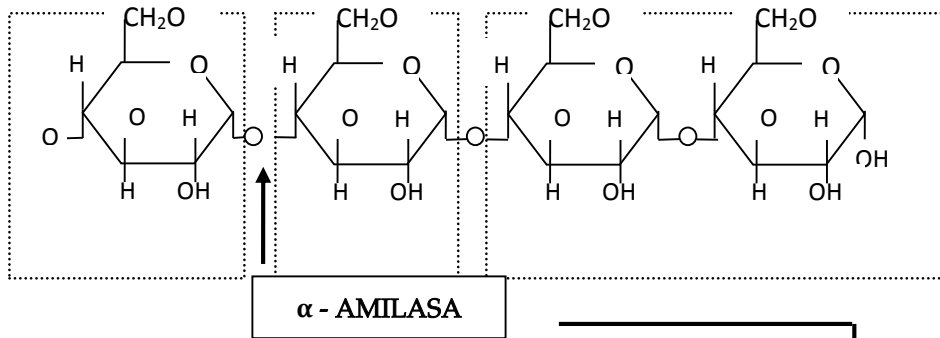
Como se ha desarrollado en su definición, es una entidad heterogénea integrada por diferentes compuestos y de ahí, que pueda clasificarse de acuerdo a diferentes criterios como su origen botánico, la naturaleza química de sus componentes, sus propiedades físicas y sus diversas propiedades biológicas como la relación con la estructura de la pared celular. Sin embargo, ninguno es plenamente satisfactorio y la clasificación más aceptada de fibra dietética difiere de su solubilidad en un tampón a un pH definido, y / o su fermentabilidad en un sistema *in vitro* usando una solución enzimática acuosa representativa de enzimas alimentarias humanas. De esta forma tendríamos, por un lado, fibra soluble, fermentable y viscosa y por otro lado, fibra insoluble, no viscosa y escasamente fermentable (79).

Desde un punto de vista estructural está constituida, mayoritariamente, por polímeros de monosacáridos no amiláceos resistentes a la acción de la  $\alpha$ -amilasa (Figura 6) y constituyentes de la pared celular vegetal como la celulosa, hemicelulosa, sustancias pécticas, gomas, almidón resistente e inulina, que pueden estar asociados con la lignina y otros constituyentes de las células vegetales, fibras de fuentes animales como la quitina y el quitosán y polímeros de carbohidratos no digeribles modificados o sintéticos, como los polifenoles, flavonoides, proantocianidinas, ceras, saponinas, cutina, fitatos, ésteres del ácido acético y minerales (133).

Los polisacáridos resistentes son polímeros que contienen más de diez unidades monoméricas y los oligosacáridos resistentes contienen un número menor de polimerización, de tres a diez moléculas de monosacáridos (Tabla 8) (134). A continuación, se detalla la clasificación de los hidratos de carbono por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura y la Organización Mundial de la Salud (FAO/WHO) modificada por la EFSA (Tabla 9).



Amilosas: enlace  $\alpha$  (1-4)



Amilopectinas: enlaces  $\alpha$  (1-4) y  $\alpha$  (1-6)

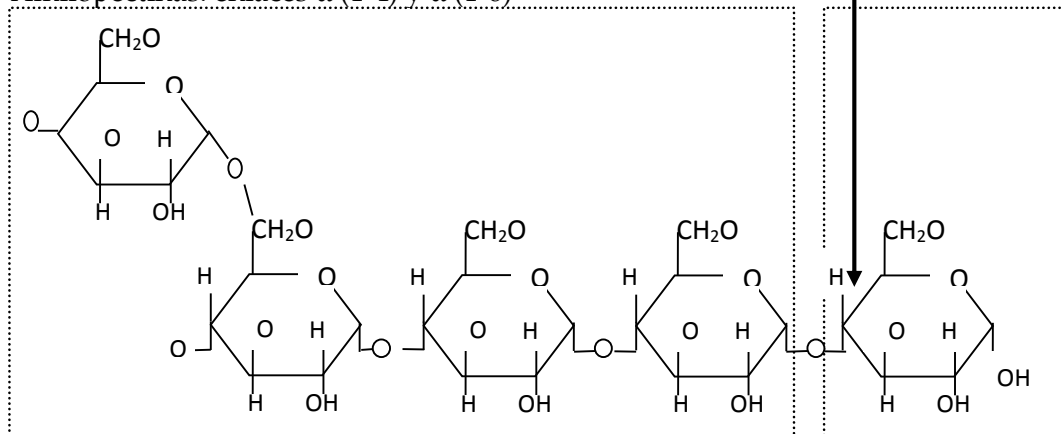


Figura 6. Acción de la  $\alpha$ -amilasa en amilosas y amilopectinas (modificado de 126)

**Tabla 8.** Clasificación de los componentes de la fibra dietética (modificado de 130)

Oligosacáridos resistentes (de 3 a 9 unidades monoméricas)			
Rafinosa; Estaquirosa; Verbascosa			
Fructanos: Inulina; Oligofructosa y Fructo-oligosacáridos (FOS)			
Galacto-oligosacáridos (GOS); trans- galactooligosacáridos (TOS) y Galactotriosa			
Isomalto-oligosacáridos (IMOs) y Xylo-oligosacáridos			
Soyaoligosacáridos (SOS)			
Maltodextrinas resistentes, ciclodextrinas resistentes y otras dextrinas resistentes			
Polisacáridos resistentes a la digestión (con más de 10 unidades monoméricas)			
Almidón resistente a la digestión	AR 1	Físicamente inaccesible	Granos parcialmente molidos, semillas y leguminosas
	AR 2	Gránulos crudos	Almidón de patata crudo
	AR 3	Almidón retrogradado no granular, cristalino	Cereales para el desayuno, almidón cocido y enfriado
	AR 4	Almidón modificado químicamente.	Almidones modificados con enlaces cross-linked
Polisacáridos no almidón resistentes a la digestión	Celulosa		
	Polisacáridos no celulósicos	Metilcelulosa, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetil celulosa	
		Hemicelulosa	Una parte es soluble
		Beta glucanos de levaduras y mohos y Beta-glucanos de cereales (aPM)	
		Pectina puede ser de dos tipos: soluble e insoluble	
		Pentosanos: de dos tipos: soluble e insoluble	
		Polisacáridos de algas	Carragenina, Alginato, Agar o Agar-agar
		Gomas	Goma gellan, goma xantana, goma arábica, goma tragacanto, etc. Galactomananos: goma guar, goma de alholva.
		Mucílagos	
		Polidextrosas	
Polímero de Fenilpropano			
Lignina			
*Solubilidad en agua y Peso molecular: aPM= alto peso molecular y bPM= bajo peso molecular			

**Tabla 9.** Clasificación de los hidratos de carbono por la FAO/WHO modificada por la EFSA (135).

Clase	Subgrupo	Componentes	Monómeros	Digestibilidad*
Azúcares	Monosacáridos	Glu, Gal y Fru		+
	Disacáridos	Sacarosa	Glu, Fru	+
		Lactosa	Glu, Fru	+ (-) ***
		Trehalosa	Glu	+
Maltosa		Glu	+	
Oligosacáridos (3-9)	Maltooligosacáridos	Maltodextrinas	Glu	+
	Otros oligosacáridos	GOS	Gal, Fru	-
		FOS	Fru, Glu	-
		Polidextrosas	Glu	-
Dextrinas resistentes		Glu	-	
Polialcoholes	Maltitol, Sorbitol, Xilitol, Lactilol			+/-
Polisacáridos (>9)	Almidones	Amilosa	Glu	+ (-)
		Amilopeptina	Glu	+ (-)
		Almidón modificado	Glu	-
		Almidón resistente	Glu	-
		Inulina	Fru	-
	Polisacáridos no amiláceos	Celulosa Hemicelulosa Pectinas Otros hidrocoloides (gomas, mucílagos y β glucanos)	Glu Variable Ác. Urónicos Variable	- - - -
Sustancias relacionadas	Lignina			-

\* Grado de polimerización, indica la digestibilidad en el intestino delgado: + digestible, + (-) mayormente digerible, +/- parcialmente digerible, - no digerible.

\*\*\* Pobre digestibilidad de la lactosa en individuos con una baja actividad de la enzima lactasa.

Fru=Fructosa, Glu=Glucosa, Gal=Galactosa, GOS=α-Galactósidos, FOS=Fructooligosacáridos, Ác= ácidos.

#### *1.2.4.1 Clasificación de la fibra dietética según su solubilidad.*

El comportamiento de las distintas fibras en relación con el agua es muy diverso y depende de muchos factores (136), entre los que podemos señalar la prevalencia de grupos hidroxilo y carboxilo, y la estructura tridimensional. Los grupos hidroxilo presentes en la fibra establecen puentes de hidrógeno con las moléculas de agua; los grupos carboxílicos, a través de interacciones iónicas más fuertes, se unen con iones metálicos y éstos, a su vez, con el agua. Esta unión además favorecerá la orientación de las moléculas de agua. En tercer lugar, la presencia de la estructura tridimensional de los polímeros, lineal o ramificada, permite la acumulación de agua en la matriz de la fibra. Debido al diferente comportamiento en relación con el agua, se habla de fibras solubles y fibras insolubles, condicionando de forma importante sus efectos fisiológicos y su funcionalidad tecnológica (137).

Las fibras solubles en contacto con el agua forman un retículo donde ésta queda atrapada, originando soluciones de gran viscosidad. Son fibras con elevada capacidad para retener agua. Entre ellas podemos destacar las pectinas, algunas hemicelulosas, las gomas, los mucílagos y los polisacáridos procedentes de algas. La capacidad gelificante es la responsable de muchos de los efectos fisiológicos de la fibra, como la disminución de la glucemia postprandial y de los niveles plasmáticos de colesterol (137,138).

Las fibras insolubles, como la celulosa, diversas hemicelulosas y la lignina, se caracterizan por su porosidad, baja densidad, su escasa capacidad para formar soluciones viscosas y no dispersarse en agua (136). Estas fibras pueden retener agua y aumentar el volumen de las heces hasta 20 veces su peso, aunque esta capacidad es siempre menor que en el caso de las fibras solubles.

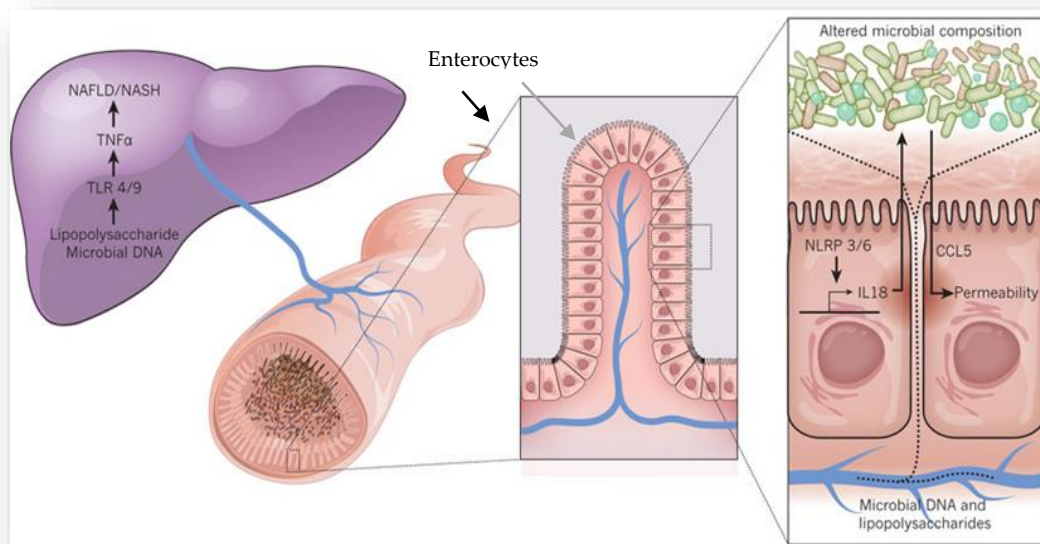
Además de la solubilidad e insolubilidad de la fibra existen características físicas que pueden influir también en la capacidad de captar agua; por tanto, es muy importante el tamaño de la partícula ingerida. Finalmente, es interesante resaltar que los procesos de fermentación en el intestino grueso pueden afectar a la capacidad de retención hídrica de los diferentes tipos de fibra. Así, las fibras que contiene componentes insolubles tales como la celulosa y la hemicelulosa, con menor grado de retención acuosa inicial, tienden a tener un mayor efecto sobre la retención final de agua y, por tanto, un mayor peso fecal que las solubles. La razón de este hecho, aparentemente paradójico, radica en que las fibras solubles que

retienen más agua en los segmentos digestivos iniciales son fermentadas por la microbiota intestinal colónica, con lo que se produce más masa bacteriana que contribuye a la masa fecal, pero desaparece el agua que retenían.

Por el contrario, la fibra insoluble es mucho menos atacable por la microbiota, contribuyendo decisivamente a los contenidos fecales por el residuo no digerido y el agua retenida, aunque en principio esta última era menor comparativamente con la que retenía la fibra soluble. En este sentido, el salvado de trigo, rico en celulosa y hemicelulosa no soluble, aumenta mucho el residuo no digerido, mientras que la fibra de frutas y verduras y otros polisacáridos solubles fermentan en gran proporción dando lugar a una menor masa fecal, aunque produzcan una gran masa bacteriana. En los alimentos generalmente se encuentra una mezcla de fibra dietética soluble y fibra dietética insoluble (138,139).

#### *1.2.4.2 Clasificación de la fibra según su fermentabilidad.*

El tracto gastrointestinal constituye la interfase de comunicación del individuo entre su medio externo e interno. Su estructura y composición está perfectamente adaptada para reconocer analítica y bioquímicamente sustancias endógenas y exógenas ejerciendo, por tanto, una función de defensa al reconocer elementos foráneos y de nutrición al digerir y absorber nutrientes. Estas funciones no solo dependen de las estructuras del tubo digestivo o de la barrera intestinal, la presencia y la interacción de los microbios que colonicen el intestino juega un papel esencial. La barrera intestinal, por un lado, es esencial para mantener una relación beneficiosa entre el huésped y los microbios comensales que proporcionan el beneficio de la simbiosis, por otro lado, es esencial para dotar al sistema gastrointestinal de elementos inmunitarios en su mayoría, contra patógenos. Como se observa en la figura 7, para su adaptación al ambiente microbiano, estos mecanismos locales y sistémicos inmunitarios están en continua remodelación mediante las interacciones que suceden entre los microorganismos, los tejidos linfoides y el epitelio intestinal. (140).



**Figura 7.** Interacciones de la barrera gastrointestinal (modificado de 134).

Un mecanismo acción relevante, asociado a la fibra alimentaria es su fermentación en el colon y su consecuente modificación de la microflora intestinal. La fibra llega al intestino grueso de forma inalterada. En esta porción del intestino grueso, al contrario de lo que ocurre con las enzimas digestivas humanas del intestino delgado, las bacterias del colon mediante sus numerosas enzimas de gran actividad metabólica, digieren en mayor o menor medida la fibra alimentaria además de otros sustratos endógenos. Esta acción depende de la composición química y estructura de la fibra. Por lo que, como podemos observar en la tabla 9, el grado de fermentación de las fibras alimentarias es altamente variable, varía desde una fermentación incompleta con las ligninas a una fermentación casi completa con pectinas (123). Los principales sustratos endógenos son carbohidratos (por ejemplo, mucinas y glucoproteínas) y carbohidratos que escapan a la digestión en el tracto gastrointestinal superior. Estos incluyen almidones resistentes, polisacáridos no amiláceos, oligosacáridos no digeribles y alcoholes del azúcar (81).

Los productos resultantes de la fermentación que realizan los colonocitos son, además de energía, hidrógeno, metano, dióxido de carbono y lactato, AGCC, principalmente acetato, propionato y butirato. En general estos subproductos de la fermentación contribuyen de manera significativa junto con el sistema inmunitario

a disminuir los organismos patógenos y aumentar el volumen de las heces por el aumento de la masa bacteriana y fecal (141). Se estima que se producen aproximadamente 30 g de bacterias por cada 100 g de hidratos de carbono fermentados. El pH resultante de esta reacción desciende bruscamente de 7-7,5 a 6-6,5 lo que reduce la degradación peptídica y la formación de compuestos tóxicos tales como amoníaco, aminas y compuestos fenólicos (142).

Es importante tener en cuenta que la degradación total o parcial de la fibra en el colon no sólo depende del tipo de ésta, sino también de la velocidad con que se realiza el tránsito a lo largo del mismo; en el caso de un tránsito rápido, el porcentaje de degradación es más pequeño que si acontece de forma lenta (143). Como podemos observar en la tabla 10, la mayoría de los tipos de fibra pueden ser fermentadas por las bacterias intestinales, aunque en general las solubles lo son en mayor cantidad que las insolubles. Así, las pectinas, gomas o mucílagos tienen un grado de fermentabilidad mayor que la celulosa (144).

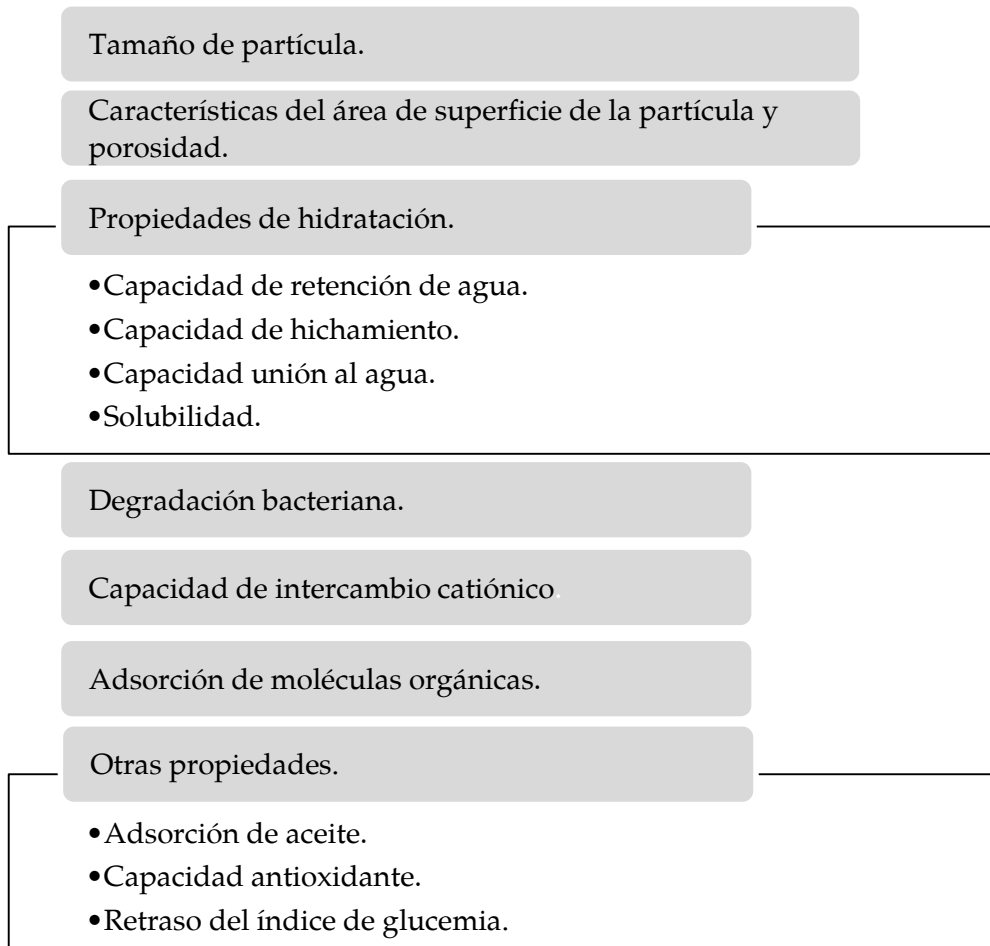
**Tabla 10.** Clasificación de la fibra según el grado de fermentación.

<b>Fibras fermentables (&gt;70%)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fibras solubles ricas en hemicelulosas (goma guar, glucomanano) o ricas en ácidos glucurónicos (pectinaso algunas gomas).</li><li>• También se incluyen en este grupo los fructanos.</li></ul>
<b>Fibras parcialmente fermentables (10-70%)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fibras insolubles ricas en celulosa.</li><li>• Algunas fibras solubles como el agar, ciertas fibras resistentes.</li><li>• Otras parcialmente solubles como las semillas de Plantago o el salvado de arroz.</li></ul>
<b>Fibras no fermentables (&lt;10%)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Entre éstas destacamos fibras insolubles como la lignina y algunas fibras solubles como la carragenina, metilcelulosa y carboximetilcelulosa.</li></ul>

### 1.2.5 Propiedades físico-químicas de la fibra dietética.

El estudio de las propiedades físico-químicas de la fibra constituye un factor determinante de los efectos fisiológicos que produce a su paso por el tracto gastrointestinal del organismo (79). En la actualidad, constituyen un reto en la industria alimentaria, pues el tipo y la cantidad de fibra incide en la digestibilidad y cantidad de nutrientes absorbidos en el organismo o en el peso de las heces entre otras (145). Además de las propiedades de solubilidad y fermentación comentadas anteriormente, existen otras propiedades físico-químicas que podemos ver de forma resumida en la tabla 11 y algunas se desarrollan a continuación:

**Tabla 11.** Esquema de propiedades físico-químicas de la fibra alimentaria.





- Tamaño de partícula: la granulometría de la fibra tiene una función relevante en el control de los procesos del tracto digestivo como son, por ejemplo, la velocidad en el tránsito intestinal, la fermentación colónica y la excreción fecal. Este hecho afecta sobre todo a la capacidad de adsorción y retención de sales y a la degradación de compuestos intracelulares por las secreciones digestivas, entre otros procesos (79). No obstante, no se puede relacionar directamente el tamaño de partícula antes de la ingesta, con el tiempo de tránsito intestinal, debido a que, el tamaño de la partícula depende del tipo de pared, del procesamiento realizado sobre el alimento vegetal y el paso por el tránsito intestinal como resultado de la masticación, deglución, digestión e intervención bacteriana en el intestino grueso (146).

En un estudio realizado por Raghavendra y cols. (147) sobre la molienda de residuos de coco, se observó que por debajo de un tamaño de 550  $\mu\text{m}$  las propiedades de hidratación disminuyen con la disminución del tamaño del gránulo, al igual que desciende la capacidad de absorción de grasa. Esto es debido a que la fibra con partículas de gran tamaño tiene baja densidad, la cual aumenta a medida que se reduce el tamaño de la partícula, por tanto, con el consumo de salvado de cereales de grano grueso, el bolo fecal será poco denso y con el consumo de salvado finamente triturado se produciría el efecto contrario (148). El tamaño ideal de partículas de fibra para consumo humano está ubicado en un rango de 50 a 500  $\mu\text{m}$ ; un tamaño mayor puede originar una sensación fibrosa que dificultaría la masticación y deglución del alimento y afectar a la apariencia del producto, en cambio tamaños menores pueden presentar problemas en la hidratación al favorecer la formación de grumos, ocasionar apelmazamiento y por lo tanto compresión del producto (79).

- Características del área de superficie de la partícula y porosidad: la porosidad y la superficie de la partícula, dependerá del origen y tratamiento proporcionado sobre el alimento. Esta propiedad tiene un papel importante para determinar algunos efectos fisiológicos de la fibra a través de la fermentación (disponibilidad de degradación por las bacterias colónicas) y de la adsorción de algunas moléculas mediante una mayor o menor porosidad. En este sentido a mayor porosidad, mayor hidratación de la partícula y mayor superficie disponible para permitir una unión mayor a cationes y moléculas orgánicas (146).

• Propiedades de hidratación: en términos generales, las propiedades de hidratación de la fibra determinan parcialmente los efectos fisiológicos en el tracto digestivo, el aumento del volumen fecal o la fermentación colónica. Además, determinan el nivel máximo de incorporación a un alimento. Existen diferentes aspectos de la hidratación que requieren ser definidos por separado (138,146):

- Capacidad de retención de agua: corresponde a la cantidad de agua retenida por la fibra alimentaria sin que exista una aplicación de una fuerza externa. La fibra posee la capacidad de retener agua en la matriz que la forma, mediante la formación de puentes de hidrógeno. Procesos como la molienda, el calentamiento, la cocción por extrusión y el secado, pueden modificar las propiedades físicas, de la matriz de la fibra y afectar por tanto a la hidratación. Al igual sucede con las condiciones ambientales como la temperatura, pH, fuerza iónica, constante dieléctrica de la solución circundante y la naturaleza de los iones sobre la fibra que contiene polielectrolitos (146,149).

- Capacidad de hinchamiento: es variable y es la primera parte del proceso de solubilización. Consiste en la entrada de agua que expande las macromoléculas hasta que son completamente extendidas y dispersadas, después de lo cual se solubilizan (138).

- Capacidad de unión al agua: es la cantidad de agua que permanece unida a la fibra hidratada tras la aplicación de una fuerza externa (146,150).

- Solubilidad: es una propiedad que tiene profundos efectos en la funcionalidad de la fibra. La naturaleza soluble e insoluble de fibras dietéticas decide su funcionalidad tecnológica y efectos fisiológicos (151). El procesamiento de alimentos obtiene mejores resultados al incorporar fibra soluble en vez de fibra insoluble, ya que proporciona viscosidad, capacidad para formar geles y actuar como emulsionante (123).

• Capacidad de retención de compuestos orgánicos: la fibra posee la propiedad de unirse a un gran número de compuestos orgánicos, es capaz de atrapar ácidos biliares, colesterol u otras grasas, hidratos de carbono como la glucosa, y proteínas. La matriz de gel formada por las fibras solubles, pueden atrapar algunos ácidos biliares secretados por la vesícula biliar. Además, esta capacidad de adsorción puede verse influida por el pH, el tiempo de exposición, las formas físicas y químicas de la fibra y la naturaleza de los ácidos biliares. Esta adsorción o unión se produce a lo largo del tracto gastrointestinal, evitando así que

las enzimas digestivas puedan degradarlos y que sean absorbidos a través de la mucosa intestinal. Esta propiedad puede determinar un papel importante en diversos efectos fisiológicos que se le atribuyen a la fibra alimentaria, por ejemplo, el efecto hipocolesterolémico e hipoglucémico (123,146).

#### **1.2.6. Efectos beneficiosos de la fibra dietética.**

Las propiedades fisiológicas de la fibra dietética determinan su importancia en el organismo humano y, en consecuencia, su requerimiento cuantitativo y cualitativo en la dieta. El consumo de fibra está ampliamente asociado a numerosos efectos beneficiosos. Primordialmente realiza una función importante en todo el sistema digestivo, desde la masticación hasta la evacuación de las heces (150). Pero estos efectos serán diferentes dependiendo de las características físicas y químicas de la fibra, su capacidad de fermentación y la porción del intestino considerada. Sin embargo, la no digestibilidad es la característica clave para determinar sus funciones fisiológicas e incluso fue un factor clave en su definición. Este factor clave ha extendido las definiciones recientes para incluir a los carbohidratos no digeribles como el almidón resistente y los oligosacáridos no digeribles. Sin embargo, debemos entender que el factor "no digerible" no es absoluto, excepto para los polisacáridos no amiláceos y otros componentes de la fibra dietética. No obstante, el almidón resistente se comporta de una manera relativa en cuanto a su digestibilidad superior en el intestino grueso y dependerá de la masticación o el tiempo de tránsito gastrointestinal (92,105).

Entre los efectos fisiológicos que pueden resultar de interés, destacan efectos beneficiosos relacionados con el estreñimiento, prevención de cáncer de colon, enfermedades cardiovasculares, control de peso y glucemia o efectos hipocolesterolémicos. A través de la actividad de la microflora intestinal y su modulación con la dieta, el colon juega el papel principal en la nutrición del huésped, que está estrechamente relacionado con su propiedad de fermentabilidad y efecto prebiótico (150).

Concretamente las fibras fermentables y solubles, por su solubilidad y su propiedad de formar soluciones viscosas aumentan la sensación de saciedad retrasando el vaciamiento gástrico y aumentando su distensión. En el intestino delgado enlentece el tiempo de tránsito y aumenta el espesor de la capa de agua

que han de traspasar los solutos para llegar al enterocito, disminuyendo la absorción de glucosa, lípidos y aminoácidos. Son varias las revisiones cualitativas que se han centrado en el mecanismo de acción de las fibras solubles, tales como la avena, psyllium, pectina, y goma guar, sugiriendo que estas fibras disminuyen el colesterol LDL y los lípidos al alterar la formación de micelas (152).

Las fibras insolubles, por el contrario, no se disuelven en agua por lo que, son generalmente menos fermentables por la microflora del colon e indigestas (83), pasan por el intestino casi intactas. A pesar de ello, son capaces de retener cierta cantidad de agua en su matriz estructural, formando soluciones de baja viscosidad. Este efecto ayuda a normalizar la funcionalidad del intestino grueso, resultando heces más acuosas y facilitando así el tránsito (106). También pueden contribuir al retraso de la absorción de glucosa y a controlar y equilibrar el pH en el intestino (109,137,153).

La fibra es actualmente el primer blanco de la intervención dietética por los diversos procesos fisiológicos en los que interviene. A través de la actividad de la microflora intestinal y su modulación con la dieta, el colon juega el papel principal en la nutrición del huésped, que está estrechamente relacionado con su propiedad de fermentabilidad y efecto prebiótico (150).

#### *1.2.6.1 Factor de riesgo cardiovascular.*

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son actualmente, la causa más común de muerte a nivel mundial. Un estudio realizado en 2010 estimó que las enfermedades cardiovasculares provocaron 15,6 millones de muertes en el mundo, un 29,6% (154). Paradójicamente las enfermedades del corazón, mientras que son la causa más frecuente de muerte, son probablemente las que cursan con factores de riesgo más modificables. Se estima que el 82% de las enfermedades del corazón se atribuyen a hábitos de vida no saludables enmarcados en la dieta, la actividad física y el abuso del tabaco; no obstante, el 60% se atribuye a los patrones dietéticos (155).

La fibra dietética, mediante diferentes vías de activación, previene la enfermedad cardiovascular, por ejemplo, a través de la disminución de la absorción de grasa en el intestino o inhibiendo la formación de grasa por parte del hígado, ayudando así, a mantener unos niveles de colesterol aceptables (156). De acuerdo a un meta- análisis publicado por Threapleton y cols (157), el aumento del consume

de fibra (fibra total, fibra insoluble y fibra proveniente de cereales y vegetales) se asocia con una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular y eventos coronarios. Otro meta-análisis más antiguo publicado por Pereira y cols. (158) concluyó que un aumento de 10 g de fibra al día reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares y sus complicaciones. En este mismo meta-análisis refieren una reducción del 27% de muertes por obstrucción de las arterias coronarias asociada con una ingesta de fibra total incrementada, una reducción del 25% asociada a la ingesta de fibra proveniente de cereales y del 30% tras el consumo de fibra proveniente de frutas. Además, este consumo adicional de fibra proveniente de cereales integrales, fruta y vegetales se ha asociado a una reducción de la prevalencia de ictus isquémicos (155).

En referencia a la fibra resistente, existe controversia. Cada vez, son más numerosos los estudios, de intervención en humanos, que concluyen una reducción eficaz en los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol tras el consumo de fibra resistente. Sin embargo, otros estudios en seres humanos, no obtuvieron cambios en el colesterol total. Por lo tanto, se necesitan más estudios de investigación que ayuden a comprender mejor la influencia de la fibra resistente sobre el metabolismo del colesterol y otras patologías en los seres humanos (159).

Aunque la bajada en el nivel de colesterol por efecto de la fibra soluble (en especial la fibra soluble viscosa) contribuya en mayor proporción al efecto cardioprotector de esta, hay otros mecanismos que juegan un rol importante en la enfermedad cardiovascular (ej. niveles de colesterol elevados, presión arterial alta, obesidad y diabetes). Por ello, la fibra puede ayudar a reducir la presión arterial de forma significativa, en caso de hipertensión (153). Son varios los estudios epidemiológicos y meta-análisis que han evaluado el efecto del consumo de fibra en la presión arterial concluyendo que ayuda a reducirla en pacientes hipertensos, y de forma menos significativa en pacientes normotensos. No obstante, la reducción en las cifras de colesterol plasmático está relacionada con una mejora de la función endotelial, lo que repercute directamente en la mejora de la presión arterial (108).

#### *1.2.6.2 Control del apetito y obesidad*

Actualmente las fibras dietéticas, tales como almidones resistentes, constituyen un campo muy estudiado, e incluso constituyen la herramienta

principal de diversas intervenciones nutricionales diseñadas para la prevención de enfermedades metabólicas (81,160,161). En concreto, se ha referenciado ampliamente que la fibra resistente puede modular la sensibilidad a la insulina en voluntarios adultos con obesidad, así como en pacientes con síndrome metabólico (162–164). Varios estudios prospectivos de cohortes han determinado que las personas que consumen más fibra en su dieta tienen un peso menor que aquellas que ingieren menos cantidad (81). Este hecho se puede explicar por la disminución de la saciedad. Al consumir fibra soluble y viscosa se necesita más tiempo para masticarla y retrasa el vaciamiento gástrico por su propiedad de formar geles. Sin embargo, este retraso del vaciamiento gástrico provoca que disminuya la absorción de algunos nutrientes a nivel del intestino delgado, como los hidratos de carbono, al tiempo que se enlentece la absorción de glucosa, lo que produce una liberación más lenta de insulina postprandial (108,165). Así mismo, se ha sugerido que con el paso de los alimentos a través del tracto gastrointestinal se liberan varias hormonas, relacionadas con la regulación de la saciedad, apetito y metabolismo energético, como son la colecistoquinina, la grelina o el polipéptido YY (166).

Guerin-Deremaux y cols. (167) realizaron un estudio clínico controlado, doble ciego y aleatorizado con placebo para determinar el efecto saciante a corto plazo de diferentes dosis de suplementos dietéticos contenidos en dextrina de trigo. Reclutaron 100 individuos obesos, y se asignaron para recibir placebo u 8, 14, 18, o 24 g al día de dextrina de trigo (n= 20 individuos por grupo) durante 21 días. Tras la evaluación de la saciedad en los días -2, 0, 2, 5, 7, 14, y 21 obtuvieron una reducción significativa del estado de sensación de hambre en el grupo que consumió 24 g al día de dextrina de trigo desde el día 5 hasta el final de la evaluación y desde el día 7 en los grupos que ingirieron 14 y 18 g al día. Sin embargo, los periodos sin hambre entre comidas fueron más dilatados en el grupo que consumió 24 g.

A pesar de que existen pocos estudios de intervención con periodos de tiempo amplios, son varias las razones para cerciorar que el consumo de almidón resistente ayuda a mantener el control del peso en los seres humanos. Cabe destacar que, en general, las dietas ricas en fibra presentan una baja proporción calórica, debido a que su consumo provoca el desplazamiento en la dieta de otros alimentos con un mayor contenido calórico. En el caso del almidón resistente, la densidad de energía se reduce al sustituir en la dieta el almidón de digestión

rápida con almidón resistente. Varios estudios han encontrado que la reducción de la densidad energética de la dieta aumenta la saciedad y pérdida de peso (121).

En este estudio realizado por Guerein-Deremaux y cols. (167) también evaluaron la ingesta calórica al día de los suplementos durante 9 semanas resultando una disminución significativa de esta, desde la semana 2 hasta el final del estudio (semana 9), para los grupos que consumieron 14, 18 y 24 g al día de dextrina de trigo. En esta misma línea, en un estudio se estimó que un aumento en la ingesta de fibra alimentaria de 14 g al día provocó una disminución del 10% en el consumo de energía y una pérdida de peso de 2 kg durante un periodo de 4 meses (81).

#### *1.2.6.3 Diabetes mellitus e hiperglucemia.*

En la incorporación a la dieta habitual de alimentos contenidos en carbohidratos se debe tener en cuenta a parte de la composición química, la capacidad de influir en la glucemia postprandial. Los hidratos de carbono que determinan las concentraciones de glucosa en sangre son aquellos que se absorben rápidamente en el intestino delgado; sin embargo, la fibra dietética no puede ser digerida en el intestino ni degradada por las bacterias colónicas. Además, es fermentada por los colonocitos produciendo ácidos grasos de cadena corta que contribuyen a modulación de glucosa y metabolismo de lípidos en el hígado (168).

El término índice glucémico (IG) o respuesta glucémica hace referencia a la capacidad que tiene un producto alimenticio de aumentar el nivel de glucosa postprandial en sangre. El IG se define como el incremento del área bajo la curva de glucosa en sangre producido por la ingesta de una cantidad estándar de carbohidratos del alimento a evaluar, usualmente 50 g, en relación a la ingesta de la misma cantidad de carbohidratos de un alimento control (por lo general el pan blanco o glucosa). Debido a estos efectos, en los últimos años ha habido un creciente interés popular y comercial en el concepto de IG para el abordaje de la diabetes y el peso corporal. Además, son múltiples los mecanismos que describen una relación inversa entre el consumo de fibra y el desarrollo de la diabetes tipo 2.

Algunos factores de riesgo, incluyendo el aumento de las cifras de glucosa en ayunas y postprandial, así como una disminución de la sensibilidad a la insulina o la obesidad, son reversibles mediante modificaciones del estilo de vida, las cuales han demostrado ser más efectivas que las intervenciones farmacológicas para retrasar la aparición de la diabetes tipo 2 (121).

En este contexto podemos mencionar el potencial que se adquiere al consumir regularmente la cantidad recomendada de fibra para atenuar la velocidad de absorción de glucosa, prevenir el aumento de peso y aumentar la cantidad de nutrientes y antioxidantes de la dieta. Tales efectos, como se ha comentado en anteriores apartados, ayudan a prevenir una aparición temprana de la diabetes. Uno de estos cambios de estilo de vida es la sustitución en los alimentos del almidón ordinario por almidón resistente, debido a su bajo índice glucémico. Se ha demostrado en estudios en humanos que, aquellos sujetos que ingerían alimentos con un alto contenido en almidón resistente obtenían una concentración de glucosa postprandial y una sensibilidad a la insulina inferior que aquellos que consumían alimentos contenidos en almidón ordinario (169,170).

#### *1.2.6.4 Microbiota*

La microbiota intestinal se empieza a formar en las primeras etapas de la vida, antes del nacimiento. Esta formación e invasión inicial de colonizadores bacterianos en el intestino viene condicionada en gran parte por el tipo de parto; de esta forma, los bebés nacidos por parto vaginal se inocularon inicialmente por bacterias presentes en la flora vaginal, mientras que, los recién nacidos por cesárea son colonizados por bacterias de la piel y el medio ambiente (171–173). Si bien es cierto que hay diferencias en la composición de la microbiota en bebés de distintos países con grandes diferencias culturales (174). Sin embargo, no es hasta el destete y por consiguiente la introducción de alimentos sólidos que se produce el cambio más significativo hacia una microbiota adulta (175). Esta microbiota adulta, generalmente permanece estable, pero la mejora del conocimiento de la fisiología intestinal ha atribuido una serie de factores propios del huésped, ambientales, inmunológicos, farmacológicos, dietéticos y de ejercicio a la posibilidad de verse alterada.

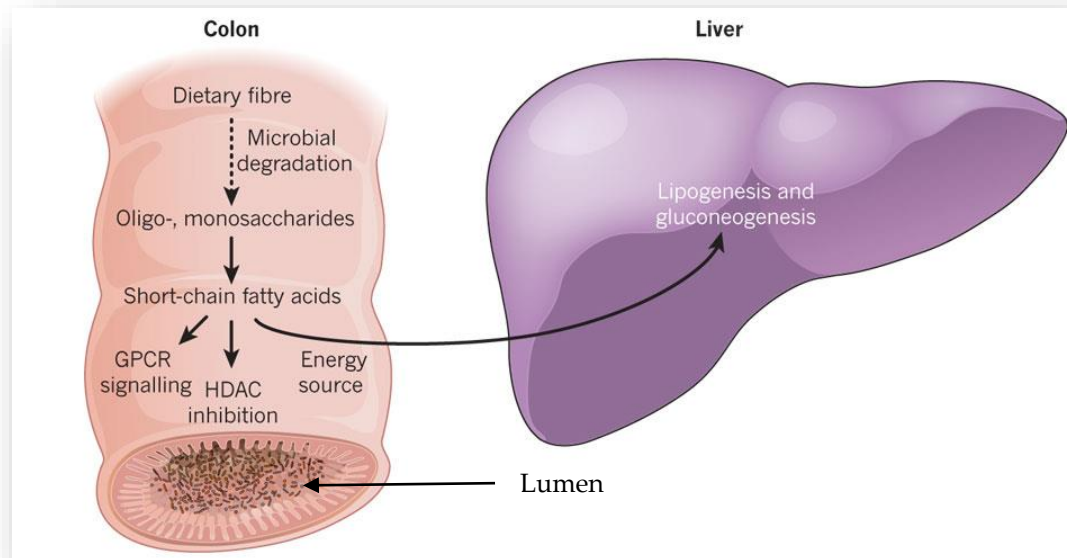


El avance de este conocimiento, en parte se debe a los estudios realizados en humanos, sin embargo, estos estudios generalmente proporcionaban dificultades en la interpretación de resultados. Sin más preámbulo, las muestras de heces representaban a la microbiota alojada en el colon distal, sin permitir el acceso al ciego y colon proximal (lugar de acción de ciertas fibras dietéticas). Actualmente los estudios clínicos detectan a la totalidad de las bacterias para evaluar el impacto de la dieta en la microbiota intestinal, teniendo en cuenta a nivel metodológico el registro de la dieta habitual de los participantes del estudio y su monitorización durante la fase experimental (174).

La composición y modificación de la dieta crea un impacto en la variabilidad y diversidad de colonocitos que residen en la microflora humana. Particularmente la fibra dietética, incide directamente en los productos intermedios y finales de su fermentación, como la producción de AGCC. Estos AGCC son principalmente butirato, acetato y propionato en una proporción molar aproximada de 65:25:15, que son transferidos al torrente sanguíneo, influyendo en la función inmune, el metabolismo energético, la estimulación del sistema nervioso simpático o la liberación de serotonina, además de actuar como fuente de energía para los colonocitos (84,176,177). En concreto, el acetato y el propionato son sustratos utilizados para la gluconeogénesis y la lipogénesis en el hígado y los órganos periféricos. Además, como se muestra en la figura 8, los ácidos grasos de cadena corta inhiben la enzima histona deacetilasa (HDAC) controlando así, la expresión génica del colon y regulando el metabolismo mediante los receptores acoplados a la proteína G (GPCR), como GPR41 o GPR43 (178). La liberación de energía a partir de sustratos de fibra dietética también puede depender de los tipos de microbiota presentes (176,177).

La MRD proporciona un sustrato de fermentación para la microbiota, puede tener un efecto prebiótico por mejorar el crecimiento de los microbios potencialmente beneficiosos ricos en glicohidrolasas (127). De hecho, en anteriores estudios se demostraron efectos bifidogénicos tras la ingesta de un almidón resistente tipo 3 polimorfo B (179), efectos bifidogénicos asociados con un aumento de volumen tras la ingesta de MRD o un aumento del número de *Ruminococcus bromii* durante el consumo de almidón resistente (180,181). Además, un estudio clínico nutricional, doble ciego demostró efectos diferenciales sobre la composición de la microbiota, incluido el aumento de *Bifidobacterium* adolescentes y

*Ruminococcus bromii* con el consumo de AR 2 y AR 4 (182).



**Figura 8.** Efecto de la fermentación colónica de la fibra dietética (modificado de 136).

#### 1.2.6.5 Fibra y función gastrointestinal.

Si bien en las patologías descritas, la fibra dietética ejerce una función esencial, en la totalidad del tracto gastrointestinal, la disminución de la prevalencia de enfermedades asociadas a la función gastrointestinal tras la ingesta de fibra dietética se sustenta por numerosas publicaciones de estudios clínicos (183).

Según la parte anatómica del tracto gastrointestinal y el tipo de fibra podemos describir una función u otra. Así, la fibra soluble en tramos superiores del tracto gastrointestinal enlentece el vaciado gástrico y aumenta la distensión gástrica. A lo largo de todo el tubo digestivo disminuye el tiempo de tránsito mediante la formación de soluciones viscosas (geles, en el colon aumenta la masa fecal mediante el aumento de la biomasa por la fermentación bacteriana de los colonocitos. Los subproductos de este proceso son gas y ácidos grasos de cadena corta. (108).

Por ello la ingesta de fibra, además de agua y la realización de ejercicio físico, suele ser el primer escalón en el tratamiento del estreñimiento seguido de la

utilización de fármacos con alto contenido en fibra. Con la aplicación de estas medidas se puede controlar la evolución del estreñimiento en un 50% de los casos. En otros casos, siguiendo estas medidas terapéuticas, los pacientes pueden mostrar un empeoramiento del estreñimiento, lo que indicaría una ausencia de retraso en el vaciamiento gástrico o presencia de disinergia de la defecación (108,183).

El extremo más grave hace referencia a la neoplasia de colon, en concreto, la mayoría de los cánceres de colon surgen de pólipos adenomatosos esporádicos, cuya estimación de que se desarrollen en cánceres es de 10 años. De esta problemática surge el debate sobre la fibra dietética y su contribución en el colon para impedir la aparición de estos pólipos o en su defecto, retrasar su progresión a cáncer. La justificación teórica para esta hipótesis parte de que la fibra dietética diluye las concentraciones de carcinógenos y procarcinógenos fecales, disminuye el tiempo de contacto entre estos compuestos y los colonocitos, y conduce a la producción de ácidos grasos de cadena corta con efectos protectores (155,184). De esta forma, se ha comprobado que el butirato mejora la resistencia de los colonocitos a los agentes tóxicos de los alimentos y aumenta el nivel de glutatión en la mucosa colónica (185). Además, aludiendo a la fibra resistente, se ha referenciado una disminución en la cantidad de los ácidos biliares en las heces de adultos sanos tras la ingesta de alimentos ricos en almidón resistente durante un periodo de 4 semanas. Por tanto, si tenemos en cuenta que la materia fecal de la población sana llevaba menos ácidos biliares y esteroides que los de pacientes con cáncer de colon, se puede sugerir que la fibra resistente tiene un efecto beneficioso en la prevención del cáncer de colon (159).

Se han referenciado en numerosos estudios los efectos de la ingesta de fibra soluble e insoluble, procedente de distintas fuentes, en el estreñimiento crónico, mostrando en general, efectos favorables con porcentajes de reducción que oscilan entre el 13% y el 27% o de 0,4% y 4%, con una ingesta de 1 gramo de fibra diaria (186). Además, estos datos se complementan con un metaanálisis realizado por Yang y cols. (2012) (15), en el cual, se observa un aumento de la frecuencia deposicional del 19% en voluntarios con ingestas adicionales de fibra frente a voluntarios que no tomaron esta ingesta de fibra con la dieta. Estos efectos se deben a que algunos componentes de la fibra absorben líquido aumentando el peso de las heces y junto con la fermentación y su consecuente formación de AGCC, gases y el aumento de la biomasa microbiana, determina en gran medida

la frecuencia deposicional, el aumento del volumen y del peso de las heces.

En otras patologías del tracto gastrointestinal, la fibra dietética también ha demostrado ser eficaz como primer escalón en el tratamiento. En concreto, la fibra soluble como la goma guar o fibras viscosas, solubles, parcialmente fermentables como el psyllium, han demostrado ser eficaces en pacientes con diarrea, mejorando la consistencia de las heces (187). Sin embargo, no existen evidencias suficientes para poder recomendar unas pautas de ingesta de fibra en estos casos (108). Los episodios de diarrea pueden estar presentes en el SII, al igual que el estreñimiento o ambos por igual. El SII es una patología definida como el dolor o malestar abdominal que se asocia a una alteración del hábito intestinal durante al menos 3 meses. La prevalencia a nivel mundial tiene un margen del 6,5% al 34,2% (188,189).

En enfermedades intestinales, el consumo favorece o perjudica el progreso de la enfermedad, dependiendo de la fase en la que se encuentre. Es el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que cursa como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. La etiopatogenia de esta enfermedad no se conoce con exactitud en la actualidad, por el momento se cree que esta enfermedad es el resultado de un desencadenante ambiental en una persona genéticamente susceptible. Además, la incidencia de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se está incrementando en Europa y América del Norte, e incluso en aquellos países en los que la aparición de esta enfermedad era poco común.

Los cambios rápidos en la epidemiología de la EII señalan un desencadenante ambiental para su manifestación. La propagación de la dieta "occidental", alta en grasas y proteínas, pero baja en frutas y verduras, se ha propuesto como una posible explicación del aumento de la incidencia de EII (4). El lumen del intestino está continuamente expuesto a numerosos antígenos, incluyendo los alimentos que consumimos y la enorme población de organismos que componen el microbiota intestinal. Hay numerosos mecanismos propuestos a través de los cuales la dieta podría influir en la incidencia de la EII, incluyendo antígenos dietéticos directos, alterando el microbiota intestinal y afectando la permeabilidad gastrointestinal (5). En estos pacientes la síntesis de AGCC producidos por la microbiota del colon está disminuida, por ello, se intenta suplir este déficit mediante el aporte de fibra soluble. Sin embargo, el aporte de fibra soluble durante un brote o fase aguda de colitis ulcerosa resultaría altamente

dañino. La situación intraluminal producida por el brote (sangre y pH bajo) favorecería el crecimiento de Lactobacilli y Streptococci (productoras de ácido láctico). La fermentación colónica de la fibra soluble por parte de estas bacterias dañaría gravemente la capa mucosa intestinal (190). Por tanto, un aporte suficiente de fibra protege significativamente la barrera intestinal y mantiene la homeostasis intestinal, evaluando cada caso clínico y la respuesta del paciente.



## **2.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO**





## 2. OBJETIVOS.

### 2.1 OBJETIVO PRINCIPAL.

Evaluar la eficacia de una maltodextrina resistente, frente a placebo, en la reducción del tiempo de tránsito colónico total, en sujetos sanos, tras 21 días de ingesta.

### 2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- Evaluar la eficacia de una maltodextrina resistente, frente a placebo, en la reducción del tiempo de tránsito intestinal en diferentes segmentos del colon (colon segmentario derecho, colon segmentario rectosigmoide y colon segmentario izquierdo), tras 21 días de ingesta.

- Evaluar la eficacia de una maltodextrina resistente, frente a placebo, en la frecuencia de defecación, después de 21 días de ingesta.

- Valorar la eficacia de una maltodextrina resistente, frente a placebo, en la consistencia de las heces, después de 21 días de ingesta.

- Evaluar la eficacia de una maltodextrina resistente, frente a placebo, en el volumen de las heces, después de 21 días de ingesta.

- Valorar la eficacia de una maltodextrina resistente, frente a placebo, en la mejora de la funcionalidad clínica intestinal, tras 21 días de ingesta.

- Evaluar la seguridad de una maltodextrina resistente objeto de investigación, después de 21 días de ingesta.



### **3.- MATERIAL Y MÉTODO**

---



### **3. MATERIAL Y MÉTODO.**

El presente estudio se ha diseñado y realizado conforme a las normas de buena práctica clínica de la guía tripartita armonizada de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). De acuerdo con las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos el presente estudio se sometió para su evaluación al Comité Ético de la Universidad Católica de Murcia (UCAM) obteniendo un dictamen favorable del mismo.

#### **3.1 TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO.**

Se diseñó un estudio clínico nutricional controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, unicéntrico, con dos brazos paralelos, estratificado por género en el que se evaluó la eficacia y seguridad de una maltodextrina resistente a la digestión sobre el tiempo de tránsito colónico.

#### **3.2 POBLACIÓN OBJETO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.**

La muestra fue reclutada entre los estudiantes de la UCAM. Como método de reclutamiento se utilizaron anuncios en las distintas dependencias de la universidad, también recurrimos al correo electrónico para hacer llegar la información del estudio, a toda la población estudiantil que abarca dicha institución.

Los primeros sujetos fueron reclutados el 9 de enero de 2013 y el último reclutado fue inscrito el 01 de marzo de 2013. El final del seguimiento fue el 15 de abril del 2013.

##### **3.2.1 Criterios de inclusión**

Con el fin de ser incluidos los pacientes tenían que cumplir cada uno de los siguientes criterios:

- Hombre o mujer de entre 18 y 30 años, ambos inclusive.

- Sujetos capaces de comprender el estudio clínico, dispuestos a dar su consentimiento informado por escrito y a cumplir los procedimientos y requisitos del estudio.

### 3.2.2 Criterios de exclusión

La presencia, de al menos uno, de los siguientes criterios sería motivo de exclusión del ensayo clínico:

- Sujetos cuyo valor de índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>.
- Sujetos con hábito deposicional diario.
- Sujetos con modificación del hábito intestinal con el estrés.
- Sujetos con antecedentes de cualquier enfermedad digestiva o que se hayan sometido en los últimos dos años a cirugía del aparato digestivo (excluida la apendicectomía o herniorrafia), cirugía abdominal o cirugía mayor extra-abdominal reciente.
  - Sujetos con diabetes, hipo o hipertiroidismo.
  - Sujetos con antecedentes de enfermedades sistémicas que pudiera afectar la motilidad visceral.
    - Sujetos en tratamiento dietético y/o farmacológico que afecte al peso corporal o al apetito.
    - Sujetos que hayan modificado sus hábitos dietéticos en los últimos 2 meses.
    - Sujetos con antecedentes de abuso farmacológico, alcohólico o de otras sustancias u otros factores que limiten su capacidad de cooperar en el estudio.
    - Sujetos con toma de medicación o consumo de drogas que modifiquen la motilidad intestinal.
    - Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
    - Sujetos que dejaron de fumar en los últimos 6 meses o que pretendan dejarlo durante el estudio.
    - Sujetos con alergias o trastornos alimentarios.
    - Sujetos con un consumo moderado de alcohol (>3 copas de vino o cerveza/día).
    - Sujetos que realicen ejercicio físico pautado dos o más veces a la semana.

### 3.3 TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS.

#### 3.3.1 Composición de los productos intervinientes en el estudio.

Los productos intervinientes en el estudio, MRD como formulación objeto de estudio, y maltodextrina como producto placebo, fueron distribuidos, previa aleatorización, entre los sujetos a ensayo.

- Producto objeto de investigación:

MRD, presentado en envase unidosis, preparado para mezclar con agua.

La posología establecida fue de 1 sobre al día, en el desayuno. Cada sobre contenía 15 g de producto dispuesto para ser disuelto en agua. La duración de la ingesta de producto fue de 21 días consecutivos (3 semanas).

La composición cualitativa y cuantitativa del producto experimental se muestra en la tabla 12.

El producto objeto de investigación fue fabricado por Matsutani Chemical Industry, conforme a las normas de correcta fabricación vigentes en el país de elaboración.

- Producto placebo:

El placebo administrado fue una maltodextrina, presentado en envase unidosis, preparado para mezclar con agua.

Se estableció la misma posología que para el producto experimental, 1 sobre al día, junto con el desayuno, de igual forma cada sobre contenía 15 g de producto placebo dispuesto para ser disuelto en agua. La duración de la ingesta de producto también fue de 21 días consecutivos (3 semanas).

También fue fabricado por Matsutani Chemical Industry conforme a las normas de correcta fabricación vigentes en el país de elaboración.

Los productos intervinientes en el estudio, tanto el placebo como el producto experimental, presentan idéntico acondicionamiento e idénticas características organolépticas.

**Tabla 12.** Descripción cuantitativa y cualitativa del producto objeto de investigación.

Base (por 100 gramos)	Concentración
Calorías (Kcal)	200*
Calorías de grasa (g)	0.00
Total de grasa (g)	0.00
Grasa saturada (g)	0.00
Colesterol (mg)	0.00
Sodio (mg)	2
Hidratos de carbono totales (g)	95.0
Fibra dietética (g)	90.0**
Azúcares (g)	5.0
Proteínas (g)	0.00
Vitamina A (IU)	0.00
Vitamina C (IU)	0.00
Calcio (mg)	0.00
Hierro (mg)	0.00

\*Conforme al Real Decreto 1669/2009 de 6 de noviembre

\*\*El método oficial AOAC 2001.03

### 3.3.2 Modo de uso de los tratamientos.

Al comienzo del estudio, se le proporcionó a cada paciente, junto con el producto asignado aleatoriamente, una “Tarjeta de referencia de ingesta de los productos intervinientes en el estudio” (Anexo 1) donde se detallaban los pasos a seguir para la correcta ingesta de ambos productos (MRD y placebo). De este modo nos aseguramos la correcta y uniforme ingesta del producto, así como evitamos los posibles sesgos debidos a la diferente ingesta en los voluntarios.



La tarjeta de referencia de ingesta incluyó los siguientes puntos:

- Debe ingerirse junto con el desayuno, 1 hora antes o dos horas después.
- En caso de que se le haya olvidado una toma, debe tomarla en cuanto lo recuerde, pero en ningún caso debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.
- Si a usted se le ha olvidado tomar uno o más envases debe comunicárselo al investigador en la siguiente visita
- El producto está contenido en un envase bicompartimentado, donde el agua se encuentra en la parte superior y el producto en investigación, en polvo, en la parte inferior. En el momento de la ingesta, se presionará la parte inferior del envase para mezclar ambos ingredientes. A continuación, se agitará el contenido hasta homogeneizar la mezcla. Tras la mezcla abra el envase siguiendo la marca de apertura situada en la parte lateral y superior para beber su contenido.
- El producto debe conservarse en un lugar seco y a temperatura ambiente.

Además de proporcionarles a los sujetos estas instrucciones de forma escrita, también se les instruyó de forma oral en la visita inicial del estudio.

### **3.3.3 Grupos de tratamientos previos y concomitantes.**

Cualquier tratamiento farmacológico, nutracéutico o complemento alimenticio administrado antes o durante el período de seguimiento, se registró en el cuaderno de recogida de datos (CRD), siendo el investigador principal quien decide la continuidad del paciente en el estudio, en función de la posible interacción que pudiera causar con el objeto de esta investigación.

### **3.3.4 Procedimientos para monitorizar el cumplimiento terapéutico del sujeto.**

Puesto que el tratamiento fue ingerido por el propio voluntario en su domicilio, el control del cumplimiento se realizó mediante la devolución de todos los envases unidos llenos. De esta forma el grado de adherencia del paciente al tratamiento se verificó, por el equipo de investigación, mediante la contabilidad del producto en investigación/placebo, sin usar, que fue devuelto.

El investigador principal realizó el seguimiento del producto mediante un archivo con las fechas, cantidades, código de lotes del producto en investigación /placebo, entregado y recogido.

### **3.3.5 Método de asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento.**

Se llevó a cabo con un generador informático de números aleatorios (Epidat v.4.0), por una persona ajena a la unidad de investigación, dando lugar a una aleatorización equilibrada y estratificada por género.

Tras la firma del consentimiento informado y el paso de los criterios de inclusión/exclusión, a cada individuo se le asignó un código de aleatorización que le hizo pertenecer a uno de los dos grupos experimentales (grupo A: producto objeto de investigación (MRD), grupo B: producto de control (maltodextrina).

Finalmente, se elaboró una lista maestra de aleatorización, donde quedó reflejado el método de aleatorización utilizado y el tipo de producto asignado a cada sujeto

### **3.3.6 Cegamiento.**

Se trata de un estudio doble ciego, por lo que, ambos productos presentaban las mismas características organolépticas e idéntico acondicionamiento primario, un envase unidosis, bicompartimentado donde el agua se encontraba en la parte superior y el producto/placebo, en polvo, en la inferior.

Los envases de los productos intervinientes fueron identificados con un código que los hacía pertenecer a uno de los dos grupos a estudio, realizándose una lista maestra de aleatorización, donde quedaron reflejados los códigos de los sujetos a ensayo con el código del producto asignado (figura 9).



**Figura 9.** Envases de los productos intervinientes en el estudio.

### 3.4 VARIABLES A ESTUDIO.

Los resultados de todas las variables citadas a continuación se anotaron en el correspondiente CRD, y se guardaron los datos origen de cada variable/paciente.

#### 3.4.1 Variable principal de eficacia.

##### 3.4.1.1 *Tiempo de tránsito colónico total.*

El parámetro principal de eficacia fue el TTC, el cual se determinó mediante la ingesta, por parte de los sujetos, de una cápsula de marcadores radiopacos al día, durante 5 días consecutivos. Se realizó una radiografía abdominal 24 horas después de la ingesta total de los marcadores radiopacos. Para calcular el TTC, se utilizó el tiempo entre cada ingesta de marcadores ( $\Delta t$ ), siendo este de 24 h, el número de marcadores observados en la radiografía ( $n$ ) y el número de marcadores ingeridos cada día ( $N$ ) en la siguiente fórmula matemática (191):  $TTC (h) = \Delta t \times n / N$ .

De ello se deduce que, en el presente estudio, el TTC es igual al número de marcadores detectados en la radiografía realizada:  $TTC (h) = n$ .

Los marcadores radiopacos usados fueron Colognost® (Iberoinversa-Pharma), y cada cápsula de gelatina contiene 24 anillos radiopacos. Cada marcador tiene forma

de anillo y está hecho de PVC, con un tamaño de 1 x 4,5 mm y recubierto en un 40% de sulfato de bario (figura 10).



**Figura 10.** Marcadores radiopacos.

Para garantizar la correcta administración de los marcadores radiopacos, el día de la entrega, a cada voluntario se le proporcionó una explicación del modo y tiempo correcto de ingerirlos. Los días comprendidos entre el 2-6 y 23 -27 del estudio, cada voluntario debió ingerir una cápsula diaria, a las 08: 30h de la mañana. Fue esencial que el período de tiempo, entre cada administración de los marcadores, fuese siempre de 24 horas.

El horario establecido de las 08:30 horas era orientativo, cada sujeto podía modificarlo con un margen temporal de  $\pm 2$  horas, de acuerdo a las preferencias individuales, teniendo en cuenta que debe haber un intervalo de 24 horas entre la ingesta de los marcadores y entre la última ingesta y la radiografía.

La radiografía se realizó en el Hospital Virgen de la Vega de Murcia, utilizando una técnica de alto y bajo kvoltaje durante el tiempo de exposición, lo que garantizó la inclusión de las zonas más marginadas del colon en la imagen de la radiografía.

La variabilidad entre observadores para realizar el conteo de los marcadores radiopacos en la variable de TTC o en su caso, TTCS, se llevó a cabo por dos médicos de forma independiente, de esta manera se palió el sesgo entre observadores.

### 3.4.2 Variables secundarias de eficacia y seguridad.

#### 3.4.2.1 Tiempo de tránsito colónico segmentario (colon derecho, colon izquierdo y colon rectosigmoide).

Para evaluar esta variable se utilizó la radiografía realizada para medir la variable primaria de eficacia. Esta radiografía se dividió en tres partes que representan las diferentes secciones del colon (figura 11):

- Una línea recta en una dirección craneal de la apófisis espinosa de L5 unirse a todas las apófisis espinosas con el fin de separar el colon derecho desde la izquierda.
- Una línea recta desde la apófisis espinosa de L5 a la cabeza femoral derecha marcará el inicio del colon derecho.
- Una línea recta desde la apófisis espinosa de L5 tangencial al hueso ilíaco izquierdo separa el colon izquierdo del rectosigmoide.

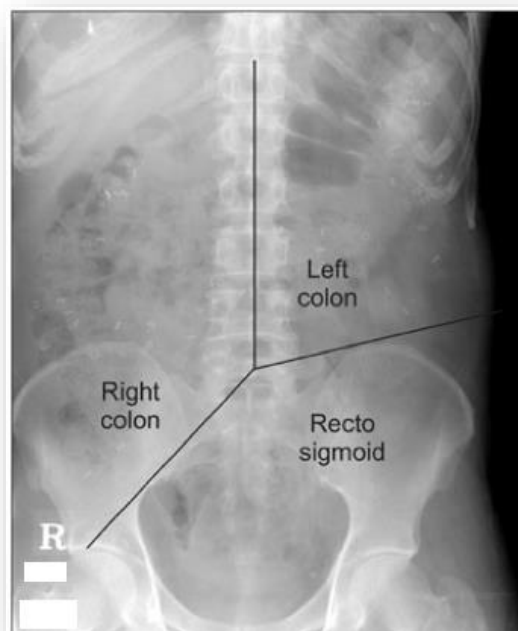


Figura 11. Radiografía abdominal.

Para calcular el TTCS se aplicó la fórmula explicada en la variable principal, a partir de la cual se dedujo que el TTCS fue igual al número de marcadores observados en cada uno de los segmentos (colon derecho, colon izquierdo y colon rectosigmoide).

#### *3.4.2.2 Frecuencia defecatoria.*

La frecuencia defecatoria (FD) se llevó a cabo durante las dos fases del estudio (fase de control y fase con ingesta de producto), mediante el registro por parte del sujeto, en un diario de hábitos deposicionales del número de defecaciones realizadas al día.

Para su cálculo se utilizó una fórmula que relaciona el número total de defecaciones realizadas en una semana y el número de días en observación, siete días:

Fórmula utilizada en la fase de control del estudio:

$$FD = \text{N}^\circ \text{ total de defecaciones (días 1 al 7 del estudio)} / \text{días en observación (7)}$$

Fórmulas utilizadas para la fase de ingesta de producto del estudio:

$$FD = \text{N}^\circ \text{ total de defecaciones (días 8 al 14 del estudio)} / \text{días en observación (7)}$$

$$FD = \text{N}^\circ \text{ total de defecaciones (días 15 al 21 del estudio)} / \text{días en observación (7)}$$

$$FD = \text{N}^\circ \text{ total de defecaciones (días 22 al 28 del estudio)} / \text{días en observación (7)}$$

#### *3.4.2.3 Consistencia de las heces.*

La variable consistencia de las heces, se valoró durante las dos fases del estudio (fase control y fase de ingesta de producto), mediante el registro, por parte del sujeto, en un diario de hábitos deposicionales de la consistencia de las heces según la escala de Bristol, cada día durante los 28 días del estudio.

#### *3.4.2.4 Volumen de las heces.*

La variable volumen de las heces se realizó mediante la propia observación del sujeto, semejando el tamaño de las heces con el tamaño de una pelota de ping-pong para posteriormente registrar durante los 28 días del estudio, el número

aproximado de pelotas de ping-pong observadas por día en el diario de hábitos deposicionales.

#### *3.4.2.5 Variable clínica de funcionalidad intestinal.*

Se evaluó en ambas fases (fase control y de ingesta de producto) mediante la determinación del número de Criterios de Roma III. Los sujetos del estudio respondieron a los Criterios Roma III en la fase control para comparar el estado inicial de ambos grupos y el primer y último día de la fase experimental para verificar el efecto de la MRD en la función intestinal.

Los Criterios Roma III fueron preguntados de forma individual y por el mismo investigador en todas las ocasiones.

#### *3.4.2.6 Determinación de la ingesta de fibra dietética.*

Para la evaluación y control de la dieta de cada voluntario, se indicó a los sujetos en el inicio del estudio que no debían variar sus hábitos alimenticios durante la totalidad de ambas fases. La dieta de cada sujeto fue evaluada mediante un registro de alimentos de cinco días consecutivos y mediante la realización de fotos a las comidas principales. Este registro de alimentos se llevó a cabo en los mismos días en ambas fases del estudio (viernes, sábado, domingo, lunes y martes). En este registro de alimentos, los pacientes mostraron la ingesta de alimentos cualitativa y cuantitativa total. Los datos obtenidos por cada sujeto se procesaron mediante un sistema informático (Dietsource® v3.0) que utiliza las tablas de composición de alimentos validadas internacionalmente.

Las variables nutricionales que se analizaron son: el consumo de fibra, la energía consumida (Kcal) y la ingesta de macronutrientes.

#### *3.4.2.7 Registro de acontecimientos adversos.*

Las reacciones adversas fueron denominadas acontecimientos adversos para evitar juicios de valor prematuros de los productos en investigación.

Como criterio de imputabilidad se siguió la clasificación de Karch y Lasagna, en la que se definen las siguientes categorías: Altamente probable, probable, posible, condicional, y no relacionada.

Fue considerado acontecimiento adverso (AA), estuviera o no relacionado con el tratamiento, alguno de los siguientes eventos:

- cualquier signo o síntoma desfavorable no intencionado.
- una nueva enfermedad.
- una alteración clínicamente relevante en los valores analíticos hematológicos y/o bioquímicos.

En el protocolo del estudio se estableció que los acontecimientos adversos observados durante la realización del estudio clínico, bien fueran recogidos por el investigador o bien referidos por el propio sujeto, debían ser registrados en el formulario de descripción de acontecimientos adversos (Anexo 2). Este formulario se encuentra en el CRD de cada participante en el estudio.

Dichos registros contienen información sobre la naturaleza, la gravedad, la fecha de inicio y la duración del acontecimiento adverso acaecido, las acciones llevadas a cabo para revertirlos y la probabilidad de que estos efectos adversos guarden relación con el tratamiento del estudio. Además, podría incluirse cualquier otra información que se considere oportuna.

#### *3.4.2.8 Monitorización de hígado y riñón*

Los valores normales y las unidades de cada uno de los parámetros se suministraron por el investigador antes del inicio del estudio.

Se realizó un análisis de bioquímica sanguínea donde se determinaron los valores de glucosa, ferritina, iones, perfil lipídico y de las enzimas GOT y GPT para la valoración de la función hepática, y biomoléculas tales como urea y creatinina para la valoración de la función renal. Así mismo, se realizó un hemograma para la valoración de la serie roja, blanca y plaquetas. Estos parámetros analíticos se determinaron al comienzo y al final del estudio (día 1 y 29). Dichas analíticas se realizaron tras un ayuno mínimo de 12 horas en las que el participante solo podía beber agua.



### 3.5 DESARROLLO DEL ESTUDIO.

#### 3.5.1 Fase de selección (Visita de selección).

Conforme a las normas de buena práctica clínica y los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, a los sujetos se les proporcionó una explicación verbal del estudio en el que se les proponía participar. También se les facilitó una “Hoja de información al paciente” (Anexo 3), conteniendo toda la información relevante sobre el estudio (derechos de los pacientes, las visitas de seguimiento, etc.). Como información adicional se les advirtió de la prohibición de tomar otros fármacos o drogas sin el consentimiento del investigador.

Una vez que el sujeto entendió toda la información, y realizado todas las preguntas que le hubieran surgido, se procedió a la firma y fecha del consentimiento informado (CI) (Anexo 4) para poder ser incluidos en el estudio. Los sujetos a estudio también recibieron copia del consentimiento informado.

Los sujetos incluidos en el estudio, antes de llevar a cabo la fase experimental, fueron examinados y entrevistados con el fin de recoger los datos que se relacionan a continuación, los cuales fueron incluidos en el CRD de cada paciente:

- Datos personales y sociodemográficos.
- Historia médica: en la historia de los pacientes se registraron sus datos personales, así como la historia clínica general y gastrointestinal de cada paciente.
- Anamnesis: se realizó una anamnesis completa y detallada, que dividimos en dos partes. En la primera parte, anamnesis general, insistimos en la posible existencia de alergias medicamentosas y enfermedades previas, como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemias, enfermedades cardiovasculares y otros problemas sistémicos, así como de antecedentes quirúrgicos generales de los pacientes. En una segunda parte, anamnesis gastrointestinal, se indagó en todos los problemas gastrointestinales que pudieran presentar o haber presentado los pacientes, así como sus antecedentes quirúrgicos.
- Por criterios de seguridad se realizó una analítica sanguínea de los siguientes parámetros bioquímicos: glucosa, ferritina, iones, perfil lipídico y enzimas GOT y GPT para la valoración de la función hepática, y biomoléculas tales como urea y creatinina para la valoración de la función renal, en la primera y última visita

- Revisión del cumplimiento de todos y cada uno de los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.
- Tras la fase de selección, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos a estudio.

### 3.5.2 Fase Experimental

Como podemos ver en la tabla 13, la fase experimental del presente estudio estuvo dividida, a su vez, en dos fases:

Primera fase, que comenzó tras la visita de reclutamiento, en un periodo máximo de diez días. Comprendió los días 1 al 7, ambos inclusive, no existiendo toma de ninguno de los productos del estudio en ella, con el objetivo de realizar la determinación de las variables a estudio en las condiciones basales de los voluntarios.

Segunda fase, que comprendió los días 8 al 29, ambos inclusive. En ella hubo ingesta diaria de los productos del estudio, según las condiciones de uso establecidas hasta el día 28 del estudio.

Para la visita de cada sujeto a la unidad de investigación se dejó una ventana temporal de 1 día, independientemente de la fase en la que estuviera.

La fase experimental consistió en las siguientes visitas, las cuales quedan esquematizadas en la tabla 11 del presente apartado.

- Visita 0. Día 1
  - Aleatorización de los sujetos del estudio, quedando asignado cada uno de ellos a uno de los dos brazos a estudio.
  - Suministro del producto en estudio conforme aleatorización y entrega de las recomendaciones de uso.
  - Cumplimentación de los criterios Roma III.
  - Extracción de sangre para la determinación de las variables sanguíneas de seguridad.
  - Suministro del diario de hábitos deposicionales (frecuencia defecatoria, consistencia defecatoria según la escala Bristol y volumen de heces por observación visual del paciente).

- Suministro de una encuesta dietética, pautas para la realización de la misma y entrega de una memoria USB para guardar las fotos que han de realizar de cada comida principal.

- Suministro de marcadores radiopacos.

• Visita 2. Día 7 ± 1

Hospital Virgen de la Vega: realización de la radiografía abdominal.

Unidad de Investigación, Cátedra de Fisiología UCAM:

- Complimentación de los criterios Roma III.

- Recogida de la encuesta dietética y de la memoria USB con las fotografías correspondientes a cada comida principal realizada por el paciente.

- Suministro de la encuesta dietética correspondiente a la segunda fase.

- Suministro del producto en estudio conforme aleatorización y entrega de las recomendaciones de uso.

- Suministro de los marcadores radiopacos pertenecientes a la segunda fase.

- Registro y evaluación de la posible medicación concomitante.

- Registro y evaluación de los posibles acontecimientos adversos.

• Visita 3. Día 28 ± 1:

Hospital Virgen de la Vega: realización de la radiografía abdominal.

• Visita Final. Día 29 ± 1

- Extracción sanguínea para determinar las variables de seguridad.

- Complimentación de los criterios Roma III.

- Recogida de la encuesta dietética y de la memoria USB con las fotografías correspondientes a cada comida principal realizada por el paciente.

- Recogida del diario de hábitos deposicionales correspondiente a los 28 días de la fase experimental (frecuencia defecatoria, consistencia defecatoria según la escala Bristol y volumen de heces por observación visual del paciente).

- Recogida y registro del producto en estudio sobrante.

- Registro y evaluación de la posible medicación concomitante.

- Registro y evaluación de los posibles acontecimientos adversos.

- Evaluación de la adherencia del paciente al tratamiento.

**Tabla 13.** Cronograma de las visitas señaladas.

	Visita de selección	Visita inicial			Visita final
Visitas clínicas	VS	V0	V1	V2	V3
Día antes y después de la base	-7 a -1	1 ± 0	7 ± 1	28 ± 1	29 ± 1
Firma del CI.	X				
Datos personales, historia médica, examen físico general y por aparatos	X				
Criterios inclusión/exclusión	X				
Medición de tensión arterial	X				
Aleatorización		X			
Entrega producto en estudio/placebo			X		
Extracción sanguínea		X			X
Criterios Roma III	X	X	X		X
Diario de hábitos deposicionales (volumen, frecuencia y escala de Bristol). Entrega/recogida.		X	X		X
Encuesta dietética y fotografías (memoria USB). Entrega/recogida.		X	X		X
Marcadores radiopacos		X	X	X	
Radiografía abdominal			X	X	
Medicación concomitante	X	X	X		X
Acontecimientos adversos			X		X
Recogida de acondicionamientos primarios					X

### 3.6 ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD DE DATOS.

Todo el estudio se realizó conforme a las Normas de buena práctica clínica (NBPC).

Para garantizar la calidad de los datos se utilizó un CRD estandarizado, donde se agruparon todos los datos de los sujetos a estudio. Fue cumplimentado por los investigadores colaboradores conforme a las NBPC.

La base de datos con los valores de las distintas variables fue validada mediante controles internos de consistencia. Los valores se corrigieron hasta su completa validación.

Posteriormente, los datos fueron compilados en una base de datos SPSS v.21.0 mediante un proceso estandarizado de creación de bases de datos que facilitó el acceso a los datos para que estos pudieran ser comprobados de manera continua en cualquier fase del proceso de recogida, inserción o tratamiento de los mismos. Esta base de datos fue equipada con un sistema de doble entrada y filtros que previenen y detectan cualquier tipo de inconsistencia o error en la misma.

### 3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

#### 3.7.1 Pruebas estadísticas.

El análisis de los datos se inició con la caracterización de los pacientes incluidos. Esta caracterización incluyó información relacionada con las variables demográficas y los valores iniciales de los parámetros estudiados. Se evaluó la comparabilidad de los grupos antes del inicio del análisis. Posteriormente se ajustaron dentro del modelo estadístico.

Las variables cuantitativas se describen como media, mediana, desviación estándar, intervalo de confianza del 95%, rango intercuartil y valores mínimos y máximos. Las variables cualitativas se presentan en forma de tabla incluyendo frecuencias, porcentajes relativos y absolutos. Estas descripciones se hicieron para la muestra total y estratificada por grupo de tratamiento aleatorizado.

La variable principal de eficacia fue el TTC y la variable secundaria de eficacia, el TTCS. Ambas se compararon mediante el modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) para medidas repetidas con el tiempo (fase 1 y fase 2) como

factor intrasujeto, el consumo de producto experimental o control (MRD o placebo) y el consumo de fibra a través de la dieta como covariable.

La FD, consistencia de las heces y las variables hematológicas y bioquímicas se compararon entre los dos grupos mediante ANOVA para medidas repetidas con dos factores: factor intrasujeto (tiempo: días 1, 7 y 28) y el factor intersujeto (producto experimental o control: MRD o placebo). La comparación dentro de un grupo se llevó a cabo por medio de la prueba múltiple de Dunnett.

Las variables clínicas de la funcionalidad intestinal (Criterios de Roma III) se compararon mediante la prueba Chi-cuadrado.

El análisis estadístico se realizó en un nivel de significación  $\alpha = 0,05$ .

Con el fin de asegurar la validez de los resultados, el análisis de datos se llevó a cabo utilizando el programa SPSS v.21.0 para Windows.

## **4.- RESULTADOS**

---





## 4. RESULTADOS.

### 4.1 INICIACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y FECHA DE FINALIZACIÓN.

Los primeros sujetos fueron reclutados el 9 de enero de 2013 y el último reclutado fue inscrito el 01 de marzo de 2013. El final del seguimiento fue el 15 de abril del 2013.

### 4.2 DIAGRAMA DE FLUJO.

El diagrama de flujo, para mostrar la disposición y el tratamiento de los sujetos a lo largo del estudio, queda reflejado en siguiente figura (figura 12).

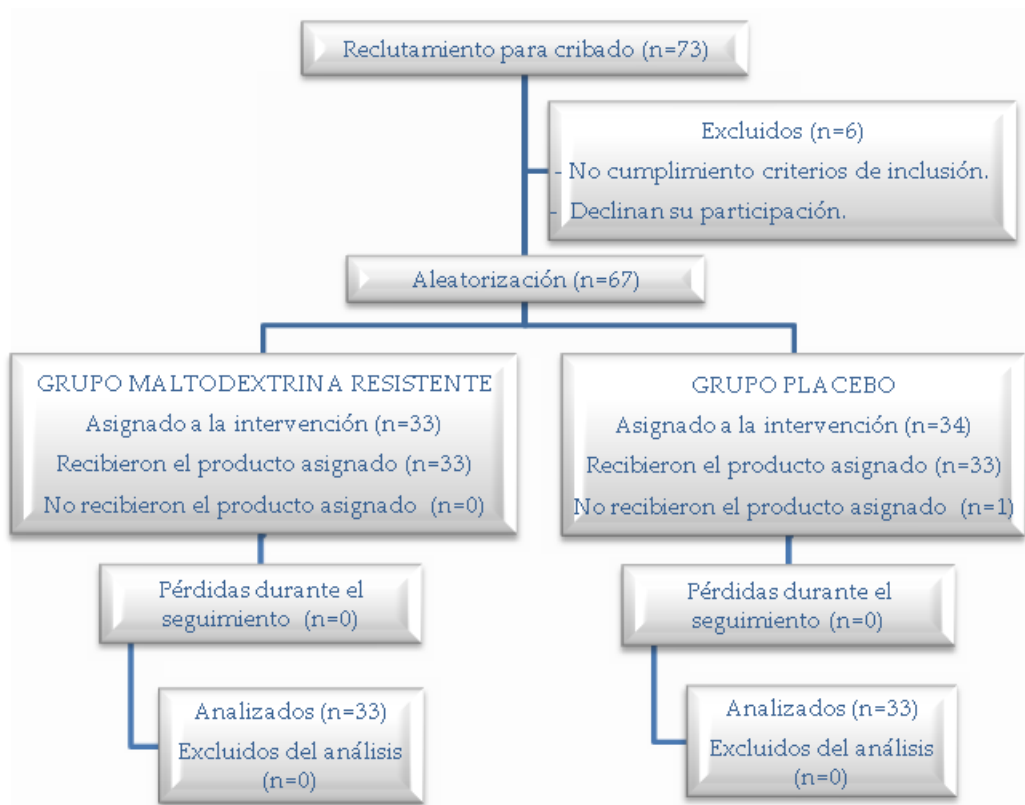


Figura 12. Diagrama de flujo de los sujetos a estudio

Como muestra el diagrama de flujo, 73 sujetos fueron seleccionados inicialmente para participar en el ensayo clínico. De ellos, solo 67 pacientes fueron elegibles, 6 sujetos fueron excluidos bien porque no cumplían con los criterios de participación, o bien porque declinaron su participación.

Los 67 sujetos seleccionados fueron divididos, aleatoriamente de manera equilibrada, en dos grupos: 34 en el grupo placebo y 33 en el grupo MRD. Uno de los sujetos del grupo placebo fue retirado por acaecer acontecimiento adverso (gastroenteritis) antes de comenzar el proceso de estudio, por lo tanto, no recibió la intervención asignada.

El estudio se completó con 66 sujetos: 33 en el grupo placebo y 33 del grupo MRD, 9 de ellos (4 en el grupo MRD y 5 en el grupo placebo), incumplieron la metodología para la medición del TTC:

- 6 sujetos no consumieron adecuadamente los marcadores radiopacos.
- 2 sujetos asistieron a la realización de la radiografía intestinal fuera del día señalado y del marco temporal establecido.
- 1 sujeto no asistió a la realización de la radiografía abdominal simple.

Por lo tanto, las variables referentes a la medida del TTC se analizaron usando los datos de 57 sujetos, mientras que, el resto de las variables se analizaron mediante los datos de la muestra total (66 sujetos).

#### 4.3 DEMOGRAFÍA DE LOS SUJETOS.

Como se muestra en la tabla 14 y figura 13, la distribución de los productos ha sido homogénea en ambos sexos (grupos homogéneos).

La edad media de todos los sujetos fue de  $21,30 \pm 2,81$  años. Por grupos, la edad media de los sujetos del grupo de MRD fue  $21,09 \pm 2,43$  años, y la edad media de los sujetos del grupo placebo fue  $21,52 \pm 3,16$  años (tabla 15).

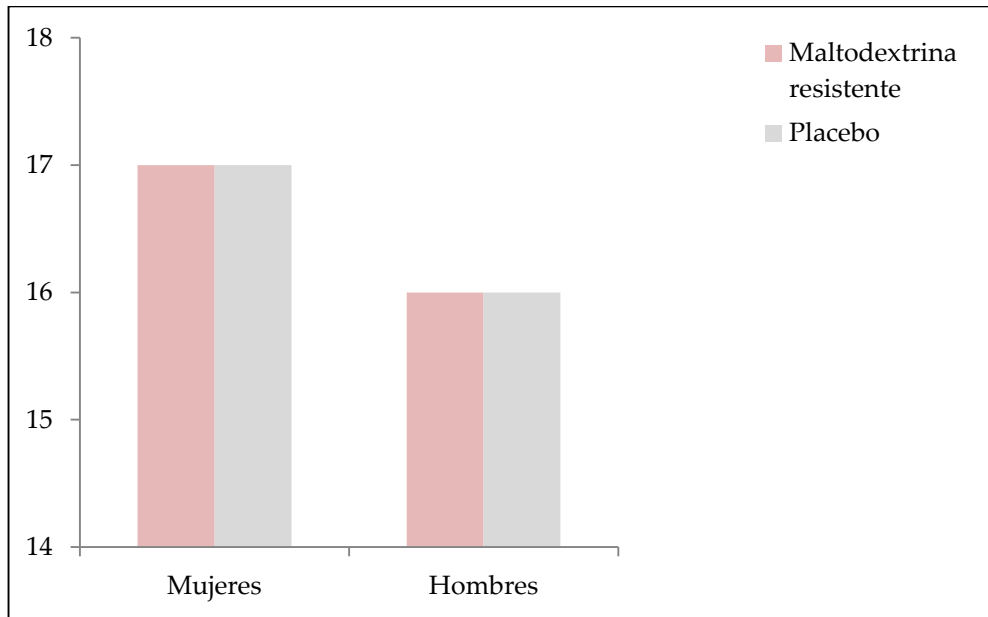
Otros datos, como el hábito tabáquico o las variables antropométricas se detallan en la figura 14 y en las tablas 16 y 17 respectivamente.

**Tabla 14.** Distribución de los sujetos según el sexo y el tipo de producto consumido.

		Sexo		Total	
		Hombres	Mujeres		
Producto	Maltodextrina resistente	Número	16	17	33
		% por sexo	48,49%	51,51%	50,0%
	Placebo	Número	16	17	33
		% por sexo	48,49%	51,51%	50,0%
Total	Número	32	34	66	
	% por sexo	100,0%	100,0%	100,0%	

**Tabla 15.** Estadístico descriptivo (media y desviación estándar) de la edad (años) de los sujetos al comienzo del estudio en cada grupo.

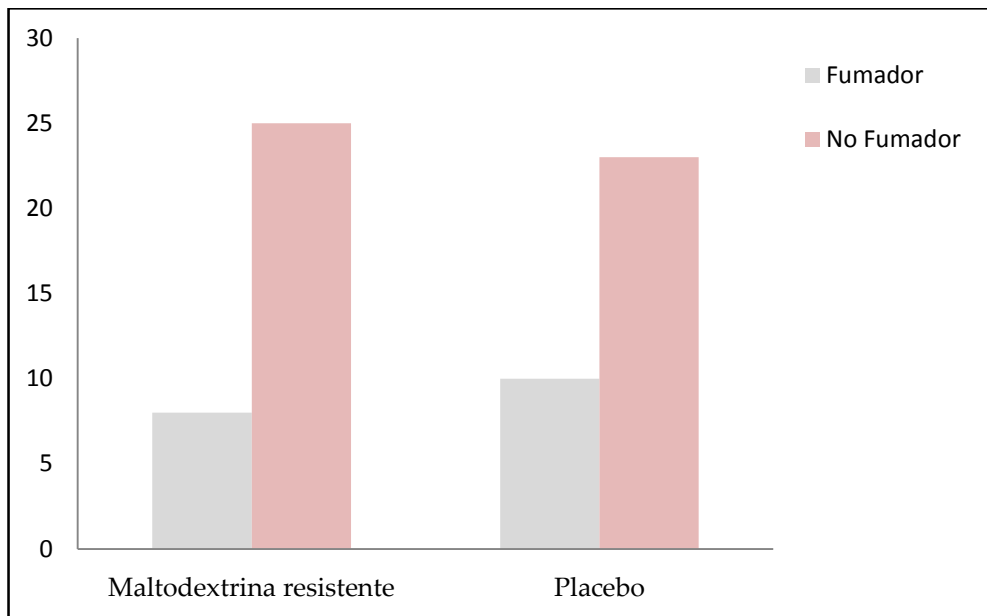
Producto	Media	Desviación estándar	n
Maltodextrina resistente	21,09	02,43	33
Placebo	21,52	03,16	33
Total	21,30	02,81	66



**Figura 13.** Distribución de los sujetos según el sexo y el tipo de producto consumido.

**Tabla 16.** Distribución de los sujetos fumadores y no fumadores de acuerdo con el tipo de producto consumido.

		Producto		Total
		Maltodextrina resistente	Placebo	
Fumadores	Cantidad	8	10	18
	% dentro del producto	24,2%	30,3%	27,3%
	% dentro de fumadores	44,4%	55,6%	100,0%
No fumadores	Cantidad	25	23	48
	% dentro del producto	75,8%	69,7%	72,7%
	% dentro de no fumadores	52,1%	47,9%	100,0%
Total	Cantidad	33	33	66
	% dentro del producto	50,0%	50,0%	100,0%
	% por fumadores	100%	100%	100%



**Figura 14.** Distribución de los sujetos fumadores de acuerdo con el tipo de producto consumido.

**Tabla 17.** Estadístico descriptivo (media y desviación estándar) de las variables antropométricas peso (Kg), altura (m), índice de masa corporal (IMC Kg/m<sup>2</sup>) de los sujetos al comienzo del estudio.

Producto		Peso (Kg)	Altura (m)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )
Maltodextrina resistente	Media	67,54	1,72	22,7
	Desviación típica	12,3	,11	3,9
	n	33	33	33
Placebo	Media	70,3	1,73	23,3
	Desviación típica	13,9	,09	3,04
	n	33	33	33
Total	Media	68,9	1,72	23
	Desviación típica	11,7	,09	3,9
	n	66	66	66



#### 4.5 CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DEL ESTUDIO EN LA FASE EXPERIMENTAL.

Los sujetos participantes, una vez seleccionados tras la evaluación de los criterios de inclusión y exclusión, debían realizar cuatro visitas: visita inicial, día 7, día 28 y día 29. El marco de tiempo establecido para cada una de las visitas fue:

- Visita de selección: de -7 a -1.
- Visita inicial: 0.
- Visita 1: día 7  $\pm$  1 día.
- Visita 2: día 28  $\pm$ 1 días.
- Visita 3: día 29  $\pm$ 1 días.

Todos los sujetos a estudio realizaron las visitas en el día señalado para tal fin, acogiéndose al marco temporal en las visitas 1, 2 y 3.

#### 4.6 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES A ESTUDIO.

##### 4.6.1 Análisis de eficacia.

Para comparar la evolución de cada una de las variables entre los dos grupos (experimental y placebo), se realizó una ANCOVA para medidas repetidas (la covariable fue el consumo de fibra) o una ANOVA para medidas repetidas.

Se obtuvieron tres tipos de resultados mediante la realización de este análisis estadístico para el estudio:

- Comparación del estado inicial: se compararon las variables en el estado inicial, para comprobar que los grupos eran homogéneos.
- Evolución de la variable: se observó la evolución temporal de las variables teniendo en cuenta todo el conjunto de la muestra (grupo placebo más grupo experimental). Se analizó la evolución de cada variable en el tiempo (desde el día 1 hasta el día 29).
- Comparación por separado de ambos grupos a estudio: se comparó la evolución de las variables entre cada uno de los grupos de estudio (placebo versus experimental).

#### 4.6.1.1 Variable de eficacia principal: tiempo de tránsito colónico.

El objetivo principal del estudio fue demostrar la eficacia de una MRD, en la reducción del TTC en voluntarios adultos sanos, en comparación con un producto placebo (maltodextrina)

De este modo, se demostró la superioridad en términos de eficacia del producto en investigación frente a placebo, mediante la realización de una radiografía abdominal simple en la primera y última fase del estudio.

El TTC del grupo placebo antes y después de la ingesta del producto fue  $48,4 \pm 24,1$  h y  $48,0 \pm 25$  h, respectivamente. En relación al grupo MRD, el tiempo inicial fue  $53,0 \pm 23,9$  h y el tiempo final fue de  $39,7 \pm 22,3$  h. No se produjeron variaciones significativas de este parámetro en el grupo placebo. Sin embargo, se observa una caída del 25,1% del TTC en el grupo experimental tal y como se muestra en la tabla 19.

Los resultados para el estudio de la evolución de del TTC fueron (figura 15):

- Comparación del estado inicial: no se observan diferencias en el estado inicial al comparar ambos grupos (MRD y placebo). Por lo tanto, los grupos eran homogéneos en el estado inicial de esta variable.

- Evolución temporal de la variable: no se observan diferencias significativas en la evolución temporal de esta variable. Si tenemos en cuenta todo el conjunto de la muestra (grupo placebo y el grupo experimental), el TTC no se modifica tras tres semanas de ingesta de producto.

- Comparación entre cada uno de los grupos a estudio: se observan diferencias significativas ( $p < 0,035$ ) en la evolución de ambos grupos, es decir ambos grupos evolucionaron de manera diferente de acuerdo a esta variable. Por lo tanto, el consumo del producto en la experimentación cambió significativamente el TTC en comparación con placebo. El TTC se redujo significativamente (13,3 horas;  $p < 0,002$ ) en el grupo experimental, mientras que el grupo de placebo no experimentó ningún cambio.

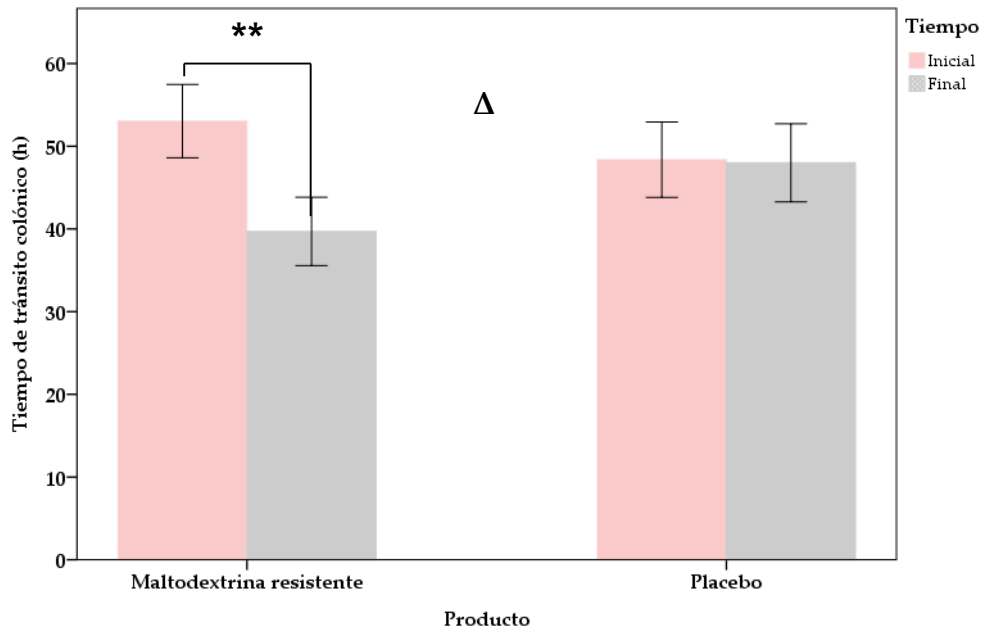
- Comparación entre géneros: no se observan diferencias significativas en la evolución temporal de esta variable entre los géneros.



**Tabla 19.** Estadística descriptiva (media y desviación estándar) de la variable tiempo de tránsito colónico (h) en cada instante y en cada grupo de estudio.

Visita	Producto	Género	Media	Desviación típica	n
INICIAL	Maltodextrina resistente	Femenino	61,1	30,0	14
		Masculino	45,5	13,3	15
		Total	53,0	23,9	29
	Placebo	Femenino	59,7	25,8	15
		Masculino	35,3	13,4	13
		Total	48,4	24,1	28
FINAL	Maltodextrina resistente	Femenino	48,6	25,2	14
		Masculino	31,4	15,7	15
		Total	39,7**	22,3	29
	Placebo	Femenino	59,5	27,1	15
		Masculino	34,7	13,7	13
		Total	48,0	25,0	28

\*\*  $p < 0,01$  comparado con el estado inicial. Diferencias significativas intragrupo (t-Student para muestras pareadas)



**Figura 15.** Tiempo de tránsito colónico (h) en cada instante y en cada grupo de estudio.  
 \*\*  $p < 0,01$  diferencias significativas intragrupo en comparación con el estado inicial (t-Student para muestras pareadas)  
 Δ: Cambios desde el valor inicial hasta la visita (intergrupo).

## 4.6.2 Variables secundarias de eficacia

### 4.6.2.1 Variable secundaria de eficacia: tiempo de tránsito colónico segmentario.

- Tiempo de tránsito colónico segmentario: colon derecho.

El TTC del colon derecho en el grupo placebo antes y después de la ingesta del producto, fue de  $12,6 \pm 12,8$  h y  $12,4 \pm 9,4$  h, respectivamente. En relación al grupo MRD, el tiempo inicial fue  $12,3 \pm 8$  h y el tiempo final fue de  $12,3 \pm 8,7$  h. No se observaron variaciones de este parámetro en el grupo experimental. Sin embargo, se aprecia un leve aumento (1,6%) del TTC del colon derecho en el grupo de placebo, tal y como se observa en la tabla 20.

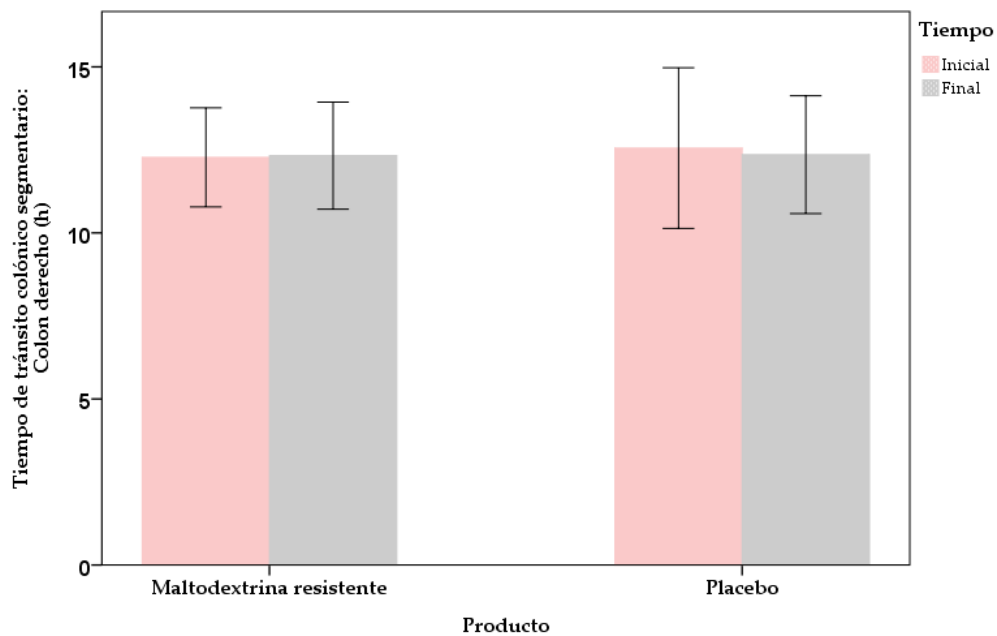
Los resultados para el estudio de la evolución del TTC del colon derecho fueron (figura 16):

- Comparación del estado inicial: no hay diferencias estadísticas observables en el estado inicial al compararon ambos grupos (MRD y placebo). Por lo tanto, los grupos son homogéneos en el estado inicial de esta variable.
- Evolución temporal de la variable: no existen diferencias significativas en la evolución temporal de esta variable. Por lo tanto, si tenemos en cuenta todo el conjunto de la muestra (grupo placebo y el grupo experimental), el TTCS del colon derecho no se modifica después de tres semanas de ingesta de producto.
- La comparación entre los grupos: no se observan diferencias significativas en la evolución de ambos grupos. Por lo tanto, ambos grupos evolucionaron de manera similar de acuerdo con esta variable. Ninguno de los dos grupos modificó el TTCS del colon derecho después del periodo de ingesta del producto.
- Comparación entre géneros: no se observan diferencias significativas en la evolución temporal de esta variable entre los géneros.

**Tabla 20.** Estadístico descriptivo (media y desviación estándar) de la variable tiempo de tránsito colónico segmentario (colon derecho) (h), en cada instante y en cada grupo de estudio.

Tiempo	Producto	Género	Media	Desviación típica	n
INICIAL	Maltodextrina resistente	Femenino	14,1	8,3	14
		Masculino	10,5	7,7	15
		Total	12,3	8,0	29
	Placebo	Femenino	17,0	15,3	15
		Masculino	7,4	6,4	13
		Total	12,6	12,8	28
FINAL	Maltodextrina resistente	Femenino	13,6	9,6	14
		Masculino	11,1	7,9	15
		Total	12,3	8,7	29
	Placebo	Femenino	15,5	10,1	15
		Masculino	8,8	7,3	13
		Total	12,4	9,4	28

Diferencias significativas intragrupo (t-Student para muestras pareadas).



**Figura 16.** Tiempo de tránsito colónico segmentario (colon derecho) (h) en cada instante y en cada grupo de estudio.

Diferencias significativas intragrupo (t-Student para muestras pareadas).

- Tiempo de tránsito colónico segmentario: colon izquierdo.

El TTCS del colon izquierdo en el grupo placebo antes y después de la ingesta de producto era  $9,4 \pm 9,1$  h y  $12,1 \pm 9,5$  h, respectivamente. En relación al grupo MRD, el tiempo inicial fue  $14,9 \pm 9,9$  h y el tiempo final fue de  $10,2 \pm 8,6$  h. Tal y como muestra la tabla 18, en el grupo experimental se observó un descenso del 31,5% del TTC de colon izquierdo, y un aumento del 28,7% en el grupo placebo, tal y como se observa en la tabla 21.

Los resultados para el estudio de la evolución del TTCS del colon izquierdo fueron (figura 17):

Comparación del estado inicial: existen diferencias significativas al comparar ambos grupos (MRD y placebo) ( $p < 0,038$ ). Para esta variable, los grupos no son homogéneos en el momento inicial.

- Evolución temporal de la variable: no se aprecian diferencias significativas en el tiempo de evolución de esta variable. Por lo tanto, si tenemos en cuenta todo el conjunto de la muestra (grupo experimental y el grupo de placebo), el TTCS s (colon izquierdo) no se modifica tras la ingesta de producto.

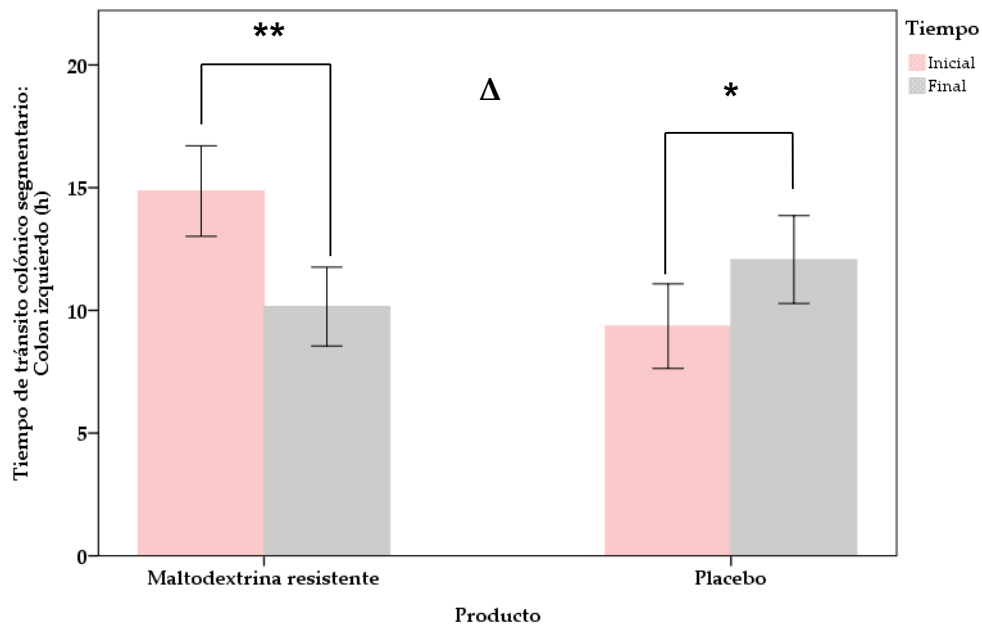
- La comparación entre los grupos: se aprecian diferencias significativas ( $p < 0,0004$ ) en la evolución de ambos grupos, por lo que evolucionaron de manera diferente de acuerdo a esta variable. Por lo tanto, el consumo de producto experimental cambió significativamente el TTCS del colon izquierdo en comparación con placebo. El grupo MRD redujo significativamente el TTCS del colon izquierdo en 4,70 horas; ( $p < 0,001$ ), mientras que en el grupo placebo aumentó el tiempo de forma significativa, en 2,7 horas; ( $p < 0,05$ ).

- Comparación entre géneros: no se observaron diferencias significativas en la evolución temporal de esta variable entre los géneros.

**Tabla 21.** Estadístico descriptivo (media y desviación estándar) de la variable tiempo de tránsito colónico segmentario (colon izquierdo) (h), en cada instante y en cada grupo de estudio.

Tiempo	Producto	Género	Media	Desviación típica	n
INICIAL	Maltodextrina resistente	Femenino	18,3	10,6	14
		Masculino	11,7	8,4	15
		Total	14,9	9,9	29
	Placebo	Femenino	13,4	10,5	15
		Masculino	4,7	4,1	13
		Total	9,4	9,1	28
FINAL	Maltodextrina resistente	Femenino	11,9	10,0	14
		Masculino	8,6	7,1	15
		Total	10,2**	8,6	29
	Placebo	Femenino	14,5	11,6	15
		Masculino	9,2	5,4	13
		Total	12,1*	9,5	28

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  diferencias significativas intragrupo en comparación con el estado inicial (t-Student para muestras pareadas).



**Figura 17.** Tiempo de tránsito colónico segmentario (colon izquierdo) (h) en cada instante y en cada grupo de estudio.

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  diferencias significativas intragrupo en comparación con el estado inicial (t-Student para muestras pareadas). Δ: Cambios desde el valor inicial hasta la visita (intergrupo).

- Tiempo de tránsito colónico: colon rectosigmoide.

El TTCS rectosigmoide en el grupo placebo antes y después de la ingesta del producto fue  $26,5 \pm 13,1$  h y  $23,6 \pm 16$  h, respectivamente. En relación al grupo MRD, el tiempo inicial fue  $25,9 \pm 18,1$  h y el tiempo final fue de  $17,2 \pm 14,6$  h. Hay una caída de 33,6% del TTCS rectosigmoide en el grupo experimental, y una caída de 10,9% en el grupo placebo (tabla 22).

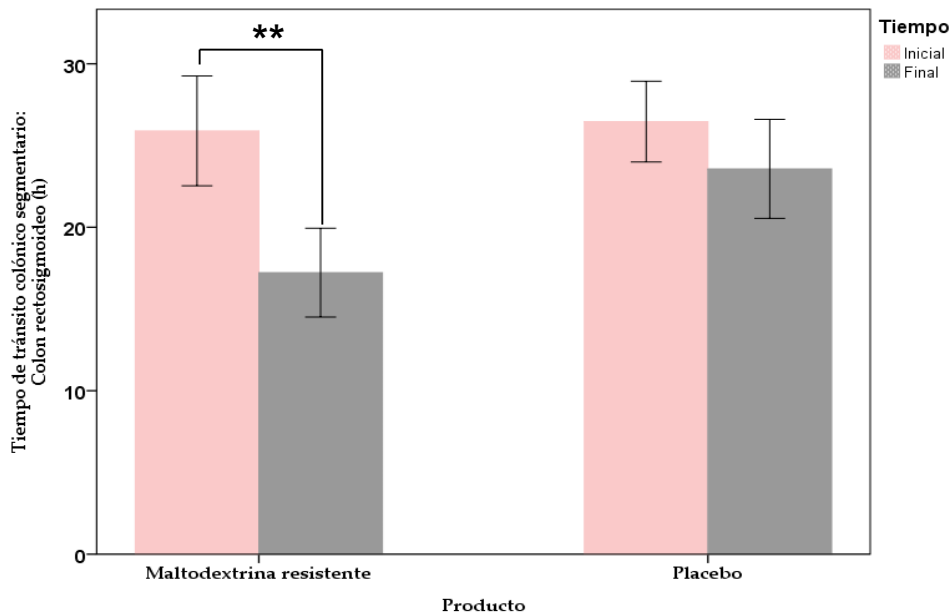
Los resultados para el estudio de la evolución del TTCS del colon rectosigmoide fueron (figura 18):

- Comparación del estado inicial: no se observan diferencias estadísticas en el estado inicial al comparar ambos grupos (MRD y placebo). Por lo tanto, los grupos eran homogéneos en el momento inicial.
- Evolución temporal de la variable: se observan diferencias significativas en la evolución temporal de esta variable ( $p < 0,05$ ). Por lo tanto, hay modificaciones en la evolución de esta variable al comparar el estado inicial con el estado final; si tenemos en cuenta todo el conjunto de la muestra (grupo placebo y el grupo experimental). El TTCS rectosigmoide disminuye después de tres semanas de ingesta de producto.
- Comparación entre ambos grupos: se observa una reducción del TTCS rectosigmoide en el grupo experimental mayor que en el grupo placebo (grupo MRD 8,70 h; grupo placebo 2,90 h), pero esta diferencia no es significativa ( $p = 0,267$ ).
- Comparación entre géneros: no se observan diferencias significativas en la evolución temporal de esta variable entre los géneros.

**Tabla 22.** Estadístico descriptivo (media y desviación estándar) de la variable tiempo de tránsito colónico segmentario (colon rectosigmoide) (h), en cada instante y en cada grupo de estudio.

Tiempo	Producto	Género	Media	Desviación típica	n
INICIAL	Maltodextrina resistente	Femenino	28,7	22,5	14
		Masculino	23,3	13,0	15
		Total	25,9	18,1	29
	Placebo	Femenino	29,4	13,5	15
		Masculino	23,1	12,1	13
		Total	26,5	13,1	28
FINAL	Maltodextrina resistente	Femenino	23,1	16,9	14
		Masculino	11,7	9,7	15
		Total	17,2**	14,6	29
	Placebo	Femenino	29,5	18,7	15
		Masculino	16,7	8,7	13
		Total	23,6	16,0	28

\*\* $p < 0,01$  diferencias significativas intragrupo en comparación con el estado inicial (t-Student para muestras pareadas).



**Figura 18.** Tiempo de tránsito colónico segmentario (colon rectosigmoide) (h) en cada instante y en cada grupo de estudio.

\*\* $p < 0,01$  diferencias significativas intragrupo en comparación con el estado inicial (t-Student para muestras pareadas)

En la tabla 23, se exponen todos resultados obtenidos en el TTC total y segmentario para cada uno de los grupos evaluados en los diferentes tiempos.

**Tabla 23.** Tiempo de tránsito colónico total y segmentario (h) en cada instante y en cada grupo de estudio.

Tiempo de tránsito	Producto	Inicial	Final	p-valor	Δ
Colon	Maltodextrina resistente	53,0±23,9	39,7±22,3**	<i>p</i> <0,002	-13,3±21,6 #
	Placebo	48,4±24,1	48,0±25,0	<i>p</i> =0,889	-0,4±21,4
Colon derecho	Maltodextrina resistente	12,3±8,0	12,3±8,7	<i>p</i> =0,970	0,1±9,6
	Placebo	12,6±12,8	12,4±9,4	<i>p</i> =0,912	-0,2±10,7
Colon izquierdo	Maltodextrina resistente	14,9±9,9	10,2±8,6**	<i>p</i> <0,001	-4,7±8,8 ##
	Placebo	9,4±9,1	12,1±9,5*	<i>p</i> <0,05	2,7±6,5
Colon rectosigmoide	Maltodextrina resistente	25,9±18,1	17,2±14,6**	<i>p</i> <0,011	-8,7±15,4
	Placebo	26,5±13,1	23,6±16,0	<i>p</i> =0,324	-2,9±18,7

\**p*<0,05, \*\**p*<0,01 diferencias significativas intragrupo en comparación con el estado inicial (t-Student para muestras pareadas)

Δ: Cambios desde el valor inicial hasta la visita.

#: *p*<0,05, ##: *p*<0,01, diferencias significativas intergrupales de Δ (cambios desde la visita inicial) (ANCOVA). p-valor para el tiempo de tránsito colónico.

Valores expresados como media ± desviación típica.

En resumen, durante los 21 días de tratamiento, la ingesta del producto en investigación (maltodextrina resistente) disminuyó el TTC, frente a placebo, de forma significativa. Además, durante los 21 días de consumo de producto, se redujo el TTCS del colon izquierdo y colon rectosigmoide. No obstante, esta reducción del TTCS es significativo en el colon izquierdo y no lo es en el colon rectosigmoide.



#### 4.6.2.2 Variable secundaria de eficacia: frecuencia de defecación.

La frecuencia de defecación en el grupo de placebo antes y después de la ingesta del producto fue  $4,1 \pm 1,5$  defecaciones/semana y  $6,4 \pm 3,2$  defecaciones/semana, respectivamente. En relación al grupo MRD, la frecuencia inicial fue de  $3,8 \pm 1,6$  defecaciones/semana y la frecuencia final fue de  $6,3 \pm 1,8$  defecaciones/semana. Se produjo un aumento de la frecuencia de defecación en ambos grupos; 65,8% en el grupo experimental y 56,1% en el grupo placebo (tabla 24).

Los resultados para el estudio de la evolución de la frecuencia de defecación fueron (figura 19):

- Comparación del estado inicial: no hay diferencias estadísticas observables en el estado inicial al comparar ambos grupos (MRD y placebo). Por lo tanto, los grupos son homogéneos en el estado inicial de esta variable.

- Evolución temporal de la variable: se observan diferencias significativas en la evolución temporal de esta variable ( $p < 0,0005$ ). Por lo tanto, hay modificaciones en la evolución de esta variable al comparar el estado inicial con el estado final; si tenemos en cuenta todo el conjunto de la muestra (grupo placebo y el grupo experimental), el número de movimientos intestinales por semana aumenta después de tres semanas de ingesta del producto.

- Comparación entre los grupos: no se aprecian diferencias significativas al comparar la evolución de ambos grupos, por tanto, evolucionaron de manera similar para esta variable aumentando el número de defecaciones por semana (defecaciones / semana grupo MRD 2,5; defecaciones / semana del grupo placebo 2,3).

**Tabla 24.** Estadístico descriptivo (media, desviación estándar) de la variable frecuencia de defecación (defecaciones/semana) en cada instante y en cada grupo de estudio.

		Inicial	Semana 1	Semana 2	Semana 3	<i>p</i> -valor † tiempo× tratamiento
Frecuencia de defecación (defecaciones/semana)						
Maltodextrina resistente		3,8±1,6	5,8±2,4*	6,0±2,3*	6,3±1,8*	n.s
	(Δ)		(2,1±2,6)	(2,2±2,7)	(2,6±2,1)	
Placebo		4,1±1,5	5,2±2,1*	6,1±2,6*	6,4±3,2*	
	(Δ)		(1,2±2,1)	(2,0±2,3)	(2,3±2,8)	

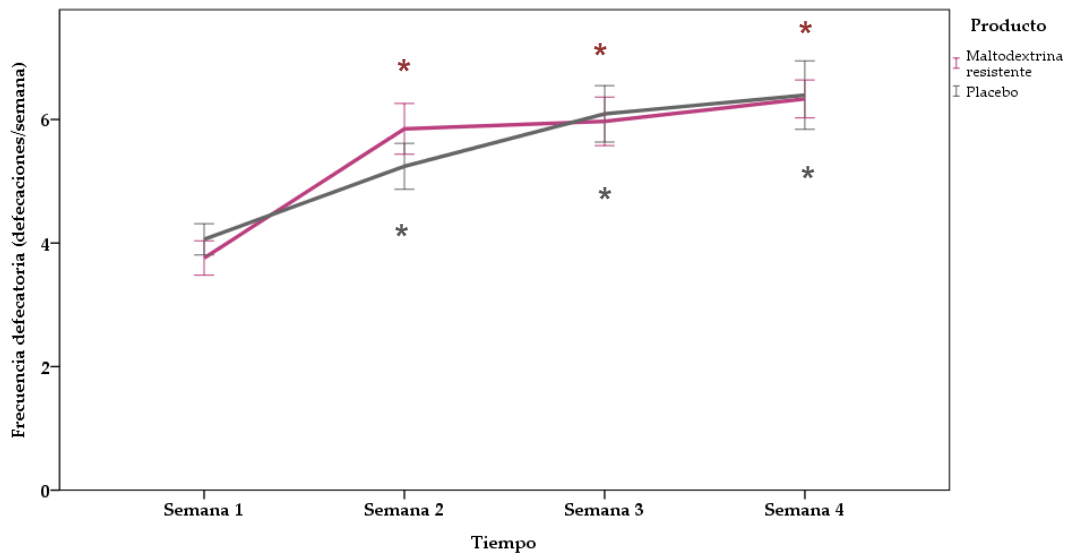
† *p*, la interacción tiempo por tratamiento se evaluó mediante ANOVA para medidas repetidas.

\*: *p*<0,05, diferencias significativas intragrupo entre las visitas (Bonferroni)

ANOVA para medidas repetidas con un factor intrasujeto y otro factor intersujeto.

Δ: Cambios desde el valor inicial hasta la visita.

n.s.: no significativo.



**Figura 19.** Frecuencia de defecación (defecaciones/semana) en cada instante y en cada grupo de estudio.

\* *p*<0,05 diferencias significativas intragrupo en comparación con el estado inicial (t-Student para muestras pareadas).

ANOVA para medidas repetidas con un factor intrasujeto y un factor intersujeto.

En resumen, la ingesta de 15 gramos de maltodextrina resistente durante 21 días aumentó el número de deposiciones por semana. No obstante, se observó la misma modificación para esta variable en el grupo placebo.

#### 4.6.2.3 Variable secundaria de eficacia: consistencia de heces (escala de Bristol).

La escala de Bristol es una tabla visual que aporta una medida general para clasificar la consistencia de las heces. Se compone de una escala de 7 puntos, siendo 1 para heces duras y 7 para heces acuosas, totalmente líquidas.

La consistencia de las heces en el grupo placebo antes y después de la ingesta del producto era  $2,8 \pm 0,8$  y  $3,2 \pm 0,5$ , respectivamente. En relación al grupo MRD, la puntuación antes y después de la ingesta del producto fue de  $2,8 \pm 1,2$  y  $3,4 \pm 1,0$ , respectivamente. Por lo tanto, hubo un aumento de la puntuación en la escala de Bristol (disminución de la consistencia de las heces) en ambos grupos; 21,4% en el grupo MRD y 14,3% en el grupo placebo (tabla 25).

Los resultados para el estudio de la evolución de la consistencia de las heces, escala de Bristol fueron (figura 20):

- Comparación del estado inicial: no se observaron diferencias estadísticas en el estado inicial entre ambos grupos (MRD y placebo). Por lo tanto, ambos grupos son homogéneos en el estado inicial de esta variable.
- Evolución temporal de la variable: se apreciaron diferencias significativas en la evolución temporal de esta variable ( $p < 0,0002$ ). Por lo tanto, si tenemos en cuenta todo el conjunto de la muestra (grupo placebo y grupo experimental) se hubieron modificaciones en la evolución de esta variable al comparar el estado inicial con el estado final; la dureza de las heces disminuyó después de tres semanas de ingesta de producto (hubo un aumento en la puntuación de la escala de Bristol).
- Comparación entre los grupos: no se apreciaron diferencias significativas al comparar la evolución de ambos grupos, por lo que en ambos grupos la consistencia de las heces mejoró de manera similar (cambios en la consistencia de las heces: MRD 0,6, placebo 0,4).

**Tabla 25.** Estadístico descriptivo (media, desviación típica) de la variable consistencia de las heces (Escala de Bristol) en cada instante y en cada grupo de estudio.

		Inicial	Semana 1	Semana 2	Semana 3	<i>p</i> -valor † tiempo× tratamiento
Consistencia de las heces (puntuación)						
Maltodextrina resistente		2,8±1,2	3,0±1,0	3,0±1,2	3,4±1,0*	n.s
	(Δ)		(0,3±1,0)	(0,3±1,2)	(0,6±0,8)	
Placebo		2,8±0,8	3,2±0,8	3,2±0,7	3,2±0,5	n.s
	(Δ)		(0,4±1,0)	(0,4±0,9)	(0,4±0,8)	

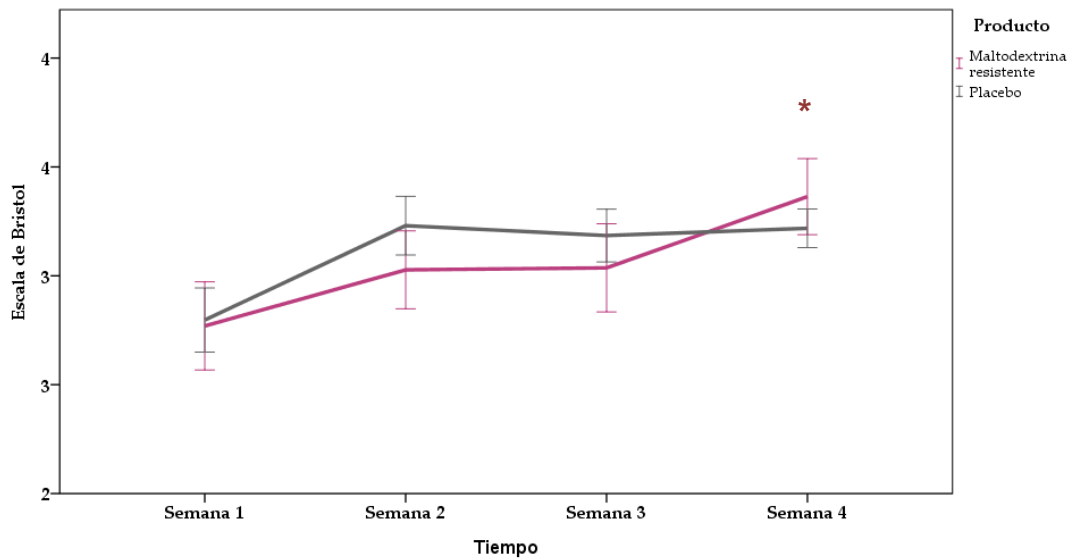
† *p*, la interacción tiempo por tratamiento se evaluó mediante ANOVA para medidas repetidas.

\*: *p*<0,05, diferencias significativas intragrupo entre las visitas (Bonferroni)

ANOVA para medidas repetidas con un factor intrasujeto y otro factor intersujeto.

Δ: Cambio desde el valor inicial hasta la visita.

n.s.: no significativo.



**Figura 20.** Consistencia de las heces (escala de Bristol) en cada instante y en cada grupo de estudio.

\**p*<0,05 diferencias significativas intragrupo en comparación con el estado inicial (t-Student para muestras pareadas)

ANOVA para medidas repetidas con un factor intrasujeto y un factor intersujeto.

En resumen, la ingesta de 15 gramos de maltodextrina resistente durante los 21 días de fase experimental, mejoró la consistencia de las heces. Se observó la misma modificación para esta variable en el grupo placebo.

#### 4.6.2.4 Variable secundaria de eficacia: Volumen de las heces.

El volumen de las heces por semana en el grupo placebo antes y después de la ingesta del producto fue  $56,4 \pm 20,6$  y  $65,6 \pm 23,8$  cm<sup>3</sup>, respectivamente. En relación al grupo MRD, el volumen de las heces por semana antes y después de la ingesta del producto fue  $53,4 \pm 30,1$  y  $83,4 \pm 26,6$  cm<sup>3</sup>, respectivamente. Por lo tanto, hubo un aumento en el volumen de las heces en el grupo de MRD de 56,2%, además en el grupo placebo se observaron pequeñas variaciones de este parámetro (tabla 26).

Los resultados para el estudio de la evolución del volumen de las heces fueron (figura 21):

- Comparación del estado inicial: no hubo diferencias estadísticas observables en el estado inicial al comparar ambos grupos (MRD y placebo). Por lo tanto, los grupos son homogéneos en el estado inicial de esta variable.

- Evolución temporal de la variable: se observó una diferencia significativa en la evolución temporal de esta variable ( $p < 0,0001$ ). Por lo tanto, hay modificaciones en la evolución de esta variable al comparar el estado inicial con el estado final; si tenemos en cuenta todo el conjunto de la muestra (grupo placebo y el grupo experimental). Se produjo un aumento del volumen de las heces después de tres semanas de ingesta del producto.

- La comparación entre los grupos: se observaron diferencias significativas ( $p < 0,015$ ) en la evolución de ambos grupos; por lo que evolucionaron de manera diferente de acuerdo con esta variable. Por lo tanto, el consumo del producto en el grupo experimental aumentó significativamente el volumen de las heces en comparación con el placebo. En el grupo experimental, se obtuvo un aumento significativo en el volumen de las heces en la semana 2 (30,9%,  $p < 0,006$ ), la semana 3 (31,5%,  $p < 0,006$ ), y la semana 4 (56,2%,  $p < 0,0001$ ) en comparación con el valor inicial en la semana 1, mientras que el grupo placebo no muestra cambios significativos en esta variable.

**Tabla 26.** Estadístico descriptivo (media, desviación típica) de la variable volumen de las heces (cm<sup>3</sup>/día), en cada instante y en cada grupo de estudio.

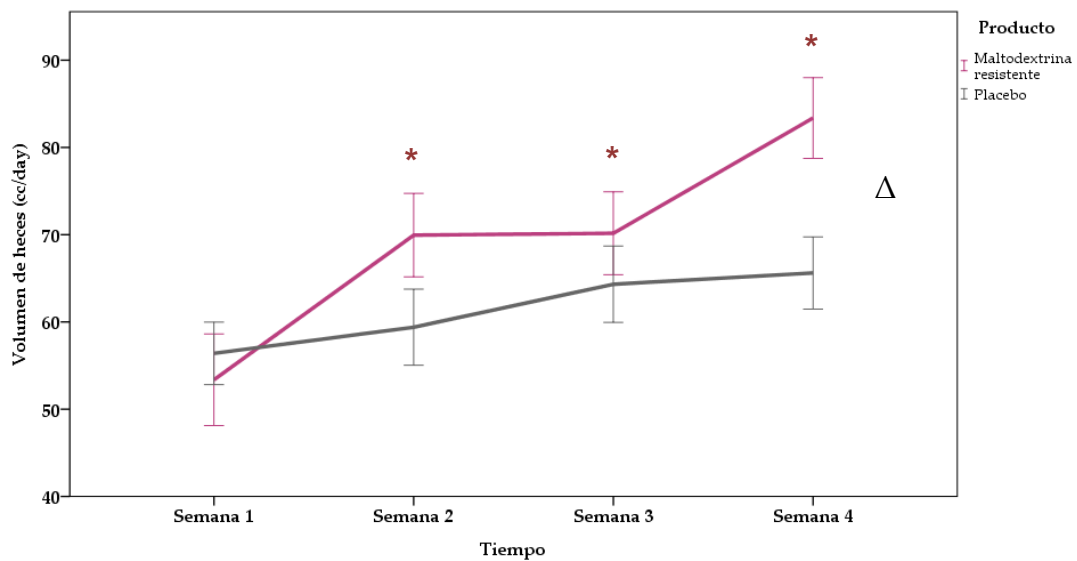
		Inicial	Semana 1	Semana 2	Semana 3	<i>p</i> -valor †
Volumen de heces (cm <sup>3</sup> /día)						
Maltodextrina resistente		53,4±30,1	69,9±27,4*	70,2±27,3*	83,4±26,6*	0.014
	(Δ)		(16,6±32,9)	(16,8±31,2)	(30,0±27,4)##	
Placebo		56,4±20,6	59,4±25,0	64,3±25,1	65,6±23,8	
	(Δ)		(3,0±21,4)	(7,9±24,8)	(9,2±20,0)	

† *p*, la interacción tiempo por tratamiento se evaluó mediante ANOVA para medidas repetidas.

\*: *p*<0.05, diferencias significativas intragrupo entre las visitas (Bonferroni)

ANOVA para medidas repetidas con un factor intrasujeto y otro factor intersujeto.

Δ: Cambio desde el valor inicial hasta la visita.



**Figura 21.** Volumen de las heces (cm<sup>3</sup>/día), en cada instante y en cada grupo de estudio.

\*: *p*<0.05, diferencias significativas intragrupo entre las visitas (Bonferroni).

ANOVA para medidas repetidas con un factor intrasujeto y otro factor intersujeto.

Δ: Cambio desde el valor inicial hasta la visita (intergrupo).

En resumen, la ingesta de 15 gramos de maltodextrina resistente durante 21 días, mejoró el volumen de las heces en la semana 2, 3 y 4 en comparación con el valor inicial correspondiente a la semana 1. Se demostró la eficacia del producto experimental en esta variable porque el grupo placebo no obtuvo ningún cambio significativo.

*4.6.2.5 Variable secundaria de eficacia: Variables clínicas de funcionalidad intestinal (criterios Roma III).*

- Número de criterios Roma III

El número de criterios de Roma III positivos en el grupo de placebo antes y después de la ingesta de producto eran  $2,3 \pm 1,5$  y  $1,0 \pm 1,3$ , respectivamente. En relación al grupo MRD, el número de criterios de Roma III positivos antes y después de la ingesta de producto eran  $2,6 \pm 1,6$  y  $1,0 \pm 1,1$ , respectivamente. Por lo tanto, hubo una caída en el número de criterios de Roma III positivos en ambos grupos; 61,5% en el grupo MRD y 56,5% en el grupo placebo (tabla 27).

Los resultados para el estudio de los criterios Roma III fueron (figura 22):

- Comparación del estado inicial: no hay diferencias estadísticas observables en el estado inicial al comparar ambos grupos (MRD y placebo). Por lo tanto, los grupos son homogéneos en el estado inicial de esta variable.

- Evolución temporal de la variable: se observó una diferencia significativa en la evolución temporal de esta variable ( $p < 0,0001$ ). Por lo tanto, hay modificaciones en la evolución de esta variable al comparar el estado inicial con el estado final; si tenemos en cuenta todo el conjunto de la muestra (grupo placebo y grupo experimental), el número de criterios Roma III se reduce después de tres semanas de ingesta del producto.

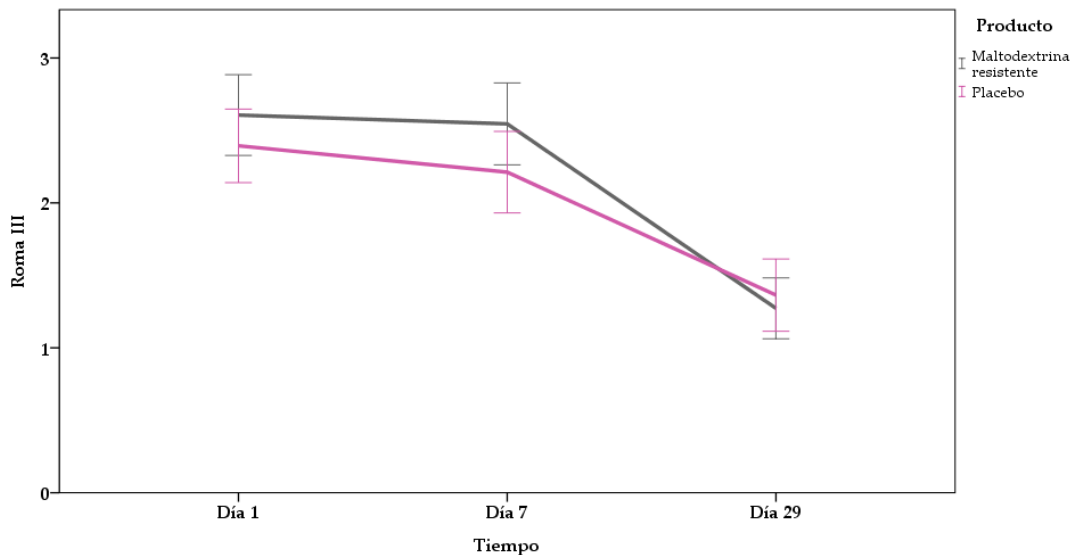
- Comparación entre los grupos: no se apreciaron diferencias significativas al comparar la evolución de ambos grupos, esto significa que ambos grupos evolucionaron de manera similar para esta variable. Por lo tanto, en ambos grupos el número de criterios Roma III se redujo de manera similar.

**Tabla 27.** Estadístico descriptivo (media, desviación típica) de la variable números de criterios Roma III en cada instante y en cada grupo de estudio.

Tiempo	Producto	Media	Desviación típica	n
Roma III Día 1	Maltodextrina resistente	2,6	1,6	33
	Placebo	2,3	1,5	33
	Total	2,4	1,6	66
Roma III Día 7	Maltodextrina resistente	2,4	1,6	33
	Placebo	2,0	1,6	33
	Total	2,2	1,6	66
Roma III Día 29	Maltodextrina resistente	1,0**	1,1	33
	Placebo	1,0**	1,3	33
	Total	1,0	1,2	66

\*\*  $p < 0,01$  diferencias significativas intragrupo en comparación con el estado inicial (t-Student para muestras pareadas). ANOVA para medidas repetidas con un factor intrasujeto y otro factor intersujeto.

Test de comparaciones múltiples de Dunnett, comparación dentro de un grupo.



**Figura 22.** Número de criterios Roma III en cada instante y en cada grupo de estudio.

\*\*  $p < 0,01$  comparado con el estado inicial. ANOVA para medidas repetidas con un factor intrasujeto y otro factor intersujeto.

Test de comparaciones múltiples de Dunnett, comparación dentro de un grupo.



Criterio Roma III: esfuerzo durante al menos 25% de las defecaciones.

En el grupo placebo, el número de sujetos que respondió afirmativamente a este criterio antes y después de la ingesta del producto fueron 14 (42,4%) y 8 (24,2%), respectivamente. Por otro lado, en el grupo MRD, el número de sujetos que respondió afirmativamente este criterio antes y después de la ingesta del producto fueron 21 (63,6%) y 11 (33,3%), respectivamente (tabla 28).

Los resultados para el estudio del criterio de esfuerzo durante al menos el 25% de las defecaciones, fueron (figura 23):

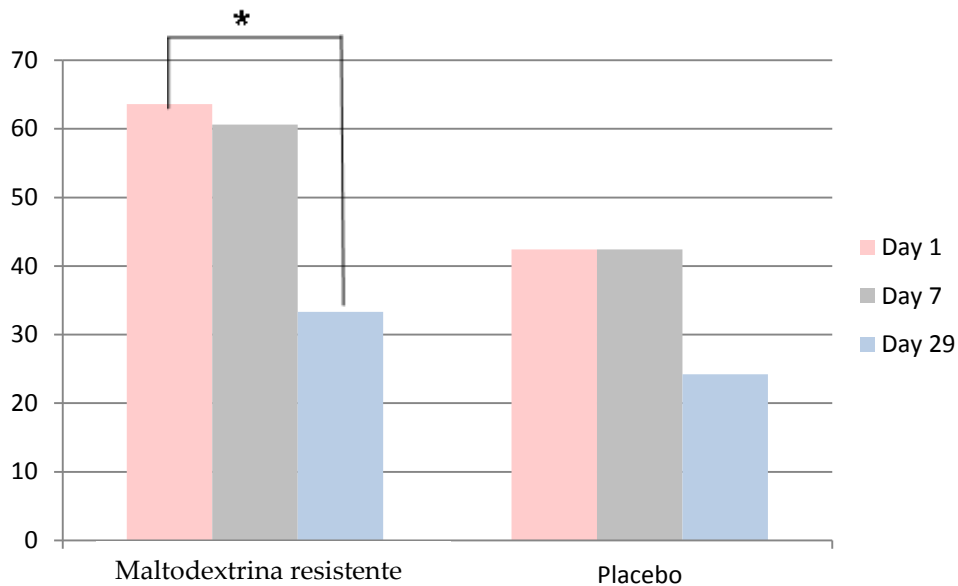
- Comparación del estado inicial: no hay diferencias estadísticas observables en el estado inicial al comparar ambos grupos (MRD y placebo). Por lo tanto, los grupos son homogéneos en el estado inicial de esta variable.

- Comparación entre los grupos: se observó una disminución significativa de esta variable en el grupo MRD ( $p < 0,025$ ), pero esta disminución no sucedió en el grupo placebo ( $p = 0,208$ ). Por lo tanto, en comparación con el grupo placebo, el consumo de MRD mejoró esta variable (en al menos el 25% de las defecaciones) en el grupo experimental de forma considerable.

**Tabla 28.** Número y porcentaje de sujetos que respondieron positivamente al criterio de esfuerzo en al menos el 25% de las defecaciones, en cada instante y en cada grupo de estudio.

Producto		Tiempo		
		Día 1	Día 7	Día 29
Maltodextrina resistente	Número	21	20	11*
	% dentro de tiempo	63,6%	60,6%	33,3%
Placebo	Número	14	14	8
	% dentro de tiempo	42,4%	42,4%	24,2%

\*  $p < 0,05$  comparado con el estado inicial. Test Chi-cuadrado.



**Figura 23.** Porcentaje de sujetos que respondieron positivamente al criterio de esfuerzo en al menos el 25% de las defecaciones, en cada instante y en cada grupo de estudio.

\*  $p < 0,05$  comparado con el estado inicial. Test Chi-cuadrado.

#### Criterio Roma III: heces duras en al menos el 25% de las defecaciones.

En el grupo placebo, el número de sujetos que respondió afirmativamente este criterio antes y después de la ingesta del producto fueron 19 (57,6%) y 7 (21,2%), respectivamente. En el grupo MRD, el número de sujetos que respondió afirmativamente a este criterio antes y después de la ingesta del producto fueron 24 (72,7%) y 10 (30,3%), respectivamente (tabla 29).

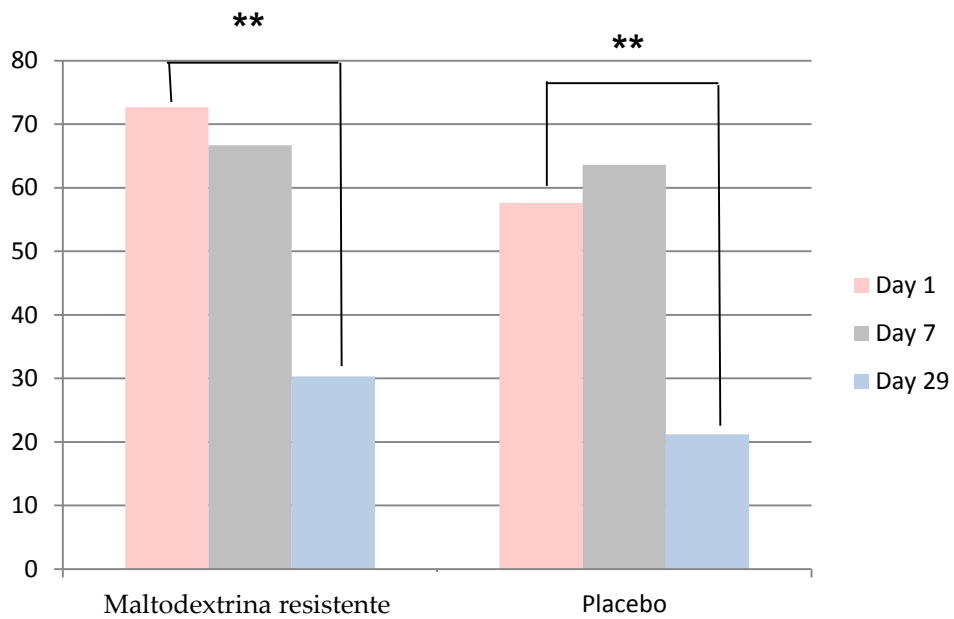
Los resultados para el estudio del criterio de heces duras en al menos el 25% de las defecaciones, fueron (figura 24):

- Comparación del estado inicial: no se observaron diferencias estadísticas en el estado inicial al comparar ambos grupos (MRD y placebo). Por lo tanto, los grupos son homogéneos en el estado inicial de esta variable.
- Comparación entre los grupos: se observó una disminución significativa de esta variable en ambos grupos (placebo  $p < 0,001$ ; MRD  $p < 0,001$ ). Por lo tanto, el consumo de MRD mejoró este criterio, no obstante, esta mejora se observó también en el grupo que consumió placebo.

**Tabla 29.** Número y porcentaje de sujetos que respondieron positivamente al criterio de heces duras en al menos el 25% de las defecaciones, en cada instante y en cada grupo de estudio.

Producto		Tiempo		
		Día 1	Día 7	Día 29
Maltodextrina resistente	Número	24	22	10**
	% dentro de tiempo	72,7%	66,7%	30,3%
Placebo	Número	19	21	7**
	% dentro de tiempo	57,6%	63,6%	21,2%

\*\*  $p < 0,01$  comparado con el estado inicial. Test Chi-cuadrado.



**Figura 24.** Porcentaje de sujetos que respondieron positivamente al criterio de heces duras en al menos el 25% de las defecaciones, en cada instante y en cada grupo de estudio.

\*\*  $p < 0,01$  comparado con el estado inicial. Test Chi-cuadrado.

**Criterio Roma III:** sensación de evacuación incompleta en al menos el 25% de las defecaciones.

En el grupo de placebo, el número de sujetos que respondió afirmativamente este criterio antes y después de la ingesta del producto fue de 18 (54,5%) y 12 (36,4%), respectivamente. En el grupo MRD, el número de sujetos que respondió afirmativamente a este criterio antes y después de la ingesta del producto fue de 17 (51,5%) y 9 (27,3%), respectivamente (tabla 30).

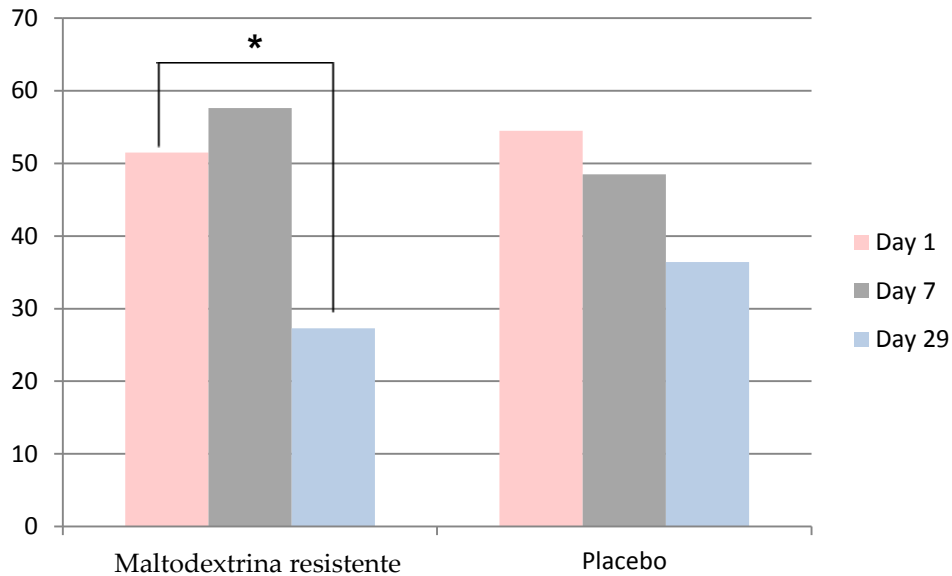
Los resultados para el estudio de este criterio, fueron (figura 25):

- Comparación del estado inicial: no se observaron diferencias estadísticas en el estado inicial al comparar ambos grupos (MRD y placebo). Los grupos son homogéneos en el estado inicial de esta variable.
- Comparación entre los grupos: observamos una disminución significativa de esta variable en el grupo MRD ( $p < 0,033$ ), lo que no sucedió en el grupo placebo ( $p = 0,321$ ). El consumo de MRD mejora el esfuerzo defecatorio (en al menos el 25% de las defecaciones) en este grupo mucho más que el grupo que consumió placebo.

**Tabla 30.** Número y porcentaje de sujetos que respondieron positivamente al criterio sensación de evacuación incompleta en al menos el 25% de las defecaciones, en cada instante y en cada grupo de estudio.

Producto		Tiempo		
		Día 1	Día 7	Día 29
Maltodextrina resistente	Número	17	19	9*
	% dentro de tiempo	51,5%	57,6%	27,3%
Placebo	Número	18	16	12
	% dentro de tiempo	54,5%	48,5%	36,4%

\*  $p < 0,05$  comparado con el estado inicial. Test Chi-cuadrado.



**Figura 25.** Porcentaje de sujetos que respondieron positivamente al criterio sensación de evacuación incompleta en al menos el 25% de las defecaciones, en cada instante y en cada grupo de estudio.

\*  $p < 0,05$  comparado con el estado inicial. Test Chi-cuadrado.

**Criterio Roma III:** sensación de obstrucción anorrectal/bloqueo en al menos el 25% de las defecaciones.

En el grupo placebo, el número de sujetos que respondió afirmativamente a este criterio antes y después de la ingesta de producto fueron 14 (42,4%) y 3 (9,1%), respectivamente. Por otro lado, en el grupo MRD, el número de sujetos que respondió afirmativamente este criterio antes y después de la ingesta de producto fueron 11 (33,3%) y 3 (9,1%), respectivamente (tabla 31).

Los resultados para el estudio del criterio de sensación de obstrucción anorrectal/bloqueo en al menos el 25% de las defecaciones, fueron (figura 26):

- Comparación del estado inicial: no se observaron diferencias estadísticas en el estado inicial al comparar ambos grupos (MRD y placebo). Por lo tanto, los grupos son homogéneos en el estado inicial de esta variable.

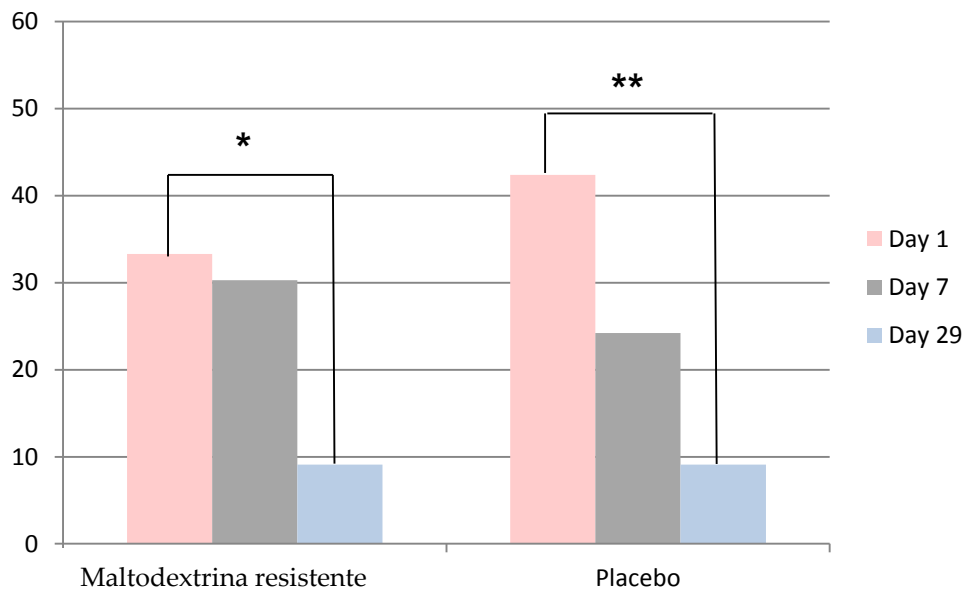
- Comparación entre los grupos: se observó una disminución significativa de esta variable en ambos grupos (placebo  $p < 0,008$ ; MRD  $p < 0,043$ ). Por lo tanto, el consumo de MRD mejora la sensación de obstrucción anorrectal / bloqueo (en al

menos el 25% de las defecaciones), además, esta mejora se observó también en el grupo que consumió placebo.

**Tabla 31.** Número y porcentaje de sujetos que respondieron positivamente al criterio sensación de bloqueo/obstrucción anorrectal en al menos el 25% de las defecaciones, en cada instante y en cada grupo de estudio.

Producto		Tiempo		
		Día 1	Día 7	Día 29
Maltodextrina resistente	Número	11	10	3*
	% dentro de tiempo	33,3%	30,3%	9,1%
Placebo	Número	14	8	3**
	% dentro de tiempo	42,4%	24,2%	9,1%

\*  $p < 0,05$  comparado con el estado inicial. \*\*  $p < 0,01$  comparado con el estado inicial. Test Chi-cuadrado.



**Figura 26.** Porcentaje de sujetos que respondieron positivamente al criterio sensación de bloqueo/obstrucción anorrectal en al menos el 25% de las defecaciones, en cada instante y en cada grupo de estudio.

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  comparado con el estado inicial. Test Chi-cuadrado.

**Criterio Roma III:** maniobras manuales para facilitar al menos el 25% de las defecaciones (por ejemplo, la evacuación digital, apoyo del suelo pélvico).

En el grupo de placebo, el número de sujetos que respondió afirmativamente a este criterio antes y después de la ingesta de producto fueron 3 (9,1%) y 0 (0%), respectivamente. Por otro lado, en el grupo MRD, el número de sujetos que respondió afirmativamente este criterio antes y después de la ingesta del producto fueron 5 (15,2%) y 1 (3,0%), respectivamente (tabla 32).

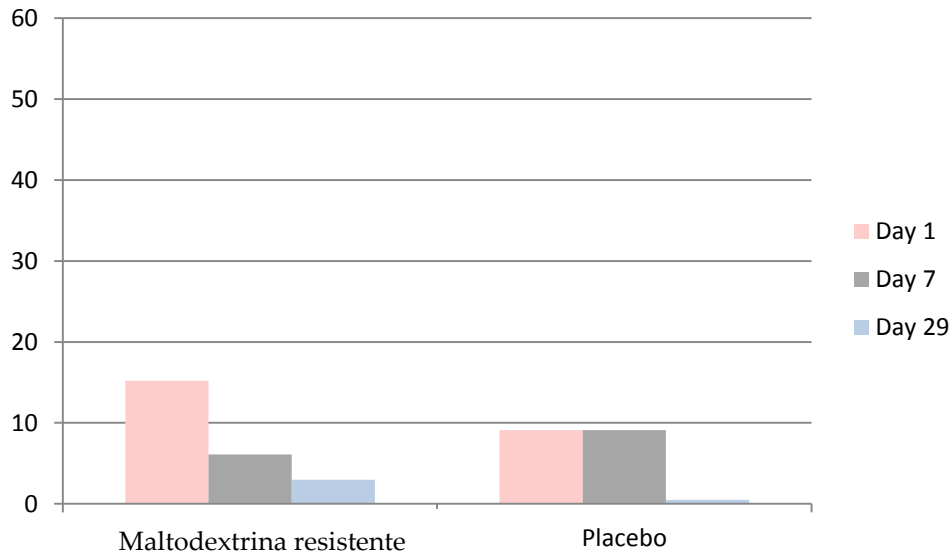
Los resultados para el estudio de este criterio, fueron (figura 27):

- Comparación del estado inicial: no hay diferencias estadísticas observables en el estado inicial al comparar ambos grupos (MRD y placebo). Por lo tanto, los grupos son homogéneos en el estado inicial de esta variable.
- Comparación entre los grupos: no se observaron variaciones significativas en ningún grupo (placebo  $p= 0,203$ ; MRD  $p= 0,171$ ).

**Tabla 32.** Número y porcentaje de sujetos que respondieron positivamente al criterio de maniobras manuales para facilitar al menos el 25% de las defecaciones, en cada instante y en cada grupo de estudio.

Producto		Tiempo		
		Día 1	Día 7	Día 29
Maltodextrina resistente	Número	5	2	1
	% dentro de tiempo	15,2%	6,1%	3,0%
Placebo	Número	3	3	0
	% dentro de tiempo	9,1%	9,1%	0,0%

Test Chi-cuadrado.



**Figura 27.** porcentaje de sujetos que respondieron positivamente al criterio de maniobras manuales para facilitar al menos el 25% de las defecaciones, en cada instante y en cada grupo de estudio.

Test Chi-cuadrado.

#### Criterio Roma III: menos de tres deposiciones por semana.

En el grupo placebo, el número de sujetos que respondió afirmativamente este criterio antes y después de la ingesta del producto fueron 6 (18,2%) y 4 (12,1%), respectivamente. Por otro lado, en el grupo MRD, el número de sujetos que respondió afirmativamente este criterio antes y después de la ingesta de producto eran 8 (24,2%) y 0 (0%), respectivamente (tabla 33).

Los resultados para el estudio del criterio de menos de tres deposiciones por semana, fueron (figura 28):

- Comparación del estado inicial: no se observaron diferencias estadísticas en el estado inicial al comparar ambos grupos (MRD y placebo). Por lo tanto, los grupos son homogéneos en el estado inicial de esta variable.

- Comparación entre los grupos: se observó una disminución significativa de esta variable en el grupo MRD ( $p < 0,013$ ), que no se produjo en el grupo placebo ( $p = 0,790$ ).

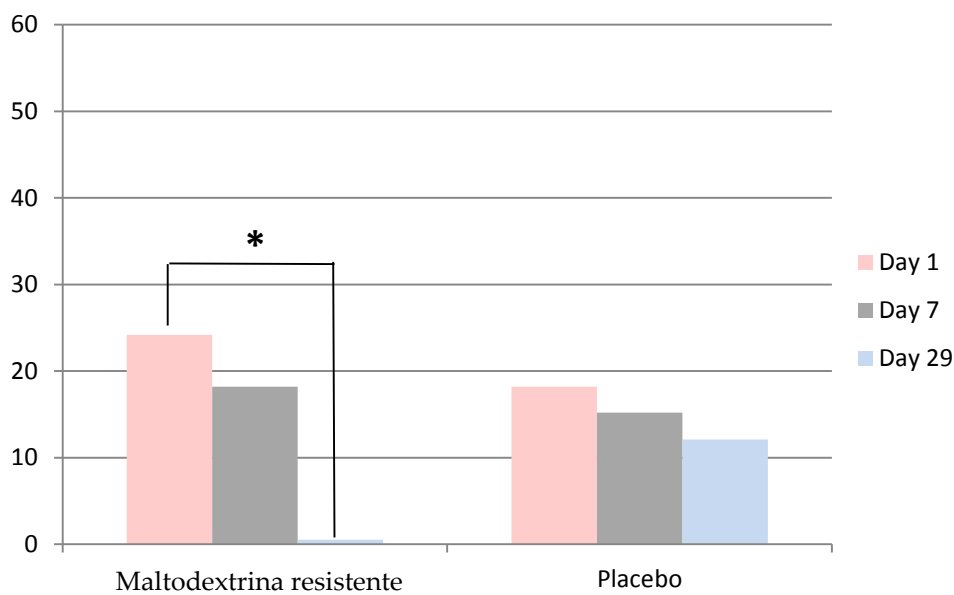


Por lo tanto, el consumo de MRD mejoró el esfuerzo defecatorio (en al menos el 25% de las defecaciones) en este grupo, mucho más que el grupo que consumió placebo.

**Tabla 33.** Número y porcentaje de sujetos que respondieron positivamente al criterio de menos de tres defecaciones, en cada instante y en cada grupo de estudio.

Producto		Tiempo		
		Día 1	Día 7	Día 29
Maltodextrina resistente	Número	8	6	0*
	% dentro de tiempo	24,2%	18,2%	0,0%
Placebo	Número	6	5	4
	% dentro de tiempo	18,2%	15,2%	12,1%

\*  $p < 0,05$  comparado con el estado inicial. Test Chi-cuadrado.



**Figura 28.** porcentaje de sujetos que respondieron positivamente al criterio de menos de tres defecaciones por semana, en ambos grupos (placebo y maltodextrina resistente) en los días 1, 7 y 29.

\*  $p < 0,05$  comparado con el estado inicial. Test Chi-cuadrado.

En resumen, como podemos ver en la tabla 34, la ingesta de 15 g de MRD durante los 21 días de tratamiento, redujo el número de criterios de Roma III contestados afirmativamente, en el grupo placebo se produjo una modificación similar.

Sin embargo, si se analiza cada criterio por separado, el resultado es que la ingesta del producto experimental mejora el esfuerzo, la sensación de obstrucción anorrectal, la sensación de evacuación incompleta, la frecuencia de defecación y la dureza de las heces, aunque la dureza de las heces y la sensación de obstrucción anorrectal mejoraron en el grupo placebo también.

**Tabla 34.** Número y porcentaje de sujetos que respondieron positivamente a los criterios de Roma III, en cada instante y en cada grupo de estudio.

Criterios de Roma III		Día 1	Día 7	Día 29	p-valor
Esfuerzo durante al menos 25% de las defecaciones.	Maltodextrina resistente	63,6%	60,6%	33,3%	<i>p</i> <0,025
	Placebo	42,4%	42,4%	24,2%	<i>p</i> =0,208
Heces duras en al menos el 25% de las defecaciones.	Maltodextrina resistente	72,7%	66,7%	30,3%	<i>p</i> <0,001
	Placebo	57,6%	63,6%	21,2%	<i>p</i> <0,001
Sensación de evacuación incompleta en al menos el 25% de las defecaciones.	Maltodextrina resistente	51,5%	57,6%	27,3%	<i>p</i> <0,003
	Placebo	54,5%	48,5%	36,4%	<i>p</i> =0,321
Sensación de obstrucción anorrectal/bloqueo en al menos el 25% de las defecaciones.	Maltodextrina resistente	33,3%	30,3%	9,1%	<i>p</i> <0,043
	Placebo	42,4%	24,2%	9,1%	<i>p</i> <0,008
Maniobras manuales para facilitar al menos el 25% de las defecaciones.	Maltodextrina resistente	15,2%	6,1%	3,0%	<i>p</i> =0,171
	Placebo	9,1%	9,1%	0,0%	<i>p</i> =0,203
Menos de tres deposiciones por semana.	Maltodextrina resistente	24,2%	18,2%	0,0%	<i>p</i> <0,013
	Placebo	18,2%	15,2%	12,1%	<i>p</i> =0,790

### 4.6.3 Variables secundarias de seguridad.

#### 4.6.3.1 Registro de acontecimientos adversos

En cada una de las visitas los días establecidos (7 y 29 días) se registraron los detalles de cualquier evento adverso.

Los datos registrados incluyen naturaleza de acontecimiento adverso (AA), el comienzo, la duración, la gravedad, la relación con los tratamientos administrados y los resultados del evento. La siguiente tabla muestra la distribución de los eventos adversos acontecidos (tabla 35).

Hubo un total de 6 acontecimientos adversos en 6 sujetos del estudio. Ninguno de los acontecimientos adversos se consideró grave ni relacionado con el tratamiento (tabla 36).

En el grupo de MRD fueron 4, los pacientes que padecieron un acontecimiento adverso. Los 4 eventos adversos se distribuyen en 3 patologías distintas, coincidiendo en dos ocasiones una de ellas.

En el grupo de placebo, fueron 2, los sujetos que experimentaron un acontecimiento adverso. Los 2 eventos adversos fueron distribuidos en 2 patologías distintas.

**Tabla 35.** Distribución de acontecimientos adversos acaecidos.

6 sujetos con acontecimientos adversos	
6 AA	
Relación causal 0	Producto
	Maltodextrina resistente 4
	Placebo 2

**Tabla 36-** Reflejo esquemático de los acontecimientos adversos referidos durante el desarrollo de la fase experimental.

Sujeto	AA	Tratamiento	Severidad	Gravedad	Relación causal	Resolución	Acción
22	Diarrea durante 3 días (aparición: 5 días tras la toma de producto)	Maltodextrina resistente	Leve	No	No	Si	Ninguna
30	Esguince de tobillo	Placebo	Leve	No	No	Si	Ninguna
55	Espasmo muscular cervical	Placebo	Leve	No	No	Si	Ninguna
63	Otitis	Maltodextrina resistente	Leve	No	No	Si	Ninguna
66	Fiebre (1día)	Maltodextrina resistente	Leve	No	No	Si	Ninguna
73	Diarrea durante 2 días (aparición: 4 días tras la toma de producto)	Maltodextrina resistente ®	Leve	No	No	Si	Ninguna

#### 4.6.3.2 Monitorización del hígado y riñón.

No se observaron cambios en los parámetros bioquímicos de seguridad que excedieran los intervalos fisiológicos normales (tabla 37). Por lo tanto, el uso del producto de investigación se considera seguro.

**Tabla 37.** Estadístico descriptivo (media, desviación típica) de parámetros bioquímicos de seguridad, en cada instante y en cada grupo de estudio.

Producto	Tiempo	Creatinina mg/dl	Ácido úrico mg/dl	AST* UI/L	ALT ** UI/L	
Maltodextrina resistente	Día 1	Media	0,8	3,9	18,4	14,8
		Desviación típica	0,2	1,4	6,0	6,5
		Mínimo	0,5	1,8	10,0	6,0
		Máximo	1,4	6,9	36,0	36,0
		n	33	33	33	33
	Día 29	Media	0,9	3,9	19,5	17,6
		Desviación típica	0,1	1,2	5,1	7,5
		Mínimo	0,6	1,7	8,0	5,0
		Máximo	1,2	6,7	29,0	40,0
		n	33	33	33	33
Placebo	Día 1	Media	0,8	3,7	16,9	14,8
		Desviación típica	0,2	1,0	6,4	7,7
		Mínimo	0,5	2,1	8,0	5,0
		Máximo	1,1	5,8	35,0	45,0
		n	33	33	33	33
	Día 29	Media	0,9	3,7	19,3	17,3
		Desviación típica	0,1	1,1	5,4	10,0
		Mínimo	0,7	1,7	14,0	8,0
		Máximo	1,2	6,0	36,0	62,0
		n	33	33	33	33

\*AST: aspartato aminotransferasa

\*\*ALT: alanina aminotransferasa

En el presente estudio, la evaluación de la seguridad en cuanto a los acontecimientos adversos registrados, la podemos resumir de la siguiente manera:

- No se produjeron eventos adversos graves durante su ejecución.
- La mayoría de los eventos adversos en los pacientes tratados eran leves y éstos han sido resueltos sin ninguna acción específica.
- No se ha encontrado relación de causa-efecto entre las alteraciones analíticas observadas y el uso de los productos experimentales.



## 5.- DISCUSIÓN

---





## 5. DISCUSIÓN.

La evidencia indica que la elevada tasa de estreñimiento en países desarrollados es debida a prácticas nutricionales poco saludables, como un elevado consumo de grasas y carbohidratos refinados, y un bajo consumo de frutas y vegetales. En consecuencia, las principales recomendaciones nutricionales incluyen cambios cuantitativos y cualitativos en la dieta, entre los que se encuentra un descenso del consumo de grasa y un aumento del consumo de fibra (192,193). No obstante, no todos los tipos de fibra presentan el mismo efecto sobre el metabolismo gastrointestinal.

Así mismo, las propiedades beneficiosas de la fibra alimentaria también pueden depender considerablemente de sus características fisicoquímicas. En referencia, existen numerosos estudios clínicos y epidemiológicos que soportan la afirmación de la contribución de los alimentos funcionales al mantenimiento de la salud gastrointestinal, prevención de enfermedades cardiovasculares y desarrollo de ciertos tipos de cáncer. Los efectos beneficiosos en la salud gastrointestinal se atribuyen fundamentalmente a la fibra dietética, cuyos componentes le confieren la capacidad prebiótica.

En base a esto, en el presente estudio se evaluó la capacidad de reducción del TTC de una MRD. Más concretamente, se estudió en pacientes adultos sanos, sin un hábito deposicional diario, el efecto de la fibra dietética MRD sobre el TTC total y segmentario, peso, consistencia y volumen de las heces y funciones intestinales basadas en los criterios Roma III. Como principal novedad, en comparación con otros estudios, se ha evaluado la eficacia de 15 g de una dextrina resistente a la digestión sobre el TTC, con la finalidad de cubrir las necesidades de 25 g de fibra dietética recomendada en la UE y su repercusión sobre las funciones intestinales, obteniendo, indirectamente, un mayor conocimiento sobre el posible efecto ligando de fermentación colónica, selectivo de las fibras alimentarias.

En una primera fase experimental se sometieron a los voluntarios a la medición de las variables en condiciones basales, registrando durante los días de consumo de los marcadores radiopacos la comida ingerida. En una segunda fase experimental se reproduce tanto cualitativa como cuantitativamente las comidas

ingeridas en la primera fase experimental, con el fin de eliminar el sesgo de fibra alimentaria consumida en la medición de las variables. Debido a esto, la reducción del 25,1% en el TTC total se debió principalmente a la reducción del 31,5% en el TTC izquierdo, sin embargo, no hubo diferencias significativas en la reducción del TTC derecho y rectosigmoide, aunque este último disminuyó más en el grupo experimental que en el grupo placebo. Esta reducción del tiempo de TTC izquierdo es fisiológicamente relevante si tenemos en cuenta que el TTC total y segmentario al inicio del estudio, se encontraba dentro de los valores indicados previamente en otros estudios, para individuos sanos (194,195).

La mayoría de las investigaciones indican que la regularidad es garantía de una función intestinal sana (196), se sugiere que el tiempo de tránsito fisiológico normal varía entre 40 y 60 horas (197–199). En nuestro estudio el TTC del grupo placebo, antes y después de la ingesta del producto, fue  $48,4 \pm 24,1$  h y  $48,0 \pm 25$  h, respectivamente. En relación al grupo MRD, el tiempo inicial fue  $53,0 \pm 23,9$  h y el tiempo final fue de  $39,7 \pm 22,3$  h, por lo que efectivamente la ingesta de 15 g/d de MRD disminuyó el TTC, mientras que el placebo no.

La técnica utilizada para evaluar el TTCS con marcadores radiopacos, es una técnica fiable, debido a que la metodología se basa en una técnica consolidada y muy utilizada, que utiliza puntos definidos de referencia óseos, de este modo, para dividir el colon en tres partes, colon ascendente, colon transverso y colon descendente, se han utilizado los puntos de referencia óseos: quinta vértebra lumbar, cabeza femoral y hueso ilíaco izquierdo (195). Diversos estudios han evaluado cómo afectan las diferencias de género en el TTC; mientras que en algunos de ellos se ha evidenciado un TTC más lento en mujeres que en hombres (195,200), otros estudios no han demostrado dichas diferencias (180,201). En nuestro estudio no hubo diferencias de género, probablemente por el rango de edad de los participantes.

Actualmente, no se han encontrado informes que confirmen un efecto significativo en la reducción de TTC en voluntarios sanos con otras fibras dietéticas solubles, previo al presente estudio con MRD. Por el contrario, existen algunas referencias si entre los compuestos a investigar añadimos un probiótico. Slavin J y cols. (202) realizaron un estudio clínico, aleatorizado, cruzado y doble ciego, con doce voluntarios adultos sanos que consumieron una dieta controlada con y sin suplementación de 20 g al día de achicoria de inulina (en dos fases de 21 días), para

determinar variables clínicas de funcionalidad intestinal. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas en la función intestinal, incluyendo el TTC. En este caso, el tiempo de tratamiento fue igual que en nuestro estudio, pero la dosis administrada fue mayor y no hubo comparación con un producto placebo. Por tanto, la metodología usada en nuestro estudio refuerza las conclusiones obtenidas: la adición de 15 g de MRD mejora el TTC en adultos sanos en comparación con un placebo.

Bouhnik Y y cols. (203) realizaron un estudio clínico, en el que evaluaban el efecto de 8 g/d de fructooligosacáridos (FOS) administrados durante 28 días sobre el TTC en sujetos sanos de edad avanzada. Al igual que en nuestro estudio se llevó a cabo la determinación del estado basal de cada sujeto, sin embargo, se recogieron muestras de heces junto con la variable de TTC. Transcurrido el tiempo de experimentación, no se detectó modificación alguna en el peso húmedo de las heces ni en el TTC, coincidiendo con un meta-análisis realizado por Costa GT y cols. (204) de FOS en el cual, se concluye que no hay modificación del TTC tras su ingesta.

Entre otros estudios de suplementación de fibra dietética, en 2013, Timm DA y cols. (205) realizaron un estudio clínico aleatorizado, cruzado con sujetos sanos, para determinar la eficacia de 2 fibras solubles (20g/d de fibra de maíz soluble y 20 g/d de polidextrosa) frente a placebo. Se realizaron 3 periodos de tratamiento de 10 días de duración con 2 semanas de lavado entre cada periodo. Aunque la cantidad administrada fuera de 20 g/d de producto, 5 g superior a la cantidad utilizada en nuestro estudio, no se observaron cambios en el TTC, considerando, sin embargo, que el tiempo de administración del producto es inferior. Nuestro estudio sugiere que incluso en la misma categoría de fibra dietética soluble, el efecto sobre el TTC es diferente. Una de las razones podría ser las diferentes características que posee cada fibra dietética soluble, tales como la fermentabilidad por las bacterias intestinales y / o el aumento de peso de las heces.

En contra, Hengst C y cols. (206) tras la realización de un estudio clínico aleatorizado y controlado con placebo en 45 sujetos adultos sanos, observaron tras la administración de 8 g de polidextrosa en 100 g de yogur durante 21 días, una reducción del TTC. Sin embargo, esta reducción significativa también se produjo en el grupo placebo, lo que indica que tal efecto puede ser debido al contenido probiótico del yogur. Además, la variable de TTC se midió utilizando tintes de color y no, con marcadores de tránsito intestinal.

El movimiento del bolo fecal desde el colon ascendente (colon derecho) hasta el colon descendente (colon izquierdo) se produce por el llamado peristaltismo intestinal. El movimiento peristáltico se origina por el reflejo gastrocólico, reflejo que se produce cuando el alimento entra en el estómago y como respuesta a los estímulos físicos producidos por el volumen de las heces (207). En una ingesta de MRD, aproximadamente el 10% se digiere y se absorbe, como la glucosa, en el intestino delgado, mientras que, el 90% restante alcanza el intestino grueso. La parte de MRD que alcanza el colon se fermenta lentamente por las bacterias intestinales tales como, bifidobacterias, produciendo ácidos grasos de cadena corta (AGCC) compuestos principalmente por ácido acético, propionato y butírico, capaces de bajar el pH del lumen intestinal y estimular la peristalsis (120,180,208,209). Además, se ha demostrado que la dextrina de trigo incrementa el número de lactobacilos, bifidobacterias y reduce la población de *Clostridium perfringens* (210).

La porción de MRD que escapa de la fermentación bacteriana se excreta con las heces, siendo la relación entre la cantidad de MRD fermentada y excretada de aproximadamente 50-50, aunque podría variar entre individuos (211,212). El hecho de que una parte de MRD se excrete con las heces origina un aumento del volumen de las mismas (213). Este efecto junto con la producción de AGCC estimula el peristaltismo intestinal, contribuyendo a la reducción del TTC.

Es de especial relevancia señalar que un TTC reducido, también se asocia por lo general, a un aumento en el volumen de las heces, este hecho puede reducir la probabilidad de desarrollar cáncer de colon por disminuir el tiempo de exposición de compuestos citotóxicos sobre las células epiteliales del colon (205). En nuestro estudio se ha confirmado que la ingesta de MRD reduce el TTC en humanos, y tal efecto está relacionado, entre otras características, con la velocidad de fermentación lenta en el intestino grueso en comparación con otras fibras alimentarias solubles. De acuerdo con un estudio previo, la velocidad de fermentación estimada de la MRD es menor que la que posee la goma guar y a su vez, menor que la que poseen los FOS (214,215). Otro estudio mostró que la inulina tiene una fermentación por las bacterias de colon más rápida que la goma guar (216). Por lo tanto, FOS, inulina, y la goma guar se fermentan rápidamente y se consumen en la primera mitad del colon, es decir, en la parte derecha del colon ascendente, antes de llegar a la segunda mitad del colon. Por otro lado, la fermentación lenta y estable de MRD le

permite alcanzar la segunda la mitad del colón, es decir, el colon descendente en el lado izquierdo, lo que significa que proporciona una fuente de hidrato de carbono fermentable a la parte más distal del intestino grueso.

Según informes previos, los AGCC producidos por la fermentación causan la contracción espontánea del colon (217). Por lo tanto, se considera que los AGCC producidos en la ingesta de MRD en el segunda la mitad del intestino grueso, inducirían a la peristalsis intestinal, dando como resultado reducciones significativas en el TTC izquierdo y rectosigmoide. Los hechos expuestos concuerdan con los resultados obtenidos en el presente estudio, es decir, el TTC disminuyó de forma significativa en el colon izquierdo y en el colon rectosigmoide, de forma no significativa, tras la ingesta del producto en investigación. Sin embargo, en el colon derecho no se modificó el TTC. En consecuencia, el TTC total del intestino grueso se redujo significativamente en el grupo experimental con respecto al grupo placebo. Del mismo modo, también existe la posibilidad de que el efecto de la MRD para aumentar el volumen de las heces genere una sinergia con el efecto de producción de AGCC, que llevó a cabo el notable resultado observado en nuestro estudio después de la ingesta de MRD.

El método utilizado, escala visual de Bristol, para medir la mejora de las características de las heces tras la ingesta de MRD, podría considerarse una limitación del estudio. Sin embargo, se han referenciado múltiples estudios en humanos que valoran el peso, la consistencia y el volumen de las heces usando ambos métodos, la medición de las heces excretadas (126,218–221) o el método de valoración por escala visual de Bristol (210,222). Se ha demostrado que el resultado de la evaluación visual tiene una alta correlación con el resultado de la medición del peso fecal excretado, lo que sugiere que, además de ser un método simple, los métodos visuales son fiables (223). Una posible explicación de la variabilidad de resultados en diversos estudios clínicos incluido el nuestro, podría ser la utilización de una escala visual de Bristol de 7 puntos, frente a las escalas de 4 o 5 puntos utilizadas en otros estudios (180,224,225).

Por el contrario, los beneficios de la fibra dietética soluble en la mejora de la frecuencia de defecación no están claros, debido a que son pocos los estudios que han encontrado mejoras en comparación con un placebo. Además, si tenemos en cuenta a aquellos estudios realizados en sujetos sanos que utilicen como producto experimental fibra resistente y como control placebo, el número de publicaciones

realizadas se reduce aún más (226). En la mayoría de estudios, la población elegida no es una población sana (15). De hecho, el efecto de la fibra sobre la frecuencia de defecación se hace patente hasta que se consigue la regularidad intestinal (de una a tres deposiciones al día), en este momento el efecto que se consigue es sobre el peso de las heces y no, en la frecuencia de defecación (227). En nuestro estudio, tanto el grupo experimental como el grupo placebo aumentaron el número de deposiciones en un 65,8% y 56,1%, aunque ninguno de forma significativa. No obstante, tras la evaluación de las condiciones basales de los voluntarios y la cuantificación del TTC, se observó que la regularidad intestinal se encuentra dentro de los valores de referencia descritos anteriormente, aunque cercanos al valor máximo, enmarcados dentro del rango normal, por lo que no se esperaba un aumento significativo en la frecuencia de defecación. En consonancia con lo expuesto, se puede explicar que la FD sea la única variable que aumenta de forma no significativa, tanto en el grupo experimental como en el grupo placebo.

Costabile y cols. (222) en el año 2016, tras la realización de un estudio clínico con tres ramas a estudio, en el cual administraban distintas dosis de fibra soluble a base de maíz (8, 14 o 21 g de fibra soluble de maíz) durante 14 días en adultos sanos, no encontraron diferencias en la frecuencia de defecación y tampoco en la consistencia de las heces. Este estudio obtuvo los resultados de frecuencia y consistencia de la defecación con una metodología similar a la empleada en nuestro estudio, registro del número de defecaciones por día y escala de 7 puntos de Bristol. Además, estos resultados contrastan con los obtenidos en nuestro estudio, donde no se aprecian diferencias significativas en ningún grupo (experimental y placebo) entre el estado inicial y final.

Maki KC y cols. (227) realizaron un estudio experimental, con el objetivo de evaluar la eficacia de 25 g fibra de almidón resistente tipo 3, comparada con salvado de trigo, durante 14 días, sobre la frecuencia de defecación y la seguridad del producto mediante el registro de los eventos adversos gastrointestinales, en voluntarios adultos sanos. Los resultados son similares a los obtenidos en nuestro estudio, aunque ambos grupos aumentaron el número de defecaciones al día, no observaron diferencias significativas entre el periodo inicial y la fase de intervención, igualmente tampoco entre el grupo placebo y el grupo experimental. Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, los resultados pueden variar si los sujetos del estudio clínico tienen estreñimiento. Hamaguchi N y cols. (228) en

el año 2016, llevaron a cabo un estudio experimental controlado con placebo y aleatorizado con una fibra soluble y resistente a la digestión de enzimas gastrointestinales (glutación resistente). El estudio constaba de cuatro ramas a estudio y una muestra poblacional de 60 mujeres con estreñimiento. El objetivo fue evaluar la frecuencia de defecación, por lo que, cada grupo de forma paralela ingirió distintas dosis de fibra glucano resistente (GR) (3,3, 6,6 o 13,2 g al día, contenidas en 2,5, 5,0 y 10 g/d de GR) y placebo durante dos semanas; previo a esta fase todos los grupos consumieron el producto placebo durante dos semanas. Se observaron diferencias significativas entre los grupos experimentales que consumían 3,3 y 6,6 g/d y placebo con el grupo experimental que consumía 13,2 g/d, sin embargo, no observaron diferencias en la frecuencia de defecación entre el grupo placebo y los grupos que consumían fibra GR a dosis de 3.3 g/d y 6.6 g/d. Teniendo en cuenta que la dosis efectiva resultante en este estudio para una población estreñida era menor que la utilizada en nuestro estudio y la fibra de similares características que la polidextrosa y la MRD, se puede sospechar de un efecto positivo sobre la frecuencia defecatoria con una dosis de 15 g/d de MRD en sujetos con estreñimiento.

La consistencia, frecuencia, y el peso de las heces son indicadores clave de una función intestinal saludable (229). La desviación de la normalidad de cualquiera de estos parámetros se justifica como criterio diagnóstico para los trastornos gastrointestinales prevalentes en la sociedad actual, tal como el estreñimiento funcional (26,230). El consenso Roma III, provee la definición más actualizada y aceptada de estreñimiento funcional, tanto en niños como en adultos (230) y es por tanto la que se ha utilizado en el presente estudio. Roma III define las características del estreñimiento funcional valorando el esfuerzo de la defecación, heces duras, sensación de evacuación incompleta u obstrucción anorrectal, maniobras manuales para facilitar la defecación, y menos de tres deposiciones a la semana. No obstante, no se ha logrado encontrar publicaciones que seleccionen a sujetos sanos mediante la utilización de los criterios Roma III para la realización de estudios clínicos con intervención dietética.

Son pocos los estudios que discriminan mediante los criterios Roma III a aquellos sujetos susceptibles de padecer o que padecen un estreñimiento funcional, y los estudios clínicos que metodológicamente incluyen estos criterios para seleccionar a una población con estreñimiento, aluden a la necesidad de incorporar

pruebas fisiológicas de tránsito y funcionalidad intestinal (231). López Román y cols. (232) mediante la realización de un estudio clínico aleatorizado, controlado con placebo y estratificado por sexo (4 hombres y 28 mujeres; n= 32), demostraron que tras el consumo durante 20 días de un preparado lácteo que contenía una combinación de 20g/ d de fibra dietética soluble (inulina y MRD), mejoraba la función intestinal en sujetos con estreñimiento según los criterios Roma II. La diferencia de los criterios Roma II con los criterios de Roma III (los últimos criterios diagnósticos basados en los síntomas de los trastornos gastrointestinales funcionales) utilizados en nuestro estudio, radica en el tiempo de aparición de los síntomas considerado en Roma III, cuyo comienzo debe de haber tenido una antigüedad de 6 meses desde la aparición de la clínica y estos criterios diagnósticos deben cumplirse durante los últimos 3 meses (233). Este período de tiempo es menos restrictivo que el establecido por Roma II (12 semanas de síntomas durante 12 meses).

En contraste, en el presente estudio la ingesta de 15 g de MRD durante 21 días redujo, de forma global, el número de afirmaciones respondidas en los criterios Roma III, pero teniendo en cuenta que la población seleccionada son sujetos sanos, esa misma modificación se sucede en el grupo placebo. Si se analiza por separado cada criterio Roma III, se puede afirmar que hay una mejora en el esfuerzo de defecación, en la sensación de evacuación incompleta y en la frecuencia de defecación en el grupo experimental. Sin embargo, debido a que los sujetos conocían que había una evaluación de las funciones intestinales en el presente estudio, se produjo un efecto Hawthorne (234), de forma que, tanto la dureza de las heces como la sensación de obstrucción anorrectal mejoró en ambos grupos.

La pérdida de un sujeto en la medición de la variable TTC, por incumplimiento de los requisitos necesarios para realizar la medición, no afectó al resultado ya que la pérdida fue homogénea en ambos grupos. Además, los resultados presentados en este documento son consistentes para demostrar que la ingesta de MRD provoca un aumento del volumen de las heces, una mejor consistencia de las heces, y la mejora en las funciones intestinales. El consumo de diario de MRD también redujo la frecuencia de esfuerzo y la sensación de evacuación incompleta. Estos resultados son consistentes con los efectos beneficiosos ampliamente documentados con la ingesta de fibra dietética (235,236).



Los puntos fuertes de este estudio incluyen una técnica fiable utilizada para evaluar la variable principal, el TTC y la variable secundaria, el TTCS. Es importante que el método de estudio elegido sea preciso, si queremos obtener información precisa del TTC en los seres humanos. El método de medición del TTC con marcadores radiopacos se ha convertido en el método estándar para evaluar este parámetro desde que Hinton y cols. (237) lo propusiese. Sin embargo, este método propuesto, podía causar un margen de error. Este hecho se daba al analizar mediante rayos X los marcadores radiopacos sobre las muestras fecales excretadas y recogidas durante varios días, y limitar la medición del TTC al 80% de los marcadores recuperados en las heces.

Posteriormente, se propuso un nuevo método para realizar una sola radiografía abdominal de cada sujeto, 24 horas después de la última toma de la cápsula de marcadores radiopacos. Este método, actualmente proporciona un procedimiento menos exigente para los sujetos al concluir en una sola visita con la realización de la prueba con rayos X, y sin necesidad de seguir un protocolo de recolección de una muestra fecal excretada. Este método descrito, es actualmente el estándar de oro para los estudios de TTC (238), además, es el método empleado en nuestro estudio. En general el método de medición de TTC utilizado, no solo proporciona datos del TTC, también proporciona datos del TTCS del intestino grueso.

En nuestro estudio, se ha utilizado un único método de rayos X basado en el estudio de Bouchoucha y cols. (191) el cual, minimiza la exposición a la radiación a la vez que, permite obtener datos fiables del TTC y TTCS. El resultado estuvo en consonancia con lo esperado, el TTC antes y después de la ingesta del placebo fue similar, sugiriendo, por tanto, que la determinación del TTC en el estudio se realizó con una buena gestión de los sujetos a estudio y con una elevada precisión, concluyendo con una alta fiabilidad de los resultados obtenidos.

Los efectos adversos atribuibles a la fibra alimentaria que se han descrito, son en su mayoría atribuibles a fibras solubles e insolubles puras. Suelen ser episodios de distensión y flatulencia, pero asociados esencialmente a la fibra insoluble, limitando a menudo su tolerabilidad (239). La incorporación en la dieta del almidón resistente abarca un amplio margen de seguridad, principalmente por ser un componente natural de algunos alimentos. Kishimoto y cols. (240), estudiaron mediante un estudio experimental con 50 sujetos estratificados por sexo y divididos

en 5 ramas a estudio, establecer la dosis máxima segura de un jarabe de maíz ramificado (con un contenido de fibra dietética el 45%). Ninguna mujer refirió episodios de diarrea, sin embargo, dos de cada cinco sujetos masculinos tuvieron diarrea tras una ingesta de 0,6 g/kg de producto. Por tanto, el estudio concluyó con una dosis máxima de seguridad de jarabe de maíz ramificado en hombres de 0,5 g/kg por peso corporal y más de 0,6 g/kg de peso corporal en mujeres. El jarabe de maíz ramificado tenía un peso molecular menor al de la MRD. Teniendo en cuenta que, tanto la MRD a la digestión como el jarabe de maíz son polímeros de glucosa derivados del almidón y estructuralmente similares, se concluye que la diferencia en el peso molecular influye indirectamente en la degradación de la fibra dietética por la microflora intestinal. Este efecto influye en gran medida en los posibles síntomas gastrointestinales atribuidos a la fibra dietética.

Posteriormente, Kishimoto y cols. (240) llevaron a cabo un estudio experimental similar, con 10 sujetos, estratificado por sexo en 5 hombres y 5 mujeres, cuyo objetivo fue determinar la máxima dosis de seguridad en la ingesta de MRD. La MRD empleada es cualitativa y cuantitativamente igual a la utilizada en nuestro estudio. Cada sujeto a estudio ingería diferentes dosis únicas del producto, siendo estas dosis de 0,7, 0,8, 0,9, 1 y 1,1 g/kg de peso corporal con un intervalo de 1 semana entre cada toma de producto. Los eventos adversos gastrointestinales referenciados fueron leves, transitorios y se resolvieron sin intervención. El estudio concluyó que la dosis máxima única de MRD que no causa síntomas gastrointestinales es de 1 g/kg de peso corporal para los hombres y 1,1 g/kg de peso corporal para mujeres. Esta dosis de MRD a la digestión establecida como segura para no producir síntomas gastrointestinales, es muy superior a la dosis de ingesta de MRD pautada en nuestro estudio, 15 g/d, durante 21 días.

En consonancia con los resultados esperados y acorde a la dosis eficaz y segura descrita por Kishimoto y cols., en el presente estudio no se encontró imputabilidad alguna entre los eventos adversos observados (4 acontecimientos adversos en el grupo experimental y 2 en el grupo placebo) y el producto en investigación ingerido, considerándolos de gravedad leve y resolviéndose cada uno sin requerir acción específica alguna.

Bonnema AL y cols. (241) realizaron un estudio doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, cruzado y estratificado por sexo, para estudiar los efectos gastrointestinales de varias fibras solubles de bajo peso molecular. Entre un 42 y 50% de los sujetos que tomaron dosis de 5 y 10 g de inulina en una dosis única, presentaron síntomas de flatulencia abdominal y en un porcentaje menor, algunos voluntarios manifestaron episodios de diarrea. Por el contrario, en nuestro estudio ningún voluntario manifestó flatulencia, y sí episodios de diarrea de los cuales, ninguno tiene computabilidad con la ingesta de MRD y se resolvió sin intervención alguna. En consonancia con lo expuesto, podemos afirmar, de forma general, que la MRD utilizada en el presente estudio tiene una buena tolerabilidad y seguridad.

Aunque el presente estudio, es el primero que se realiza con el objetivo de evaluar la eficacia de un suplemento de una MRD, para determinar el TTC en una población occidental, la suplementación de 15 g al día compensó el margen deficitario en la ingesta diaria recomendada de 25 g/d de fibra dietética para adultos en la UE y otros países del mundo. La MRD al ser una fibra soluble tiene, además de diversos beneficios fisiológicos, una fácil aplicabilidad de uso en la suplementación de alimentos o como suplemento por sí misma. Estos suplementos dietéticos de MRD tienen la posibilidad de ayudar a mejorar el déficit de fibra dietética descrito, sobre todo en los países en los que las personas tienden a consumir alimentos procesados.



## **6.- CONCLUSIONES**

---



## 6. CONCLUSIONES

1. El consumo de maltodextrina resistente reduce el tiempo de tránsito colónico total, de forma significativa, frente a placebo, tras 21 días de ingesta.
2. El tiempo de tránsito intestinal se ve disminuido de forma significativa en el segmento colónico izquierdo y de forma no significativa en el segmento colónico rectosigmoide, tras la ingesta de la maltodextrina resistente frente a placebo, después de 21 días de consumo.
3. La frecuencia de defecación de los pacientes tratados con maltodextrina resistente se ve incrementada tras 21 días de ingesta, sin existir diferencias significativas al comparar la evolución de esta variable con los pacientes tratados con placebo.
4. La consistencia de las heces de los pacientes tratados con maltodextrina resistente se ve disminuida tras 21 días de ingesta, sin existir diferencias significativas al comparar la evolución de esta variable con los pacientes tratados con placebo.
5. El volumen de las heces de los pacientes tratados con maltodextrina resistente aumenta de forma significativa frente a los pacientes tratados con placebo, después de 21 días de ingesta.
6. La mejora de las variables clínicas de la funcionalidad intestinal en su conjunto, tras 21 días de ingesta de maltodextrina resistente, no se ve modificada al comparar la evolución de esta variable con el grupo placebo. Sin embargo, analizando cada criterio de manera individualizada, los criterios de esfuerzo de defecación, sensación de evacuación incompleta y frecuencia de defecación mejoraron de forma significativa en los pacientes tratados con maltodextrina resistente.
7. La ingesta del producto maltodextrina resistente durante 21 días de consumo, se considera seguro.





## **7.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---



## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bharucha AE, Pemperton JH, Locke GR. American Gastroenterological Association Technical Review on Constipation. *Gastroenterology*. 2013 Jan;144(1):218-38.
2. Iade B, Umpierre V. Manejo del paciente con constipación. *Arch Med Interna*. 2012 Dic;34(3):67-79.
3. Remes-Troche JM. Estreñimiento: evaluación inicial y abordaje diagnóstico. *Rev Gastroenterol México*. 2005;70(3):312-22.
4. Mearin F, Balboa A, Badía X, Baró E, Caldwell E, Cucala M, et al. Irritable bowel syndrome subtypes according to bowel habit: revisiting the alternating subtype. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Feb;15(2):165-72.
5. Ruiz-López MC, Coss-Adame E. Quality of life in patients with different constipation subtypes based on the Rome III criteria. *Rev Gastroenterol México Engl Ed*. 2015;80(1):13-20.
6. Leung L, Riutta T, Kotecha J, Rosser W. Chronic Constipation: An Evidence-Based Review. *J Am Board Fam Med*. 2011;24(4):436-51.
7. Andrews CN, Storr M. The pathophysiology of chronic constipation. *Can J Gastroenterol*. octubre de 2011;25(Suppl B):16B-21B.
8. Koppen IJN, Benninga MA. Functional Constipation in Children. En: Faure C, Thapar N, Lorenzo CD, editores. *Pediatric Neurogastroenterology*. Springer International Publishing; 2017.p. 445-58.
9. Portalatin M, Winstead N. Medical Management of Constipation. *Clin Colon Rectal Surg*. 2012;25(1):12-9.
10. Troche R, María J, Troche R, María J, Cuesta T de la, Luis J, et al. Guías de diagnóstico y tratamiento del estreñimiento en México. A) Epidemiología (meta-análisis de la prevalencia), fisiopatología y clasificación. *Rev Gastroenterol México*. 2011;76(2):126-32.
11. Martin BC, Barghout V, Cerulli A. Direct medical costs of constipation in the United States. *Manag Care Interface*. 2006 Dec;19(12):43-9.
12. Nyam DC, Pemberton JH, Ilstrup DM, Rath DM. Long-term results of surgery for chronic constipation. *Dis Colon Rectum*. 1997;40(3):273-9.

13. Koch A, Voderholzer WA, Klauser AG, Müller-Lissner S. Symptoms in chronic constipation. *Dis Colon Rectum*. 1997;40(8):902-6.
14. Krogh K, Chiarioni G, Whitehead W. Management of chronic constipation in adults. *United Eur Gastroenterol J*. 2016;2050640616663439.
15. Yang J, Wang H-P, Zhou L, Xu C-F. Effect of dietary fiber on constipation: a meta analysis. *World J Gastroenterol*. 2012 Dec;18(48):7378-83.
16. Lembo A, Camilleri M. Chronic Constipation. *N Engl J Med*. 2003 Oct;349(14):1360-8.
17. Garrido ÁS, Bermejo ABP, Pomo YJ, Soler AMM. Estreñimiento. *Med Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2012;11(6):331-6.
18. Gálvez C, Garrigues V, Ortiz V, Ponce M, Nos P, Ponce J. Healthcare seeking for constipation: a population-based survey in the Mediterranean area of Spain. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jul;24(2):421-8.
19. Garrigues V, Gálvez C, Ortiz V, Ponce M, Nos P, Ponce J. Prevalence of constipation: agreement among several criteria and evaluation of the diagnostic accuracy of qualifying symptoms and self-reported definition in a population-based survey in Spain. *Am J Epidemiol*. 2004;159(5):520-6.
20. Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011 Feb;25(1):3-18.
21. Peppas G, Alexiou VG, Mourtzoukou E, Falagas ME. Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2008 Feb; 8:5.
22. Eoff JC. Optimal treatment of chronic constipation in managed care: review and roundtable discussion. *J Manag Care Pharm JMCP*. 2008 Nov;14(9A):1-15.
23. Costilla VC, Foxx-Orenstein AE. Constipation in adults: diagnosis and management. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2014 Sep;12(3):310-21.
24. Rao SSC, Rattanakovit K, Patcharatrakul T. Diagnosis and management of chronic constipation in adults. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 May;13(5):295-305.

25. Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, Boeckxstaens G, Kamm MA, Simren M, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation – a European perspective. *Neurogastroenterol Motil.* 2011 Aug;23(8):697-710.
26. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006 Apr;130(5):1480-91.
27. Bharucha AE, Wald A, Enck P, Rao S. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology.* 2006 Apr;130(5):1510-8.
28. Sebastián JJ. Los nuevos criterios de Roma (IV) de los trastornos funcionales digestivos en la práctica clínica. *Med Clínica.* 2017.
29. Heaton KW, Ghosh S, Braddon FE. How bad are the symptoms and bowel dysfunction of patients with the irritable bowel syndrome? A prospective, controlled study with emphasis on stool form. *Gut.* 1991 Jan;32(1):73-9.
30. Mínguez Pérez M, Benages Martínez A. Escala de Bristol: ¿un sistema útil para valorar la forma de las heces? *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2009 May;101(5):305-11.
31. Tinmouth J, Tomlinson G, Kandel G, Walmsley S, Steinhart HA, Glazier R. Evaluation of Stool frequency and stool form as measures of HIV-related diarrhea. *HIV Clin Trials.* 2007 Dec;8(6):421-8.
32. Wilson M. Living with faecal incontinence: follow-up to a research project. *Br J Nurs Mark Allen Publ.* 2013 Feb;22(3):147-50, 152-4.
33. Mearin F. [Impact of chronic constipation on quality of life: Much more important than it seems]. *Gastroenterol Hepatol.* 2013 Sep;36(7):467-72.
34. Yip SO, Dick MA, McPencow AM, Martin DK, Ciarleglio MM, Erekson EA. The association between urinary and fecal incontinence and social isolation in older women. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Feb;208(2): 146.e1-7.
35. Serra J, Mascort-Roca J, Marzo-Castillejo M, Aros SD, Ferrándiz SJ, Rey DRE et al. Clinical practice guidelines for the management of constipation in adults. Part 2: Diagnosis and treatment. *Gastroenterol Hepatol.* 2016 Apr.
36. Osatakul S, Puetpaiboon A. Use of Rome II versus Rome III criteria for diagnosis of functional constipation in young children. *Pediatr Int.* 2014 Feb;56(1):83-8.

37. Xin HW, Fang XC, Zhu LM, Xu T, Fei GJ, Wang ZF, et al. Diagnosis of functional constipation: Agreement between Rome III and Rome II criteria and evaluation for the practicality. *J Dig Dis*. 2014 Jun;15(6):314-20.
38. Wald A. Constipation: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2016 Jan;315(2):185-91.
39. Rao SSC, Meduri K. What is necessary to diagnose constipation? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011 Feb;25(1):127-40.
40. Stern T, Davis AM. Evaluation and Treatment of Patients with Constipation. *JAMA*. 2016 Jan;315(2):192-3.
41. Alame AM, Bahna H. Evaluation of constipation. *Clin Colon Rectal Surg*. 2012 Mar;25(1):5-11.
42. Bassotti G, Villanacci V. A practical approach to diagnosis and management of functional constipation in adults. *Intern Emerg Med*. 2013 Jun;8(4):275-82.
43. Savoye-Collet C, Koning E, Dacher J-N. Radiologic Evaluation of Pelvic Floor Disorders. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008 Sep;37(3):553-67.
44. Gray JR. What is chronic constipation? Definition and diagnosis. *Can J Gastroenterol*. 2011 Oct; 25(B):7B-10B.
45. Ibarra A, Olli K, Ouwehand AC. Correcting for non-compliance when determining colonic transit time with radio-opaque markers. *World J Gastroenterol*. 2017;23(4):740.
46. Rao SSC, Camilleri M, Hasler WL, Maurer AH, Parkman HP, Saad R, et al. Evaluation of gastrointestinal transit in clinical practice: position paper of the American and European Neurogastroenterology and Motility Societies. *Neurogastroenterol Motil*. 2011 Jan; 23(1):8-23.
47. Bouchoucha M, Devroede G, Bon C, Raynaud J-J, Bejou B, Benamouzig R. How many segments are necessary to characterize delayed colonic transit time? *Int J Colorectal Dis*. 2015 Oct;30(10):1381-9.
48. Sauter M, Heinrich H, Fox M, Misselwitz B, Halama M, Schwizer W, et al. Toward more accurate measurements of anorectal motor and sensory function in routine clinical practice: validation of high-resolution anorectal manometry and Rapid Barostat Bag measurements of rectal function. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2014 May;26(5):685-95.

49. Hsu CS, Liu TT, Yi CH, Lei WY, Hung JS, Chen CL. Utility of balloon expulsion test in patients with constipation: Preliminary results in a single center. *Adv Dig Med*. 2016 Dec; 3(4):181-6.
50. Lee BE, Kim GH. How to Perform and Interpret Balloon Expulsion Test. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014 Jul; 20(3):407-9.
51. Lacy BE, Hussain ZH, Mearin F. Treatment for constipation: New and old pharmacological strategies. *Neurogastroenterol Motil*. 2014 Jun;26(6):749-63.
52. Ramos-Clemente MT, Bechiarelli AJA, Almanzor AV, Ramos CR. Protocolo terapéutico del estreñimiento crónico y sus complicaciones. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2016 Apr;12(7):392-7.
53. Miller LE, Tennilä J, Ouwehand AC. Efficacy and tolerance of lactitol supplementation for adult constipation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014 Jul; 7:241-8.
54. GwenMarples. Diagnosis and management of slow transit constipation in adults. *Nurs Stand*. 2011 Oct;26(8):41-8.
55. Sunita Dahiya. Constipation: A Pharmacist's view and role. *Bull Pharm Res*. 2015 Apr; 5(1):35-41.
56. Liu LWC. Chronic Constipation: Current Treatment Options. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2011;25(B):22B-28B.
57. van der Spoel JI, Oudemans-van Straaten HM, Kuiper MA, van Roon EN, Zandstra DF, van der Voort PHJ. Laxation of critically ill patients with lactulose or polyethylene glycol: a two-center randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med*. 2007 Dec; 35(12):2726-31.
58. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jul; (7):CD007570.
59. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2011 Jan; 60(2):209-18.

60. Menacho AM, Reimann A, Hirata LM, Ganzerella C, Ivano FH, Sugisawa R, et al. Double-blind prospective randomized study comparing polyethylene glycol to lactulose for bowel preparation in colonoscopy. *ABCD Arq Bras Cir Dig São Paulo*. 2014 Mar; 27(1):9-12.
61. Infante D, Segarra O, Vilalta R, Carnicer J, López MJ, Molera C. Eficacia, tolerancia y seguridad a largo plazo del polietilenglicol 3350 con electrolitos en el tratamiento del estreñimiento funcional en niños. *An Pediatría*. 2014;80(5):278-84.
62. Preziosi G, Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction: pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 Aug; 3(4):417-23.
63. Camilleri M, Bharucha AE, Ueno R, Burton D, Thomforde GM, Baxter K, et al. Effect of a selective chloride channel activator, lubiprostone, on gastrointestinal transit, gastric sensory, and motor functions in healthy volunteers. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2006 May; 290(5): G942-7.
64. Sweetser S, Busciglio IA, Camilleri M, Bharucha AE, Szarka LA, Papanthanasopoulos A, et al. Effect of a chloride channel activator, lubiprostone, on colonic sensory and motor functions in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009 Feb; 296(2): G295-301.
65. Emmanuel AV, Tack J, Quigley EM, Talley NJ. Pharmacological management of constipation. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2009 Dec; 21 (2):41-54.
66. Johanson JF, Ueno R. Lubiprostone, a locally acting chloride channel activator, in adult patients with chronic constipation: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jun;25(11):1351-61.
67. Johanson JF, Morton D, Geenen J, Ueno R. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jan;103(1):170-7.
68. Barish CF, Drossman D, Johanson JF, Ueno R. Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation. *Dig Dis Sci*. 2010 Apr; 55(4):1090-7.



69. Enfoque del paciente con constipación. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2003 Aug;18(3):168-75.
70. Robson KM, Kiely DK, Lembo T. Development of constipation in nursing home residents. *Dis Colon Rectum*. 2000 Jul;43(7):940-3.
71. Anti M, Pignataro G, Armuzzi A, Valenti A, Iascone E, Marmo R, et al. Water supplementation enhances the effect of high-fiber diet on stool frequency and laxative consumption in adult patients with functional constipation. *Hepatogastroenterology*. 1998 Jun; 45(21):727-32.
72. Müller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jan; 100(1):232-42.
73. De Schryver AM, Keulemans YC, Peters HP, Akkermans LM, Smout AJ, De Vries WR, et al. Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation. *Scand J Gastroenterol*. 2005 Apr; 40(4):422-9.
74. Woodward S, Norton C, Chiarelli P. Biofeedback for treatment of chronic idiopathic constipation in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014
75. Keenan MJ, Zhou J, Hegsted M, Pelkman C, Durham HA, Coulon DB, et al. Role of Resistant Starch in Improving Gut Health, Adiposity, and Insulin Resistance. *Adv Nutr Int Rev J*. 2015 Jan;6(2):198-205.
76. Boaz M, Leibovitz E, Wainstein J. Functional foods for weight management: Dietary Fiber – a systematic review. *Funct Foods Health Dis*. 2013 Apr; 3(4):94-102.
77. Timm DA, Slavin JL. Dietary Fiber and the Relationship to Chronic Diseases. *Am J Lifestyle Med*. 2008 may;2(3):233-40.
78. Burkitt DP, Walker ARP, Painter NS. Effect of dietary fibre on stools and transit-times, and its role in the causation of disease. *The Lancet*. 1972 Dec; 300(7792):1408-11.
79. Chamorro RAM, Mamani EC. Importancia de la Fibra Dietética, sus Propiedades Funcionales en la Alimentación Humana y en la Industria Alimentaria. *Rev Investig En Cienc Tecnol Aliment*. 2015 Aug; 1(1).

80. Olagnero G, Bendersky S, Genevois C, Montonati ML, Granzella L. Alimentos funcionales: Fibra, Prebióticos, Probióticos y Simbióticos. *Diaeta B Aires*. 2007 Dec; 25(121):20-33.
81. Slavin J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients*. 2013 Apr; 5(4):1417-35.
82. Prichard D, Norton C, Bharucha AE. Management of opioid-induced constipation. *Br J Nurs Mark Allen Publ*. 2016 Jun; 25(10): S4-5, S8-11.
83. Ramkumar D, Rao SSC. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2005 Apr; 100(4):936-71.
84. Sawicki CM, Livingston KA, Obin M, Roberts SB, Chung M, McKeown NM. Dietary Fiber and the Human Gut Microbiota: Application of Evidence Mapping Methodology. *Nutrients*. 2017 Feb; 9(2):125.
85. Burkitt DP, Walker ARP, Painter NS. Effect of dietary fibre on stools and transit-times, and its role in the causation of disease. *The Lancet*. 1972 Dec;300(7792):1408-11.
86. Burkitt DP. Possible relationships between bowel cancer and dietary habits. *Proc R Soc Med*. 1971 Sep;64(9):964-5.
87. Hipsley EH. Dietary «Fibre» and Pregnancy Toxaemia. *Br Med J*. 1953 Aug;2(4833):420-2.
88. Trowell H. Definition of dietary fiber and hypotheses that it is a protective factor in certain diseases. *Am J Clin Nutr*. 1976 Apr; 29(4):417-27.
89. Trowell H. Fiber: a natural hypocholesteremic agent. *Am J Clin Nutr*. 1972 Jan; 25(5):464-5.
90. Roberfroid M. Dietary fiber, inulin, and oligofructose: A review comparing their physiological effects. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1993 Jan;33(2):103-48.
91. Roberfroid M. Functional effects of food components and the gastrointestinal system: chicory fructooligosaccharides. *Nutr Rev*. noviembre de 1996;54(11 Pt 2): S38-42.
92. Alvarez EE, Sánchez PG. La fibra dietética. *Nutr Hosp Organo Of Soc Esp Nutr Parenter Enter*. 2006;21(2):61-72.

93. Cherbut C, Lairon D, Champ M, Demigne C, Gerber M, Hoebler C, et al. Les fibres alimentaires: définitions, méthodes de dosage, allégations nutritionnelles. Rapport du comité d'experts spécialisés en nutrition humaine du 24 septembre 2002. Maisons-Alfort: AFSSA; 2002 Sep; p. 62p.
94. Lattimer JM, Haub MD. Effects of Dietary Fiber and Its Components on Metabolic Health. *Nutrients*. 2010 Dec; 2(12):1266-89.
95. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc*. 2002 Nov; 102(11):1621-30.
96. Comisión del Codex Alimentario. Informe de la 27ª reunión del comité del Codex sobre nutrición y alimentos para regímenes especiales, Bonn, Alemania 21-25 noviembre 2005. ALINORM 06/29/26; 2006.
97. David Oakenfull. Physical chemistry of dietary fiber. En: *CRC Handbook of Dietary Fiber in Human Nutrition*. CRC Press. New York; 2001; p. 33-47.
98. Comisión del Codex Alimentario. Informe de la 30ª reunión del comité del Codex sobre nutrición y alimentos para regímenes especiales, Ciudad del Cabo, Sudáfrica 3- 7 noviembre 2008. ALINORM 09/32/26; 2009.
99. Howlett JF, Betteridge VA, Champ M, Craig SAS, Meheust A, Jones JM. The definition of dietary fiber - discussions at the Ninth Vahouny Fiber Symposium: building scientific agreement. *Food Nutr Res*. 2010 Oct; 54(0).
100. Jones JM. Dietary Fiber Future Directions: Integrating New Definitions and Findings to Inform Nutrition Research and Communication. *Adv Nutr Int Rev J*. 2013 Jan;4(1):8-15.
101. Cuervo M, Corbalán M, Baladía E, Cabrerizo L, Formiguera X, Iglesias C, et al. Comparativa de las Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) de los diferentes países de la Unión Europea, de Estados Unidos (EEUU) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS). *Nutr Hosp*. 2009 Aug;24(4):384-414.
102. García PG, Breton I, de la Cuerda C, Cambor M. Metabolismo colónico de la fibra. *Nutr Hosp*. 2002 Jul; 17(s02).
103. Saura-Calixto F, García-Alonso A, Goñi I, Bravo L. In Vitro Determination of the Indigestible Fraction in Foods: An Alternative to Dietary Fiber Analysis. *J Agric Food Chem*. 2000 Aug; 48(8):3342-7.

104. Dai F-J, Chau C-F. Classification and regulatory perspectives of dietary fiber. *J Food Drug Anal.* 2017 Jan; 25(1):37-42.
105. García Peris P, Velasco Gimeno C. Evolución en el conocimiento de la fibra. *Nutr Hosp.* 2007 May; 22:20-5.
106. Bartrina JA. Nuevos retos de la nutrición comunitaria. *Rev Esp Nutr Comunitaria Span J Community Nutr.* 2010;16(1):51-5.
107. Jones JM. CODEX-aligned dietary fiber definitions help to bridge the 'fiber gap'. *Nutr J.* 2014; 13:34.
108. Sánchez Almaraz R, Martín Fuentes M, Palma Milla S, López Plaza B, López B, M L, et al. Indicaciones de diferentes tipos de fibra en distintas patologías. *Nutr Hosp.* 2015;2372-83.
109. Slavin JL. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. *J Am Diet Assoc.* 2008 Oct; 108(10):1716-31.
110. Ramírez JN. Efecto del consumo de fibra en la dieta del paciente diabético. *Rev Médica Costa Rica Centroamérica.* 2012;69(600):21-3.
111. Ruiz-Roso B, Pérez-Olleros L. Avance de resultados sobre consumo de fibra en España y beneficios asociados a la ingesta de fibra insoluble. *Rev Esp Nutr Comunitaria.* 2010 Jul;16(3):147-53.
112. Chawla R, Patil G. Soluble Dietary Fiber. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2010 Mar; 9(2):178-96.
113. Calixto FDS, Cambrodón IG. Alimentos funcionales: fibra dietética y antioxidantes de la dieta española. *Aliment Nutr Salud.* 2005;12(4):132-49.
114. Aryana K, Greenway F, Dhurandhar N, Tulley R, Finley J, Keenan M, et al. A resistant-starch enriched yogurt: fermentability, sensory characteristics, and a pilot study in children. *F1000Research.* 2015; 4:139.
115. Padayachee A, Day L, Howell K, Gidley MJ. Complexity and health functionality of plant cell wall fibers from fruits and vegetables. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017 Jan; 57(1):59-81.
116. Zeiger E. *Fisiología vegetal.* Universitat Jaume I; 2006. 646 p.
117. Sánchez C. Lignocellulosic residues: biodegradation and bioconversion by fungi. *Biotechnol Adv.* 2009 Apr;27(2):185-94.

118. Quiroz-Castañeda RE, Folch-Mallol JL. Proteínas que remodelan y degradan la pared celular vegetal: perspectivas actuales. *Biotecnol Apl.* 2011 Dec; 28(4):205-15.
119. Fuentes-Zaragoza E, Riquelme-Navarrete MJ, Sánchez-Zapata E, Pérez-Álvarez JA. Resistant starch as functional ingredient: A review. *Food Res Int.* 2010 May; 43(4):931-42.
120. Fuentes-Zaragoza E, Sánchez-Zapata E, Sendra E, Sayas E, Navarro C, Fernández-López J, et al. Resistant starch as prebiotic: A review. *Starch - Stärke.* 2011 Jul; 63(7):406-15.
121. Birt DF, Boylston T, Hendrich S, Jane J-L, Hollis J, Li L, et al. Resistant Starch: Promise for Improving Human Health. *Adv Nutr Int Rev J.* 2013 Jan; 4(6):587-601.
122. Raigond P, Ezekiel R, Raigond B. Resistant starch in food: a review. *J Sci Food Agric.* 2015 Aug; 95(10):1968-78.
123. Mudgil D, Barak S. Composition, properties and health benefits of indigestible carbohydrate polymers as dietary fiber: A review. *Int J Biol Macromol.* 2013 Oct; 61:1-6.
124. Shewry PR, Hey SJ. The contribution of wheat to human diet and health. *Food Energy Secur.* 2015 Oct; 4(3):178-202.
125. Miyazato S, Kishimoto Y, Takahashi K, Kaminogawa S, Hosono A. Continuous intake of resistant maltodextrin enhanced intestinal immune response through changes in the intestinal environment in mice. *Biosci Microbiota Food Health.* 2016;35(1):1-7.
126. Kishimoto Y, Yoshikawa Y, Miyazato S, Oga H, Yamada T, Tagami H, et al. Effect of Resistant Maltodextrin on Digestion and Absorption of Lipids. *J Health Sci.* 2009;55(5):838-44.
127. Baer DJ, Stote KS, Henderson T, Paul DR, Okuma K, Tagami H, et al. The metabolizable energy of dietary resistant maltodextrin is variable and alters fecal microbiota composition in adult men. *J Nutr.* 2014 Jul;144(7):1023-9.
128. Mai V, Ukhanova M, Baer D, Okuma K, Tagami H, Kanahori S, et al. Effects of Resistant Maltodextrin on Fecal Microbiota Composition. *FASEB J.* 2009 Jan; 23(1):719.9-719.9.

129. Kazuhiro Ohkuma, Yoshio Hanno, Kazuyuki Inaba, Isao Matsuda, Yasuo Katsuda. Process for preparing dextrin containing food fiber. Whashington, DC.; US5620873A, 1997.
130. Homayouni A, Amini A, Keshtiban AK, Mortazavian AM, Esazadeh K, Pourmoradian S. Resistant starch in food industry: A changing outlook for consumer and producer. *Starch - Stärke*. 2014 Jan; 66(1-2):102-14.
131. Śliżewska K, Kapuśniak J, Barczyńska R, Jochym K. Resistant Dextrins as Prebiotic. 2012 [citado 31 de enero de 2017]; Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/carbohydrates-comprehensive-studies-on-glycobiology-and-glycotechnology/resistant-dextrins-as-prebiotic>
132. Ohkuma K, Wakabayashi S. Fibersol-2: A Soluble, Non-Digestible, Starch-Derived Dietary Fibre. En: McCleary BV, Prosky L, ed. *Advanced Dietary Fibre Technology*. Blackwell Science Ltd; 2000. p. 509-23.
133. Yangilar F. The Application of Dietary Fibre in Food Industry: Structural Features, Effects on Health and Definition, Obtaining and Analysis of Dietary Fibre: A Review. *J Food Nutr Res J Food Nutr Res*. 2013 Jan; 1(3):13-23.
134. Falcón MR, Barrón JM, Romero Al, Domínguez MF. Efecto adverso en la calidad proteica de los alimentos de dietas con alto contenido de fibra dietaria. *Rev Chil Nutr*. 2011 Sep; 38(3):356-67.
135. EFSA Panel on Dietetic Products N and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA J*. 2010 Mar; 8(3): n/a-n/a.
136. Verspreet J, Damen B, Broekaert WF, Verbeke K, Delcour JA, Courtin CM. A Critical Look at Prebiotics Within the Dietary Fiber Concept. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2016;7: 167-90.
137. Elleuch M, Bedigian D, Roiseux O, Besbes S, Blecker C, Attia H. Dietary fibre and fibre-rich by-products of food processing: Characterisation, technological functionality and commercial applications: A review. *Food Chem*. 2011 Jan; 124(2):411-21.
138. Dhingra D, Michael M, Rajput H, Patil RT. Dietary fibre in foods: a review. *J Food Sci Technol*. 2012 Jun; 49(3):255-66.

139. Liu C, Lin XL, Wan Z, Zou Y, Cheng FF, Yang XQ. The physicochemical properties, in vitro binding capacities and in vivo hypocholesterolemic activity of soluble dietary fiber extracted from soy hulls. *Food Funct.* 2016 Dec; 7(12):4830-40.
140. Hung TV, Suzuki T. Dietary Fermentable Fiber Reduces Intestinal Barrier Defects and Inflammation in Colitic Mice. *J Nutr.* 2016 Oct; 146(10):1970-9.
141. Cummings JH, Branch WJ. Fermentation and the Production of Short-Chain Fatty Acids in the Human Large Intestine. En: Vahouny GV, Kritchevsky D, ed. *Dietary Fiber.* Springer US; 1986; p. 131-49.
142. 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.* 2 de junio de 2016;165(6):1332-45.
143. Fuller S, Beck E, Salman H, Tapsell L. New Horizons for the Study of Dietary Fiber and Health: A Review. *Plant Foods Hum Nutr.* 2016 Mar; 71(1):1-12.
144. Rodríguez R, Jiménez A, Fernández-Bolaños J, Guillén R, Heredia A. Dietary fibre from vegetable products as source of functional ingredients. *Trends Food Sci Technol.* 2006 Jan; 17(1):3-15.
145. Cañas Z, Molina R, Alonso D, Cortés M. Vegetable products as source of dietary fiber in the food industry: a review. *Rev Fac Nac Agron Medellín.* 2011 Jun; 64(1):6023-35.
146. Guillon F, Champ M. Structural and physical properties of dietary fibres, and consequences of processing on human physiology. *Food Res Int.* 2000 Apr; 33(3-4):233-45.
147. Raghavendra SN, Ramachandra Swamy SR, Rastogi NK, Raghavarao KSMS, Kumar S, Tharanathan RN. Grinding characteristics and hydration properties of coconut residue: A source of dietary fiber. *J Food Eng.* 2006 Feb; 72(3):281-6.
148. Robertson JA, de Monredon FD, Dysseler P, Guillon F, Amado R, Thibault J-F. Hydration Properties of Dietary Fibre and Resistant Starch: a European Collaborative Study. *LWT - Food Sci Technol.* 2000 Mar; 33(2):72-9.
149. Ozyurt VH, Ötles S. Effect of Food Processing on the Physicochemical Properties of Dietary Fibre. *Acta Sci Pol Technol Aliment.* 2016 Jul; 15(3):233-45.
150. Capuano E. The behaviour of dietary fibre in the gastrointestinal tract determines its physiological effect. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016 May; 0(ja):00-00.

151. Jiménez-Escrig A, Sánchez-Muniz FJ. Dietary fibre from edible seaweeds: Chemical structure, physicochemical properties and effects on cholesterol metabolism. *Nutr Res.* 2000 Apr;20(4):585-98.
152. Ötles S, Ozgoz S. Health effects of dietary fiber. *Acta Sci Pol Technol Aliment.* 2014 Jun;13(2):191-202.
153. Slavin JL, Savarino V, Paredes-Diaz A, Fotopoulos G. A review of the role of soluble fiber in health with specific reference to wheat dextrin. *J Int Med Res.* 2009 Feb;37(1):1-17.
154. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2015: epidemiological update. *Eur Heart J.* 2015 Oct;36(40):2673-4.
155. Anderson JW, Baird P, Davis RH, Ferreri S, Knudtson M, Koraym A, et al. Health benefits of dietary fiber. *Nutr Rev.* 2009 Apr;67(4):188-205.
156. Almeida-Alvarado SL, Aguilar-López T, Hervert-Hernández D. La fibra y sus beneficios a la salud. *An Venez Nutr.* 2014 Jun;27(1):73-6.
157. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CEL, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013 Dec;347: f6879.
158. Pereira MA, O'Reilly E, Augustsson K, Fraser GE, Goldbourt U, Heitmann BL, et al. Dietary Fiber and Risk of Coronary Heart Disease: A Pooled Analysis of Cohort Studies. *Arch Intern Med.* 2004 Feb;164(4):370-6.
159. Ashwar BA, Gani A, Shah A, Wani IA, Masoodi FA. Preparation, health benefits and applications of resistant starch—a review. *Starch - Stärke.* 2016 Apr;68(3-4):287-301.
160. Kaczmarczyk MM, Miller MJ, Freund GG. The health benefits of dietary fiber: beyond the usual suspects of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and colon cancer. *Metabolism.* 2012 Aug;61(8):1058-66.
161. Jakobsdottir G, Nyman M, Fåk F. Designing future prebiotic fiber to target metabolic syndrome. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2014 May;30(5):497-502.
162. Robertson MD, Wright JW, Loizon E, Debard C, Vidal H, Shojaee-Moradie F, et al. Insulin-sensitizing effects on muscle and adipose tissue after dietary fiber intake in men and women with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep;97(9):3326-32.



163. Johnston KL, Thomas EL, Bell JD, Frost GS, Robertson MD. Resistant starch improves insulin sensitivity in metabolic syndrome. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2010 Apr;27(4):391-7.
164. Bindels LB, Segura Munoz RR, Gomes-Neto JC, Mutemberezi V, Martínez I, Salazar N, et al. Resistant starch can improve insulin sensitivity independently of the gut microbiota. *Microbiome.* 2017; 5:12.
165. Willis HJ, Thomas W, Eldridge AL, Harkness L, Green H, Slavin JL. Increasing doses of fiber do not influence short-term satiety or food intake and are inconsistently linked to gut hormone levels. *Food Nutr Res.* 2010;54.
166. Chaudhri O, Field B, Bloom S. Gastrointestinal satiety signals. *Int J Obes.* 2008 Dec;32.
167. Guérin-Deremaux L, Pochat M, Reifer C, Wils D, Cho S, Miller LE. The soluble fiber NUTRIOSE induces a dose-dependent beneficial impact on satiety over time in humans. *Nutr Res N Y N.* 2011 Sep;31(9):665-72.
168. Riccardi G, Rivellese AA, Giacco R. Role of glycemic index and glycemic load in the healthy state, in prediabetes, and in diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2008 Jan;87(1):269S-274S.
169. Hasjim J, Lee S-O, Hendrich S, Setiawan S, Ai Y, Jane J-L. Characterization of a Novel Resistant-Starch and Its Effects on Postprandial Plasma-Glucose and Insulin Responses. *Cereal Chem.* 2010;87(4):257-62.
170. Topping DL, Bajka BH, Bird AR, Clarke JM, Cobiac L, Conlon MA, et al. Resistant starches as a vehicle for delivering health benefits to the human large bowel. *Microb Ecol Health Dis.* 2008 Jan;20(2):103-8.
171. Ardisson AN, Cruz DM de la, Davis-Richardson AG, Rechcigl KT, Li N, Drew JC, et al. Meconium Microbiome Analysis Identifies Bacteria Correlated with Premature Birth. *PLOS ONE.* 2014 Apr;9(3):e90784.
172. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Sci Transl Med.* 2014 May;6(237):237ra65-237ra65.
173. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci.* 2010 Jun;107(26):11971-5.

174. Graf D, Cagno RD, Fåk F, Flint HJ, Nyman M, Saarela M, et al. Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microb Ecol Health Dis*. 2015 Feb;26(0).
175. Albenberg LG, Wu GD. Diet and the Intestinal Microbiome: Associations, Functions, and Implications for Health and Disease. *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1564-72.
176. Ze X, Duncan SH, Louis P, Flint HJ. *Ruminococcus bromii* is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon. *ISME J*. 2012 Aug;6(8):1535-43.
177. Simpson HL, Campbell BJ. Review article: dietary fibre-microbiota interactions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jun;42(2):158-79.
178. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012 Sep;489(7415):242-9.
179. Lesmes U, Beards EJ, Gibson GR, Tuohy KM, Shimoni E. Effects of resistant starch type III polymorphs on human colon microbiota and short chain fatty acids in human gut models. *J Agric Food Chem*. 2008 Jul;56(13):5415-21.
180. Fastinger ND, Karr-Lilienthal LK, Spears JK, Swanson KS, Zinn KE, Nava GM, et al. A novel resistant maltodextrin alters gastrointestinal tolerance factors, fecal characteristics, and fecal microbiota in healthy adult humans. *J Am Coll Nutr*. 2008 Apr;27(2):356-66.
181. Abell GCJ, Cooke CM, Bennett CN, Conlon MA, McOrist AL. Phylotypes related to *Ruminococcus bromii* are abundant in the large bowel of humans and increase in response to a diet high in resistant starch. *FEMS Microbiol Ecol*. 2008 Dec;66(3):505-15.
182. Martínez I, Kim J, Duffy PR, Schlegel VL, Walter J. Resistant starches types 2 and 4 have differential effects on the composition of the fecal microbiota in human subjects. *PloS One*. 2010 Nov;5(11):e15046.
183. Eswaran S, Muir J, Chey WD. Fiber and Functional Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol*. 2013 May;108(5):718-27.
184. Holscher HD. Dietary Fiber and Prebiotics and the Gastrointestinal Microbiota. *Gut Microbes*. 2017 Feb;0.

185. Hamer HM, Jonkers DMAE, Bast A, Vanhoutvin SALW, Fischer MAJG, Kodde A, et al. Butyrate modulates oxidative stress in the colonic mucosa of healthy humans. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2009 Feb;28(1):88-93.
186. Abdullah MMH, Gyles CL, Marinangeli CPF, Carlberg JG, Jones PJH. Dietary fibre intakes and reduction in functional constipation rates among Canadian adults: a cost-of-illness analysis. *Food Nutr Res.* 2015; 59:28646.
187. Chutkan R, Fahey G, Wright WL, McRorie J. Viscous versus nonviscous soluble fiber supplements: mechanisms and evidence for fiber-specific health benefits. *J Am Acad Nurse Pract.* 2012 Aug;24(8):476-87.
188. Rao SSC, Yu S, Fedewa A. Systematic review: dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jun;41(12):1256-70.
189. Ford AC, Vandvik PO. Irritable bowel syndrome: dietary interventions. *BMJ Clin Evid.* 2015 Jul; 2015.
190. Cabré E, Domènech E. Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2012 Aug;18(29):3814-22.
191. Bouchoucha M, Devroede G, Arhan P, Strom B, Weber J, Cugnenc PH, et al. What is the meaning of colorectal transit time measurement? *Dis Colon Rectum.* 1992 Aug;35(8):773-82.
192. Arija V, Pérez Rodrigo C, Martínez de Vitoria E, Ortega RM, Serra-Majem L, Ribas L, et al. Dietary intake and anthropometric reference values in population studies. *Nutr Hosp.* 2015 Feb; 31 (3):157-67.
193. Ross AB, Kristensen M, Seal CJ, Jacques P, McKeown NM. Recommendations for reporting whole-grain intake in observational and intervention studies. *Am J Clin Nutr.* 2015 May; 101(5):903-7.
194. Arhan P, Devroede G, Jehannin B, Lanza M, Faverdin C, Dornic C, et al. Segmental colonic transit time. *Dis Colon Rectum.* 1981 Dec; 24(8):625-9.
195. Southwell BR, Clarke MCC, Sutcliffe J, Hutson JM. Colonic transit studies: normal values for adults and children with comparison of radiological and scintigraphic methods. *Pediatr Surg Int.* 2009 Jul; 25(7):559-72.

196. Eswaran S, Muir J, Chey WD. Fiber and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2013 May; 108(5):718-27.
197. Degen LP, Phillips SF. Variability of gastrointestinal transit in healthy women and men. *Gut*. 1996 Aug; 39(2):299-305.
198. Müller-Lissner SA. Effect of wheat bran on weight of stool and gastrointestinal transit time: a meta analysis. *Br Med J Clin Res Ed*. 1988 Feb; 296(6622):615-7.
199. de Vries J, Birkett A, Hulshof T, Verbeke K, Gibes K. Effects of Cereal, Fruit and Vegetable Fibers on Human Fecal Weight and Transit Time: A Comprehensive Review of Intervention Trials. *Nutrients*. 2016 Mar;8(3):130.
200. Lampe JW, Fredstrom SB, Slavin JL, Potter JD. Sex differences in colonic function: a randomised trial. *Gut*. 1993 Apr; 34(4):531-6.
201. Jung H-K, Kim D-Y, Moon I-H. Effects of gender and menstrual cycle on colonic transit time in healthy subjects. *Korean J Intern Med*. 2003 Sep; 18(3):181-6.
202. Slavin J, Feirtag J. Chicory inulin does not increase stool weight or speed up intestinal transit time in healthy male subjects. *Food Funct*. 2011 Jan; 2(1):72-7.
203. Bouhnik Y, Achour L, Paineau D, Riottot M, Attar A, Bornet F. Four-week short chain fructo-oligosaccharides ingestion leads to increasing fecal bifidobacteria and cholesterol excretion in healthy elderly volunteers. *Nutr J*. 2007 Dec; 6:42.
204. Costa GT, Guimarães SB, Sampaio HA de C. Fructo-oligosaccharide effects on blood glucose: an overview. *Acta Cir Bras*. 2012 Mar;27(3):279-82.
205. Timm DA, Thomas W, Boileau TW, Williamson-Hughes PS, Slavin JL. Polydextrose and soluble corn fiber increase five-day fecal wet weight in healthy men and women. *J Nutr*. 2013 Apr; 143(4):473-8.
206. Hengst C, Ptok S, Roessler A, Fechner A, Jahreis G. Effects of polydextrose supplementation on different faecal parameters in healthy volunteers. *Int J Food Sci Nutr*. 2009;60(5):96-105.
207. Macfarlane GT, Macfarlane S. Fermentation in the human large intestine: its physiologic consequences and the potential contribution of prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Nov; 45: S120-127.

208. Yao N, Paez AV, White PJ. Structure and function of starch and resistant starch from corn with different doses of mutant amylose-extender and floury-1 alleles. *J Agric Food Chem*. 2009 Mar; 57(5):2040-8.
209. Miyazato S, Nakagawa C, Kishimoto Y, Tagami H, Hara H. Promotive effects of resistant maltodextrin on apparent absorption of calcium, magnesium, iron and zinc in rats. *Eur J Nutr*. 2010 Apr; 49(3):165-71.
210. Lefranc-Millot C, Guérin-Deremaux L, Wils D, Neut C, Miller LE, Saniez-Degrave MH. Impact of a resistant dextrin on intestinal ecology: how altering the digestive ecosystem with NUTRIOSE®, a soluble fibre with prebiotic properties, may be beneficial for health. *J Int Med Res*. 2012;40(1):211-24.
211. Goda T, Kajiya Y, Suruga K, Tagami H, Livesey G. Availability, fermentability, and energy value of resistant maltodextrin: modeling of short-term indirect calorimetric measurements in healthy adults. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jun; 83(6):1321-30.
212. Wakabayashi S, Matsutani C, Satouchi M, Ueda Y, Ohkuma K. Acute toxicity and mutagenicity studies of indigestible dextrin, and its effect on bowel movement of the rat. *J Food Hyg Soc Jpn*. 1992; 33(6), 557-62\_1.
213. Lefranc-Millot C, Chanson-Rolle A, Macioce V, Azaís-Braesco V. Comparison of the physiological and health effects of different types of non-viscous soluble fibres. *Perspect Agric Vet Sci Nutr Nat Resour*. 2011;6(052).
214. Flickinger EA, Wolf BW, Garleb KA, Chow J, Leyer GJ, Johns PW, et al. Glucose-based oligosaccharides exhibit different in vitro fermentation patterns and affect in vivo apparent nutrient digestibility and microbial populations in dogs. *J Nutr*. 2000 May; 130(5):1267-73.
215. Rösch C, Venema K, Gruppen H, Schols HA. Characterisation and in vitro fermentation of resistant maltodextrins using human faecal inoculum and analysis of bacterial enzymes present. *Bioact Carbohydr Diet Fibre*. 2015 Jul; 6(1):46-53.
216. Souza da Silva C, Bolhuis JE, Gerrits WJJ, Kemp B, van den Borne JJGC. Effects of dietary fibers with different fermentation characteristics on feeding motivation in adult female pigs. *Physiol Behav*. 2013 Feb; 110-111:148-57.
217. Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, de Los Reyes-Gavilán CG, Salazar N. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. *Front Microbiol*. 2016; 7:185.

218. Koppen IJN, Velasco-Benitez CA, Benninga MA, Di Lorenzo C, Saps M. Using the Bristol Stool Scale and Parental Report of Stool Consistency as Part of the Rome III Criteria for Functional Constipation in Infants and Toddlers. *J Pediatr*. 2016 Oct; 177:44-48e1.
219. Malhotra A, Shah N, Depasquale J, Baddoura W, Spira R, Rector T. Use of Bristol Stool Form Scale to predict the adequacy of bowel preparation – a prospective study. *Colorectal Dis*. 2016 Feb;18(2):200-4.
220. Chumpitazi BP, Self MM, Czyzewski DI, Cejka S, Swank PR, Shulman RJ. Bristol Stool Form Scale reliability and agreement decreases when determining Rome III stool form designations. *Neurogastroenterol Motil*. 2016 Mar; 28(3):443-8.
221. Yamada E, Inamori M, Watanabe S, Sato T, Tagri M, Uchida E, et al. Constipation is not associated with colonic diverticula: a multicenter study in Japan. *Neurogastroenterol Motil*. 2015 Mar; 27(3):333-8.
222. Costabile A, Deaville ER, Morales AM, Gibson GR. Prebiotic Potential of a Maize-Based Soluble Fibre and Impact of Dose on the Human Gut Microbiota. *PLOS ONE*. 2016 Jan; 11(1): e0144457.
223. EFSA Panel on Dietetic Products N and A (NDA). Guidance on the scientific requirements for health claims related to the immune system, the gastrointestinal tract and defence against pathogenic microorganisms. *EFSA J*. 2016 Jan; 14(1): n/a-n/a.
224. Stewart ML, Nikhanj SD, Timm DA, Thomas W, Slavin JL. Evaluation of the effect of four fibers on laxation, gastrointestinal tolerance and serum markers in healthy humans. *Ann Nutr Metab*. 2010;56(2):91-8.
225. Boler BMV, Seroo MCR, Bauer LL, Staeger MA, Boileau TW, Swanson KS, et al. Digestive physiological outcomes related to polydextrose and soluble maize fibre consumption by healthy adult men. *Br J Nutr*. diciembre de 2011;106(12):1864-71.
226. Dahl WJ, Ford AL, Ukhanova M, Radford A, Christman MC, Waugh S, et al. Resistant potato starches (type 4 RS) exhibit varying effects on laxation with and without phylum level changes in microbiota: A randomised trial in young adults. *J Funct Foods*. 2016; (23):1-11.

227. Maki KC, Sanders LM, Reeves MS, Kaden VN, Rains TM, Cartwright Y. Beneficial effects of resistant starch on laxation in healthy adults. *Int J Food Sci Nutr*. 2009; 60(4):296-305.
228. Hamaguchi N, Hirai H, Bito H, Ogawa K. Effects of Resistant Glucan Mixture on Bowel Movement in Female Volunteers. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2016;62(1):62-6.
229. Grabitske HA, Slavin JL. Laxation and the Like. *Nutr Today*. 2008 Oct; 43(5):193-8.
230. Drossman DA, Dumitrascu DL. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 2006 Sep;15(3):237-41.
231. Wong RK, Palsson OS, Turner MJ, Levy RL, Feld AD, von Korff M, et al. Inability of the Rome III Criteria to Distinguish Functional Constipation from Constipation-Subtype Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2010 Oct;105(10):2228-34.
232. López J, Martínez AB, Luque A, Pons JA, Vargas A, Iglesias JR, et al. The effect of a fibre enriched dietary milk product in chronic primary idiopathic constipation. *Nutr Hosp*. 2008;23(1):12-9.
233. Sorouri M, Pourhoseingholi MA, Vahedi M, Safaee A, Moghimi-Dehkordi B, Pourhoseingholi A, et al. Functional bowel disorders in Iranian population using Rome III criteria. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc*. 2010 Sep; 16(3):154-60.
234. McCambridge J, Witton J, Elbourne DR. Systematic review of the Hawthorne effect: new concepts are needed to study research participation effects. *J Clin Epidemiol*. marzo de 2014;67(3):267-77.
235. Suares NC, Ford AC. Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Apr; 33(8):895-901.
236. 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; 27(2):120-45.
237. Hinton JM, Lennard-Jones JE, Young AC. A new method for studying gut transit times using radioopaque markers. *Gut*. 1969 Oct; 10(10):842-7.

- 238.** Velde SV, Notebaert A, Meersschaut V, Herregods N, Van Winckel M, Van Biervliet S. Colon transit time in healthy children and adolescents. *Int J Colorectal Dis.* 2013 Dic; 28(12):1721-4.
- 239.** Nee J, Lembo A. Editorial: mixed soluble fibre in chronic constipation – something new? *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Aug; 44(3):302-3.
- 240.** Kishimoto Y, Kanahori S, Sakano K, Ebihara S. The maximum single dose of resistant maltodextrin that does not cause diarrhea in humans. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2013;59(4):352-7.
- 241.** Bonnema AL, Kolberg LW, Thomas W, Slavin JL. Gastrointestinal tolerance of chicory inulin products. *J Am Diet Assoc.* 2010 Jun; 110(6):865-8.



**ANEXOS**

---



## **ANEXO 1. TARJETA DE REFERENCIA DE INGESTA DE LOS PRODUCTOS INTERVINIENTES EN EL ESTUDIO.**

Con el objeto de que todos los participantes en el estudio ingieran correctamente, y del mismo modo el producto en investigación se les entrega el presente documento.

Deben seguir cada uno de los pasos que a continuación se les explica. En caso de no entender correctamente alguno de ellos no dude en preguntar al investigador.

1. Debe ingerirse junto con el desayuno, 1 hora antes o dos horas después.
2. En caso de que se le haya olvidado una toma, debe tomarla en cuanto lo recuerde, pero en ningún caso debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.
3. Si a usted se le ha olvidado tomar uno o más envases debe comunicárselo al investigador en la siguiente visita
4. El producto está contenido en un envase bi-compartimentado, donde el agua se encuentra en la parte superior y el producto en investigación, en polvo, en la parte inferior. En el momento de la ingesta, se presionará la parte inferior del envase para mezclar ambos ingredientes. A continuación, se agitará el contenido hasta homogeneizar la mezcla. Tras la mezcla abra el envase siguiendo la marca de apertura situada en la parte lateral y superior para beber su contenido.
5. El producto debe conservarse en un lugar seco y a temperatura ambiente.

## ANEXO 2. HOJA DE RECOGIDA DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

DESCRIPCIÓN DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO	Fecha y hora <sup>1</sup> de inicio	Fecha y hora de fin	Intensidad <sup>2</sup>	AA grave o inesperado	Relación con el tratamiento <sup>3</sup>	Evolución	Acción tomada <sup>4</sup>
	Fecha: (día, mes, año); Hora: (00:00 ó ND)	Fecha: (día, mes, año); Hora: (00:00 ó ND)	1. leve 2. moderada 3. severa.	1. Sí 2. NO	0. No relacionada 1. Condicional 2. Posible 3. Probable 4. Altamente probable.	0. Resuelto 1. Persistente 2. Muerte 3. Desconocida	1. Ninguna 2. Tratamiento específico 3. Suspensión del tratamiento 4. Otros
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							
<b>ADMINISTRACIÓN DE MEDICACIÓN CONCOMITANTE</b>							
<b>Patología</b>	<b>Medicación</b> (posología, vía admon, etc.)		<b>Fecha inicio</b>	<b>Fecha fin</b>	<b>Comentarios</b>		
En caso de no poder precisar la hora, especificarlo como "ND"= No determinado							
<sup>2</sup> Escala de intensidad	1. Leve	Momentánea, tolerada por el sujeto					
	2. Moderada	Interfiere con la actividad normal del sujeto					
	3. Severa	Imposibilita la actividad normal del sujeto					
<sup>3</sup> Escala de causalidad	0. No relacionada	No cumple ninguno de los criterios abajo mencionados					
	1. Condicional	Secuencia temporal razonable. No coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas No puede ser explicada por la situación clínica del sujeto					
	2. Posible	Secuencia temporal razonable. Coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas. La reacción mejora o no tras la retirada del fármaco. Puede ser debida a la situación clínica del sujeto o a otros fármacos administrados concomitantemente.					
	3. Probable	Secuencia temporal razonable. Coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas. Mejora al interrumpir la administración del fármaco. No se explica por la situación clínica del sujeto					
	4. Altamente probable	Existe una secuencia temporal razonable en relación con la administración del fármaco o con los niveles plasmáticos o tisulares del mismo. La manifestación observada coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas del fármaco implicado. Mejora al interrumpir la administración del fármaco. Reaparece al administrarlo de nuevo					

### ANEXO 3: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.

**Título del estudio:** “Eficacia de una maltodextrina resistente a la digestión sobre el tiempo de tránsito colónico en sujetos sanos”

**Promotor del estudio:** Matsutani Chemical industry Co, Ltd.

#### INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Universidad Católica San Antonio, de acuerdo a la legislación vigente.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar si quiere o no participar en este estudio, así como que conozca lo que implica su participación y la utilización que se va a hacer de sus datos. Para ello lea esta hoja informativa con atención y el equipo de investigación le aclarará las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas del equipo investigador siempre que considere oportuno. Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento.

Cuando haya comprendido la información que a continuación se expone, es necesario que firme el consentimiento informado para poder participar en este estudio. Se le dará una copia de estos documentos (“Hoja de información al sujeto” y “Consentimiento informado” firmado) para que pueda guardarlos.

#### GARANTÍAS

Antes de explicarle en qué consiste el estudio, debe conocer lo siguiente:

- La participación en este estudio será un acto de libre decisión por su parte.
- Puede decidir no participar e incluso, una vez iniciado el estudio, puede retirarse en cualquier momento, sin que esto suponga una pérdida o perjuicio en sus derechos y cuidados médicos.

• Se le comunicará en el momento oportuno cualquier información que pueda tener relevancia respecto a su deseo de continuar participando en el estudio. Su participación en este estudio podría finalizar sin su consentimiento por alguna de las siguientes razones:

- Si desarrolla efectos colaterales que se consideren peligrosos para su salud.
- Si no cumple con sus responsabilidades:
- Rechaza realizar las pruebas necesarias para constatar los parámetros de efectividad y seguridad del producto interviniente del estudio.

#### DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO OBJETO DEL ESTUDIO

Se le propone que participe en un estudio clínico nutricional, aleatorizado, controlado, doble céntrico, unicéntrico y paralelo para ver la efectividad de una maltodextrina resistente en el tránsito colónico, frente a un placebo. Para su realización se formarán dos grupos de pacientes, y la asignación a un grupo u a otro será aleatoria, de forma que ni el investigador ni el voluntario conocerán el tipo de producto que están tomando (maltodextrina resistente o placebo).

El primer escalón de intervención del estreñimiento asociado a un tiempo de tránsito colónico lento, son las intervenciones higiénico-dietéticas. Entre estas intervenciones se destaca el aumento de la cantidad de fibra integridad con la dieta. En la actualidad existen numerosos alimentos contenidos en alguna de las muchas variedades de fibra alimentaria. La maltodextrina resistente es una fibra muy usada en tecnología alimentaria para este fin, por sus ventajas en la adición del alimento y su efectividad como medida de intervención en el tránsito colónico.

Esta efectividad se va a estudiar como consecuencia de analizar numerosos estudios que describen otras variedades de fibra alimentaria, con menos compatibilidad en la mezcla con el alimento, y sus efectos sobre el tránsito intestinal.

La composición del producto, maltodextrina resistente, se detalla a continuación:

Base (por 100 gramos)	Concentración
Calorías (Kcal)	200*
Calorías de grasa (g)	0.00
Total de grasa (g)	0.00
Grasa saturada (g)	0.00
Colesterol (mg)	0.00
Sodio (mg)	2
Hidratos de carbono totales (g)	95.0
Fibra dietética (g)	90.0**
Azúcares (g)	5.0
Proteínas (g)	0.00
Vitamina A (IU)	0.00
Vitamina C (IU)	0.00
Calcio (mg)	0.00
Hierro (mg)	0.00

\*Conforme al Real Decreto 1669/2009 de 6 de noviembre

\*\*El método oficial AOAC 2001.03

- El producto placebo: maltodextrina.

### OBJETIVOS

- Evaluar la eficacia de una maltodextrina resistente, en comparación con un placebo, en la reducción del tránsito intestinal en diferentes segmentos del colon, durante 28 días.

Además, se recopilará información sobre la seguridad y tolerabilidad del producto en investigación.

### **METODOLOGÍA EMPLEADA**

En este estudio se va a reclutar un máximo de 75 voluntarios de ambos sexos, con una edad comprendida entre los 18 y 30 años, IMC menor de 30, voluntarios que no tengan un hábito deposicional diario, ni antecedentes de cualquier enfermedad digestiva o que se hayan sometido en los últimos dos años a cirugía del aparato digestivo (excluida la apendicectomía o herniorrafía), cirugía abdominal o cirugía mayor extra abdominal reciente. Para poder participar en este estudio es imprescindible no haber modificado los hábitos dietéticos en los últimos 2 meses ni sufrir modificaciones del hábito intestinal con el estrés, por tanto, también se descartarán a aquellos sujetos que dejaron de fumar en los últimos 6 meses o que pretendan dejarlo durante el estudio, estén en tratamiento dietético y/o farmacológico que afecte peso corporal o apetito.

Se excluirán aquellos pacientes que, realicen ejercicio físico pautado dos o más veces a la semana.

No deben ser incluidos pacientes con diabetes, hipo o hipertiroidismo, voluntarios con antecedentes de enfermedades sistémicas que pudiera afectar la motilidad visceral, así como, sujetos que tomen medicación o consuman drogas que modifiquen la motilidad intestinal.

Tampoco podrán participar pacientes con alergias alimentarias, ni mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Cada paciente realizará 1 periodo control de 7 días y un periodo experimental, de 21 días de duración, durante los cuales tendrá que registrar en un diario de hábitos deposicionales, su frecuencia de defecación, volumen de heces y consistencia de las heces mediante escala de Bristol. Además, tendrá que registrar 5 días de comidas y hacer fotos de las comidas principales, estas fotos se guardarán en un pen drive suministrado por la unidad de investigación de la UCAM.

A parte de esta visita de selección, para proporcionar la información y pasar los criterios de inclusión/exclusión, realizarán tres visitas más a la unidad de investigación y dos visitas al hospital Virgen de la Vega para realizar una radiografía abdominal.

Deberá realizar 1 visita a la unidad de investigación de la UCAM, al inicio del estudio en la que se le informará sobre el mismo y usted decidirá voluntariamente, si quiere o no participar, se volverá a comprobar que cumple



todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Una vez que haya decidido participar en el estudio, se le suministrará el material necesario para realizar la investigación.

Desde la visita inicial hasta la visita del 7 día, tendrá lugar la fase control, en la cual tendrá que registrar en el formulario suministrado la dieta de 5 días y realizar fotos de las comidas principales, estos cinco días deberán coincidir con los días de ingesta de marcadores radiopacos suministrados. El día 7, corresponde al día posterior a la última toma de marcadores radiopacos, donde tendrá lugar la visita al hospital para la realización de la radiografía abdominal. Posteriormente usted se dirigirá a la unidad de investigación de la UCAM para concluir la visita, con la entrega de la documentación indicada (registro de comida, pen drive con fotos y diario de hábitos deposicionales fase control), recogida del producto en investigación y el material necesario para realizar la fase experimental (hoja de registro de dieta, marcadores radiopacos, diario de hábito deposicional fase experimental y pen drive para fotos). .

El día 28 del periodo experimental, corresponde con el último día de ingesta del producto. Tendrá lugar la segunda visita al hospital Virgen de la Vega para realizar la radiografía abdominal de la fase experimental, previa ingesta de marcadores radiopacos y registro de comidas con las correspondientes fotos.

El día 29 del periodo experimental, se repetirá el mismo proceso que la visita del día 7, entrega de los documentos a rellenar y fotos realizadas, y entrega del producto en investigación sobrante para evaluar el cumplimiento terapéutico durante el periodo experimental.

Para determinar la seguridad del producto, además del registro de los acontecimientos adversos, se le realizará una extracción de sangre en la visita inicial y en la visita final (día 29), para analizar variables bioquímicas del hígado y riñón.

#### **TRATAMIENTOS QUE LE SERÁN ADMINISTRADOS**

Los tratamientos que podrá recibir usted será:

- Tratamiento experimental: maltodextrina resistente.
- Tratamiento control: placebo

Se le administrará uno de los dos tratamientos según le sea asignado por aleatorización.

### INCOMODIDADES Y RIESGOS DERIVADOS DEL ESTUDIO

El presente protocolo contempla la valoración y el registro de posibles efectos adversos que pudieran aparecer durante el estudio como información relativa a la tolerabilidad del producto y para cumplir con las normas de Buenas Prácticas Clínicas.

No se han comunicado reacciones adversas asociadas a la ingesta de maltodextrina resistente. No obstante, si usted apreciase alguna molestia, aunque no sea esperable, deberá comunicarlo al investigador.

En general los productos en estudio no tienen contraindicaciones, excepto si usted tuviera alergia a alguno de sus componentes.

Dado que, por seguridad, y por estar estrechamente ligado el tiempo de tránsito colónico con el embarazo, si durante el estudio usted quedase embarazada deberá notificarlo al equipo investigador.

Se le tomarán dos extracciones de sangre al principio y al final del estudio. La toma de estas muestras de sangre podría causar una pequeña molestia y dar lugar a la aparición de un hematoma en la zona de extracción.

### POSIBLES ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Como ya se ha señalado en el apartado previo, no se prevén efectos adversos derivados del consumo de los productos del estudio. No obstante, y con objeto de cumplir con las normas de Buenas Prácticas Clínicas, se valorarán y se registrarán posibles efectos adversos que aparezcan durante el estudio como información relativa a la tolerabilidad y seguridad del producto. Por ello, si usted apreciase alguna molestia, aunque no sea esperable, deberá comunicárselo al investigador

### SEGURO

El promotor del estudio ha suscrito una póliza de seguro con la compañía HDI HANNOVER Seguros, y n° 133/022/009105, que cubrirá los posibles daños y perjuicios que puedan ocasionarse a los sujetos participantes como consecuencia del estudio.

### **CONFIDENCIALIDAD**

Toda la información que se registrará de usted será estrictamente confidencial, conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/99 y los sujetos no podrán ser identificados por sus nombres sino por un código de identificación.

De acuerdo a lo que establece la citada ley, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador del estudio.

Los resultados del estudio siempre se presentarán de forma global y nunca, bajo ningún concepto, de forma individualizada, con objeto de garantizar los derechos que le asisten en cuanto a la confidencialidad de sus datos personales.

Además, solo el personal perteneciente al estudio, podrá tener acceso a su historia clínica y, en su caso, los miembros del Comité Ético que aprueba el estudio. Al firmar el consentimiento informado usted está autorizando tal acceso.

### **INVESTIGADOR RESPONSABLE**

Si usted tiene alguna duda o quiere más información, tanto ahora como durante el estudio, puede contactar con el investigador responsable (Dña. M<sup>a</sup> Salud Abellán Ruiz).

**ANEXO 4: CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

Título del estudio: "Eficacia de una maltodextrina resistente a la digestión sobre el tiempo de tránsito colónico en sujetos sanos".

Promotor del estudio: Matsutani Chemical industry Co., Ltd

Yo, (nombre y apellidos) .....

- He leído la hoja de información al sujeto que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: (nombre del investigador): .....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del participante

Firma del Investigador

Fecha: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_

“Da siempre lo mejor de ti, y lo mejor vendrá...”

Madre Teresa de Calcuta (1910-1997).

