



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

Título del proyecto:

“Cambios en la composición de la microbiota intestinal posterior al consumo de una bebida con fructanos de *Agave Tequilana* Weber variedad azul o *Psyllium plántago*, en pacientes con Estreñimiento Funcional”

TESIS

QUE PARA OPTAR EL TÍTULO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

MARÍA FERNANDA GARCÍA CEDILLO

TUTORES:

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

Director de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, INCMNSZ

M en C María Lorena Cassis Nosthas

Adscrita Departamento de Ciencia y Tecnología de los Alimentos, INCMNS

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX SEPTIEMBRE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

1. Marco teórico	
1.1 Estreñimiento funcional (EF)	6
1.1.2 Clasificación de EF	6
1.1.3 Epidemiología de EF	7
1.2 Tratamiento	8
1.2.1 Evaluación dietética	8
1.2.2 Fibra dietética	9
1.2.2.1 Metabolismo de la fibra	9
1.2.2.1.1 Producción de gases del metabolismo de la fibra	10
1.2.2.2 Tipos de fibras	11
1.2.2.3 <i>Psyllium plántago</i>	11
1.2.2.4 Agave	12
1.3 Prebióticos	13
1.4 Microbiota intestinal	15
1.4.1 Requerimientos nutricios de la microbiota intestinal	15
1.4.2 Funciones de la microbiota	16
1.4.3 Influencia de factores ambientales en la microbiota intestinal	17
1.4.4 Microbiota y patologías gastrointestinales	18
2. Antecedentes	19
3. Planteamiento del problema	25
4. Justificación	25
5. Pregunta de investigación	26
6. Hipótesis	26
7. Objetivo General	27
7.1 Objetivos específicos	27
8. Metodología	27
8.1 Tipo de estudio	27
8.2 Criterios de selección	28
8.2.1 Criterios de inclusión	28
8.2.2 Criterios de exclusion	28

8.2.3 Criterios para la detección anticipada del estudio	29
8.3 Tamaño de muestra	29
8.4 Población de estudio y mecanismo del tratamiento	30
8.5 Lugar y tiempo de estudio	31
8.6 Grupos de tratamiento	31
8.7 Descripción de la maniobra o intervención en general	31
8.8 Evaluación de los pacientes de estudio	32
8.9 Técnica de la prueba de aire espirado	34
8.10 Cuantificación de bacterias	35
9. Conceptualización de variables	37
10. Plan de análisis estadístico	41
11. Aspectos éticos	42
12. Resultados	42
13. Discusión	57
14. Conclusión	59
15. Bibliografía	60
16. Anexo	

Índice de Tablas

Tabla 1. Recomendaciones del consumo de fibra de acuerdo a diferentes organizaciones	8
Tabla 2. Cuadro de evidencia. Estudio in vitro que evalúa el efecto de los fructanos de Agave	22
Tabla 3. Ensayos clínicos que evalúa el efecto de fibras tipo inulina	23
Tabla 4. Características basales, demográficas, antropométricas, dieta y composición corporal del total de la población y por grupo de estudio	45
Tabla 5. Características basales de síntomas clínicos del total de la población y por grupo de estudio	46
Tabla 6. Características basales de la composición de la microbiota intestinal del total de la población y por grupo de estudio	47

Tabla 7. Características basales de la calidad de vida de acuerdo a las sub-escalas del cuestionario PAC-QOL del total de la población y por grupo de estudio	47
Tabla 8. Comparación de las características antropométricas, bioimpedancia y dieta antes y después de 8 semanas de intervención por grupo de estudio	49
Tabla 9. Comparación en los cambios de la composición de la microbiota antes y después de 8 semanas de intervención	54
Tabla 10. Modelo de acuerdo al grupo, ajustado por energía y lípidos	55

Índice de Figuras

Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de estreñimiento funcional	7
Figura 2. Metabolismo de la fibra	10
Figura 3. Estructura de los fructanos derivados del Agave Tequilana Weber variedad Azul	13
Figura 4. Inulina con enlaces con b-D-glucopiranosil y b-D-fructopiranosil	15
Figura 5. Evolución de la microbiota intestinal en las diferentes etapas de la vida	18
Figura 6. Árbol filogenético de la microbiota intestinal	19
Figura 7. Diagrama general de la intervención	36
Figura 8. Selección y aleatorización de los voluntarios en los grupos de intervención	43
Figura 9. Cambios sintomatológicos después de 4 y 8 semanas de intervención en cada uno de los grupos	52
Figura 10. Respuesta postprandial de Hidrogeno basal y después de 8 semanas de intervención	53
Figura 11. Eventos adversos después de 4 y 8 semanas de intervención	56

Resumen

Introducción: El EF es un trastorno funcional digestivo (TFD) que se define de acuerdo a los criterios ROMA III. El estreñimiento es uno de los TFD con que se presenta con mayor frecuencia y se estima una prevalencia a nivel mundial entre un 4-27% y un 14% de acuerdo a un meta-análisis publicado por *Remes y cols.*, en México. Debido a los beneficios que pudieran derivarse de la manipulación de la microbiota intestinal a través de la ingestión de algunos tipos de fibra, se abren perspectivas en investigación, que probablemente se traduzcan en nuevas y más concretas recomendaciones en los próximos años.

Objetivo: Evaluar los cambios en la composición de la microbiota intestinal de los voluntarios con estreñimiento funcional, por el consumo de una bebida adicionada con fructanos de *Agave tequilana* Weber variedad azul o *Psyllium plántago*.

Metodología: Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego con seguimiento de 3 meses. Se evaluaron medidas antropométricas, síntomas clínicos, calidad de vida, y cambios en la microbiota intestinal al inicio como al final del estudio. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos: Grupo 1: Rojo, Grupo 2: Verde, Grupo 3: Azul.

Resultados: Después de 8 semanas de intervención se observaron cambios estadísticamente significativos en un aumento de bifidobacterias (6.60 vs 6.77, $p=0.04$) así como en la disminución de enterobacterias (6.00 vs 4.44, $p=0.04$). Particularmente para los pacientes del grupo verde se encontró diferencia significativa en las enterobacterias (2.28 vs 3.34, $p=0.04$).

Conclusión: Con una suplementación con fibras del tipo Fructanos de Agave o *Psyllium plántago* durante 8 semanas de intervención, se pueden lograr cambios en la composición de la microbiota intestinal sin embargo el tamaño de muestra es insuficiente para poder concluir que los cambios observados pueden tener un efecto prebiótico.

1. Marco Teórico

1.1 Estreñimiento Funcional (EF)

El EF es un trastorno funcional digestivo (TFD) que se define de acuerdo a los criterios ROMA III y se caracteriza por la presencia de dos o más de los siguientes síntomas asociados al estreñimiento y en el 25% de las evacuaciones: a) dificultad para evacuar, b) presencia de evacuaciones duras, c) sensación de evacuación incompleta, d) sensación de obstrucción o bloqueo anal, e) uso de maniobras digitales para facilitar la evacuación y f) menos de tres evacuaciones por semana en los últimos 3-6 meses.^{1,2}

Con base en los criterios de ROMA, para definir el diagnóstico de EF se deben tomar en cuenta la presencia de los síntomas antes mencionados además de no cumplir con los criterios para síndrome de intestino irritable con estreñimiento (SII-E) y no presentar datos de alarma (sangrado rectal, disminución de peso involuntario, anemia ferropenia, prolapso rectal, sangre oculta en heces y ser mayor de 50 años) de acuerdo a la **Figura 1**.^{3,4}

1.1.2 Clasificación de EF

De acuerdo a la Guías de la Organización de mundial de Gastroenterología (OMG), al estreñimiento se le puede clasificar como primario, que está relacionada a trastornos de motilidad colorrectal y a una falta en la coordinación del mecanismo de la defecación (disinergia del piso pélvico) y secundaria, asociada principalmente a causas estructurales (ej: fisuras anales, proctitis postradiación, neoplasias, etc.), medicamentos (ej: anticonvulsivos, anticolinérgicos, suplementos de hierro y calcio, diuréticos, etc.) así como trastornos metabólicos (ej: diabetes mellitus, hipotiroidismo, hipercalcemia, etc.) y neurológicos (ej: esclerosis múltiple, lesiones medulares, enfermedad de Parkinson).⁴

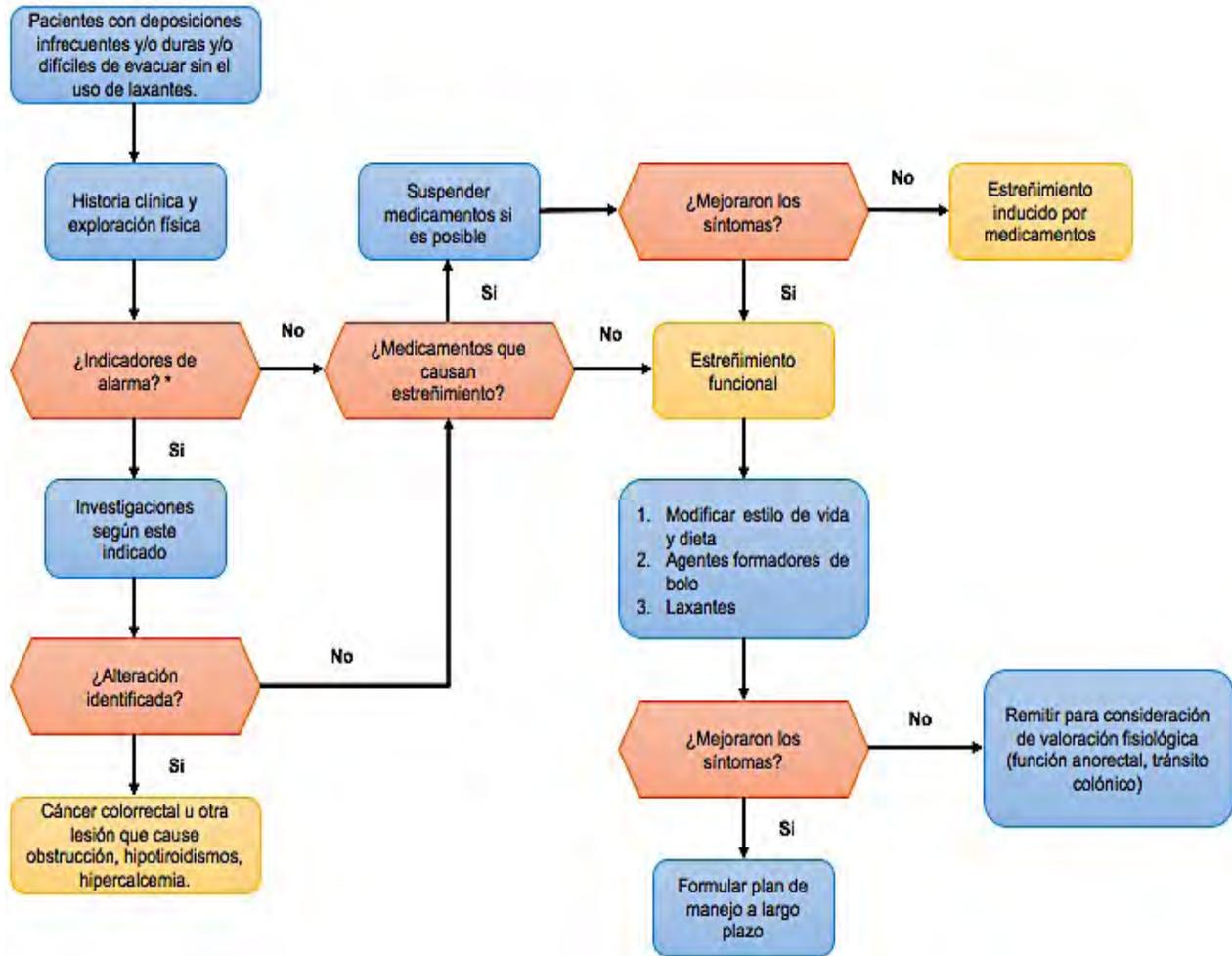


Figura 1. Algoritmo para diagnóstico de estreñimiento funcional

1.1.3 Epidemiología de EF

Existen diferencias en los factores demográficos, en el muestreo y en las definiciones utilizadas para el diagnóstico de estreñimiento y que pueden explicar en parte, la variabilidad de la prevalencia reportada del estreñimiento funcional.⁵ El estreñimiento es uno de los TFD con que se presenta con mayor frecuencia y se estima una prevalencia a nivel mundial entre un 4-27% y un 14% de acuerdo a un meta-análisis publicado por *Remes y cols.*, en México.⁶

Se reporta con mayor frecuencia en mujeres en comparación con los hombres (con una proporción de 1.78)⁷, así como un mayor reporte en niños que en adultos y con

mismo escenario en pacientes de edad avanzada comparativamente que en jóvenes.

Además de la edad y el género, otros factores de riesgo asociados al estreñimiento son: la raza, la inactividad física, nivel socio-económico bajo, uso crónico de medicamentos, bajo consumo de fibra y agua y comorbilidad psicológica (trastornos de la conducta alimentaria, depresión, etc.).¹

1.2 Tratamiento

Existen múltiples opciones terapéuticas para el manejo de estreñimiento, que incluyen modificaciones en el estilo de vida, la utilización de fibra, laxantes y tratamiento farmacológico y en casos seleccionados (inercia colónica) la cirugía. La primera opción en el manejo terapéutico para los pacientes con estreñimiento son los cambios en el estilo de vida, dentro de ellos se encuentra el tipo de dieta (aumento en el consumo de fibra), ingesta de líquidos y ejercicio.^{1,3}

1.2.1 Evaluación dietética

Dentro de las opciones terapéuticas para el estreñimiento se encuentran las modificaciones en el estilo de vida, aumento de la ingesta dietética de fibra, líquidos y actividad física. De acuerdo algunas asociaciones internacionales las recomendaciones se describen en la **Tabla 1**.⁷

Tabla 1. Recomendaciones del consumo de fibra de acuerdo a diferentes organizaciones.

Organización	Recomendaciones
OMS	27-40 g/día
FDA	25 g/ 2000 kcal /día
The Nacional Academy of Sciences Institute for Medicine	20-35 g/día
National Cancer Institutte (NIC)	20-30 g/ día
The American Dietetic Association (ADA)	20-30 g/día

El estreñimiento se ha asociado con la falta de consumo de fibra en la dieta, y se ha demostrado una correlación entre el aumento de consumo de esta con la mejoría en el aumento del bolo fecal y la frecuencia de evacuaciones.⁶

1.2.2 Fibra dietética

El interés por el estudio de la fibra dietética en humanos aparece con fuerza a partir de los trabajos de *Burkitt y cols* en 1976 quienes se interesaron por la relación que parecía existir entre el bajo consumo de fibra y el aumento progresivo de enfermedades degenerativas.^{8,9}

Las fibras dietéticas son sustancias de origen vegetal, particularmente hidratos de carbono o derivados del mismo y lignina que no son digeridas por las enzimas del tubo digestivo ya que algunas de ellas pueden ser hidrolizadas y otras fermentadas por los microorganismos residentes en el colon.^{9,10}

Numerosos trabajos muestran la importancia de la fibra dietética como un agente protector en enfermedades tales como: diabetes, cáncer de colon, enfermedades cardiovasculares, diverticulitis, hipercolesterolemia, entre otras.⁹

Debido a los beneficios que pudieran derivarse de la manipulación de la biota intestinal a través de la ingestión de algunos tipos de fibra, se abren perspectivas en investigación, que probablemente se traduzcan en nuevas y más concretas recomendaciones en los próximos años.¹⁰

1.2.2.1 Metabolismo de la fibra

La fibra dietética tiene un papel importante en el tracto gastrointestinal esto ocurre con cualquier hidrato de carbono no digerible que llega al colon, en donde se fermenta parcial o totalmente por las bacterias intestinales, para producir ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y gases como se muestra en la **Figura 2**.¹¹

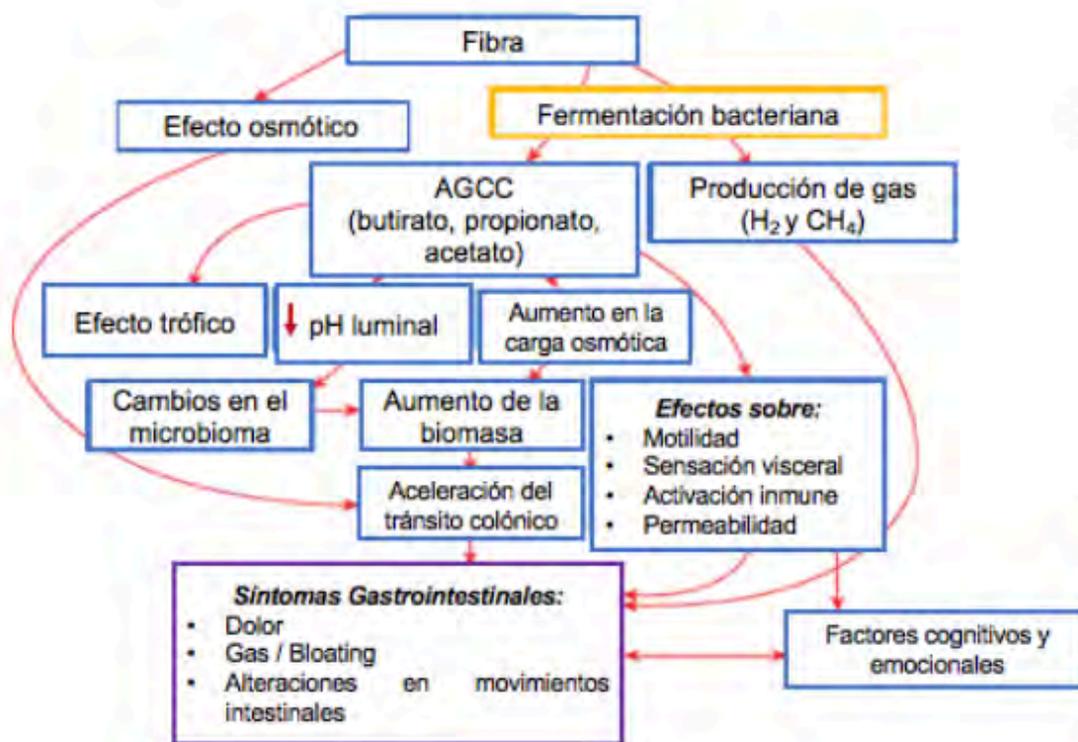


Figura 2. Metabolismo de la fibra. Fuente de *Shanti Eswaran* (2013)

Las fibras dietéticas pueden estar asociados a síntomas gastrointestinales, principalmente flatulencia, distensión y dolor abdominal y meteorismo, debido a la fermentación de la fibra por las bacterias anaeróbicas del colon. Estos efectos son atribuibles a los fructo-oligosacáridos (FOS) y a los galacto-oligosacáridos (GOS)¹⁰. Estos son altamente fermentables por la microbiota al llegar al colon, generándose diversos tipos de gases, tales como el hidrógeno y el metano de manera predominante. Por lo que, para lograr un alivio en los síntomas, se recomienda que el consumo de la fibra se realice de manera gradual para una mejor adaptación del tracto gastrointestinal¹⁰.

1.2.2.1.1 Producción de gases del metabolismo de la fibra

Dentro de los gases, el metano es detectado hasta en un 30% en sujetos sanos y se ha asociado al estreñimiento crónico y al síndrome de intestino irritable con predominio a estreñimiento. Anteriormente el metano era considerado un gas

inactivo en las flatulencias, pero en estudios recientes, lo han asociado a trastornos gastrointestinales previamente mencionados. Sin embargo, existen pocos estudios que evalúan la tolerancia de las fibras en humanos.¹²

Aproximadamente entre el 15 y 30% de la población presenta en su microbiota un tipo de bacterias anaeróbicas productoras de metano. Sin embargo de acuerdo a las áreas geográficas y a las distintas etnias se han encontrado notables diferencias de los niveles de excreción de metano: Nigeria 77%, en Sudáfrica 87% y en Noruega 34%.¹³ Por otro lado, en cuestión a la etnia en caucásicos 48%, hindús 41%, afroamericanos 45% y orientales 24%, los niveles de metano fueron positivos.¹³

La malabsorción y/o intolerancia de los hidratos de carbono es un padecimiento común que cursa con síntomas a nivel abdominal, por lo que su detección tiene una importante repercusión.¹⁴

1.2.2.2 Tipos de fibra

De acuerdo a algunas investigaciones, la fibra puede clasificarse en función de su **composición química** basada en la presencia de hidratos de carbono de cadena larga y corta, así como también de acuerdo a sus características de **solubilidad** y **fermentabilidad**. También, a su vez se pueden clasificar de acuerdo a la **longitud de su cadena** en: **corta** donde se incluyen a los oligosacáridos 1) fructo-oligosacáridos y 2) galacto-oligosacáridos (**altamente fermentables**) y de cadena **larga** como: 1) Fibras solubles-**altamente fermentables** (almidón resistente, pectina, inulina, goma guar); 2) Fibras solubles **medianamente fermentables** (ejemplos: *psyllium*/ispaghula y avena); 3) Fibra insoluble **lentamente fermentable** (ejemplo: salvado de trigo, lignina, frutas y verduras); y finalmente 4) Fibra insoluble **no fermentable** (ejemplo: celulosa, metilcelulosa, sterculia).¹¹

1.2.2.3 *Psyllium plántago*

Es un derivado de la semilla del *plántago ovata Forsskaolii* cuyas características fisicoquímicas y de solubilidad se considera como un hidrato de carbono de cadena

larga medianamente fermentable; es un tipo de mucílago que proporciona viscosidad a las heces mediante la formación de geles que se relaciona con una acción peristáltica en el intestino provocando un aumento en la motilidad intestinal. Es uno de los agentes formadores de bolo más utilizados para el control del estreñimiento. ^{15,16}

De acuerdo a la literatura, se ha reportado el uso del *Psyllium* como tratamiento para enfermedades gastrointestinales como: estreñimiento, diarrea, enfermedad inflamatoria intestinal así como enfermedades cardiovasculares y metabólicas (diabetes).¹⁶

Por otro lado las contraindicaciones para su uso son: obstrucción y sub-oclusión intestinal, dolor abdominal, náusea, hipersensibilidad, flatulencias, distensión abdominal y meteorismos graves. ¹⁷

De acuerdo a la American Gastroenterological Association Medical Position Statement on Constipation (AGA), recomienda una suplementación con *Psyllium plantago* de 15g/día en pacientes con estreñimiento funcional. ¹⁸

1.2.2.4 Agave

El *Agave tequilana* Weber variedad *azul* es una planta xerófila (que crece en zonas áridas y cálidas) de hojas color azul-verdoso, delgadas y casi planas. Es una de las plantas más importantes de México desde el punto de vista económico y tradicionalmente se cultiva como materia prima para la producción de productos destilados como es el tequila. ^{19,20}

El 25% de peso húmedo del Agave está constituido por fructanos, los cuales son una mezcla de oligo y polisacáridos compuesto por unidades de fructosa unidas por enlaces $\beta(2-1)$ y $\beta(2-6)$ y de estructura ramificada. Dicha estructura le confiere su efecto prebiótico a la vez que la clasifica como fibra soluble (**Figura 3**). ^{21,22}

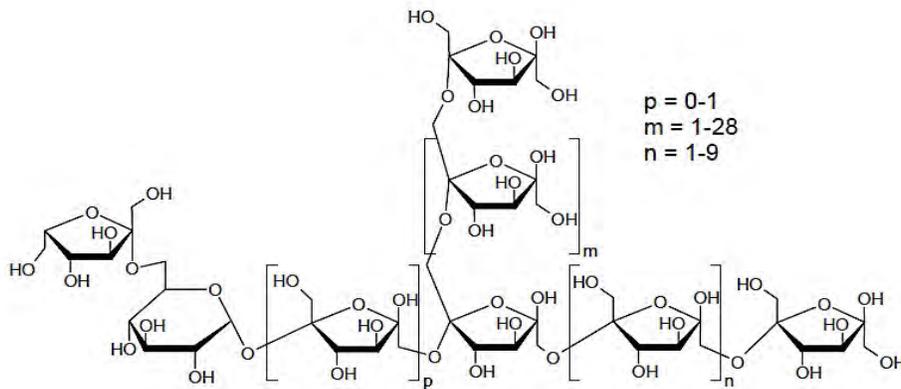


Figura 3. Estructura de los fructanos derivados del *Agave Tequilana Weber variedad azul*

De acuerdo a su estructura y enlaces fructosil, los fructanos son clasificados como inulina, levanos, entre otros. El consumo de fructanos del tipo inulina se ha asociado con una serie de beneficios para la salud, alguno de los mecanismos de acción incluye la regulación del sistema inmune, la modulación de péptidos gastrointestinales, la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y la modulación de triglicéridos. La inulina de *Agave Tequilana Weber variedad Azul* se ha asociado en estudios preliminares tanto *in vitro* como *in vivo*, con el aumento en las poblaciones de bifidobacterias y lactobacilos al ser comparados contra placebo, de igual manera existe una tendencia en presentar una mejoría en la consistencia de las evacuaciones, así como una disminución en la sensación de estreñimiento por lo que este tipo de fructanos confiere un efecto prebiótico mientras se consume

23, 24

1.3 Prebióticos

Los prebióticos fueron definidos por Gibson y Roberfroid como ingredientes alimenticios no digeribles, fermentables, de bajo peso molecular, que benefician al hospedero por estimulación selectiva del crecimiento y actividad de una especie de bacterias o un número limitado de ellas en el colon, proporcionando modificaciones físicas y bacteriológicas en la mucosa intestinal. Comparados con los probióticos, los cuales son microorganismos vivos que se introducen de manera exógena hacia el lumen intestinal, los prebióticos estimulan el crecimiento preferencial de un

número limitado de bacterias, especialmente aunque no exclusivamente de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Este efecto sobre el crecimiento de bacterias benéficas, depende de la concentración inicial de las especies probióticas nativas y del pH intraluminal.^{25,26}

Para ser considerado prebiótico, el sustrato no debe ser hidrolizado o absorbido en el estómago o el intestino delgado, debe de ser selectivo para beneficiar microorganismos como las Bifidobacterias y su fermentación debe incluir efectos benéficos (locales y/o sistémicos) al huésped.²⁷

De todos los prebióticos disponibles, los únicos respaldados por estudios para ser clasificados como ingredientes alimenticios funcionales, son los fructanos tipo inulina y fructo-oligosácaridos (FOS). La inulina es un hidrato de carbono no digerible y estructuralmente, es un polímero heterogéneo de cristales esféricos amorfos, higroscópico, con enlaces glucosídicos β (2-1) y en un enlace final con β -D-glucopiranosil o β -D-fructopiranosil (**Figura 4**), con un peso molecular promedio de 1600, de sabor y olor neutro, no cariogénico. Se utiliza para proporcionar textura a los alimentos, como sustituto de grasa y/o azúcar. Comercialmente se conoce bajo el nombre de raftilina.^{27,28}

Debido a su estructura, son fermentados en el colon por bacterias endógenas, dando lugar a sustratos metabólicos y energéticos. Por su potencial osmótico y su fermentación excesiva, algunos efectos secundarios por su consumo son la flatulencia, meteorismo, dolor o malestar abdominal y diarrea.²⁸

Sin embargo, este tipo de fructanos ha sido propuesto como moduladores de la microbiota intestinal y de la fisiología del huésped en animales y seres humanos. En un estudio genético en roedores, los fructanos de tipo inulina demostraron la disminución de peso y la acumulación de masa magra así como la tolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina.⁴⁶

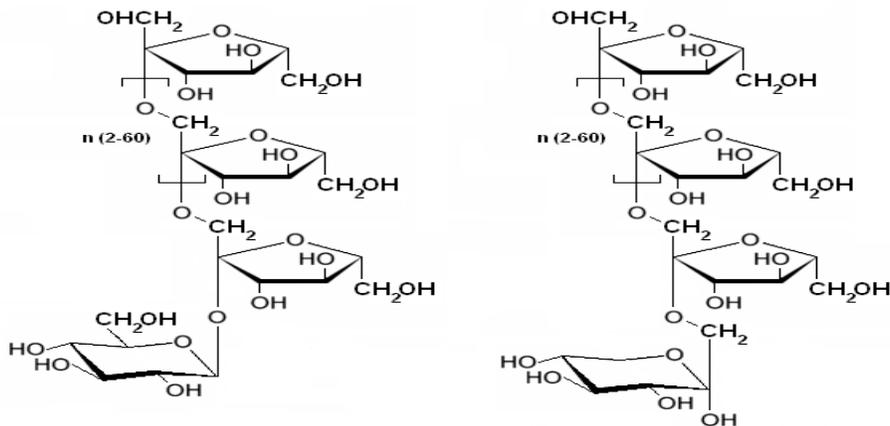


Figura 4. Inulina con enlaces con b-D-glucopiranosil y b-D-fructopiranosil

1.4 Microbiota intestinal

El término microbiota se refiere a una comunidad de microorganismos que habitan en un nicho ecológico particular del huésped (colon). El intestino es el hábitat natural en donde se encuentra una cantidad variada y dinámica de micro-organismos denominados como Bacteroidetes y Firmicutes y en menor proporción Actinobacterias, Verrucomicrobia y Proteobacterias, bacterias adaptadas a vivir en la superficie de la mucosa o lumen intestinal.^{29,30} El 99.9% de las bacterias se encuentran en el colon, en cantidades de 10^9 y 10^{11} CFU/g y con predominio de bacterias anaerobias y un grupo variado de microorganismos vivos que transitan temporalmente por el mismo las cuales ejercen funciones metabólicas y protectoras indispensables para el huésped, mientras que este le entrega nutrientes y condiciones adecuadas para su crecimiento.³⁰

1.4.1 Requerimientos nutricios de la Microbiota intestinal

La microbiota intestinal depende de un abastecimiento constante de nutrientes, así como de factores de crecimiento. Entre los nutrientes necesarios para la supervivencia y proliferación de los microorganismos están los de origen endógeno (células de la mucosa intestinal, proteína sanguínea, urea y otros componentes) y los de origen exógeno (dieta).^{31,32} Los hidratos de carbono de la dieta liberados por la digestión, son las sustancias más importantes para el crecimiento bacteriano,

entre ellos están los almidones resistentes (semillas, granos, papa cruda, plátano, pan integral, avena, etc.), los polisacáridos (celulosa, hemicelulosa, pectinas, almidosa, amilopectina, glucógeno), los oligosacáridos (lactosa, sacarosa, maltosa, inulinas, etc.) y los azúcares no absorbibles (lactulosa, lactosa y lactitol).

El ciego y el colon ascendente son sede de los procesos de fermentación de la fibra que implica la estimulación del crecimiento de microorganismos como son las *Bifidobacterias* y *Lactobacillus* que son benéficos para la salud del huésped, de igual manera este grupo de bacterias tienen actividades metabólicas complementarias que interactúan para la producción de AGCC (butirato, propionato y acetato) y gases (CH_4 , H_2 , CO_2).^{7,11}

Cada individuo presenta una combinación de especies dominantes (*Bacteroidetes*, *Bifidobacterias*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterias* y *Lactobacillos*) y subdominantes (*Enterococos* y *Enterobacterias*) sin embargo existe un equilibrio entre las poblaciones bacterianas dominantes y subdominantes; cuando este es adecuado, la microbiota intestinal actúa como una barrera que impide la multiplicación de patógenos y el desarrollo de patologías gastrointestinales.³⁴

1.4.2 Funciones de la microbiota intestinal

El metabolismo de la microbiota intestinal representa una parte importante de toda la actividad bioquímica que se desarrolla en el organismo y tiene una gran influencia en el estado nutricional y de salud del huésped. Una de las funciones metabólicas de la microbiota es la fermentación de residuos dietarios no digeribles y la estimulación de producción de moco por células del endotelio intestinal. El resultado de esta actividad metabólica compleja es la recuperación de energía metabólica y sustratos absorbibles por el hospedero, así como el abastecimiento de energía y nutrientes necesarios para el crecimiento y proliferación bacteriana.^{34,35}

Dentro de los estudios de colonización controlada, se han identificado tres funciones principales de la microbiota intestinal:³⁶

- a) Funciones metabólicas: constituyen a la recuperación de nutrientes y energía de sustratos no digeribles en forma de ácidos grasos de cadena corta (butirato, propionato y acetato), producción de vitaminas (K, B₁₂, biotina, ácido fólico y pantoténico), gases (metano, dióxido de carbono e hidrogeno), síntesis de aminoácidos a partir del amoníaco o la urea y efectos favorables sobre la absorción de calcio y hierro en el colon. Esto se debe a la diversidad de genes en la comunidad microbiana que proporciona una gran variedad de enzimas y vías bioquímicas distintas de los recursos propios del anfitrión. La fermentación de los sustratos no digeribles por las bacterias tiene lugar en ciego y colon derecho (colon ascendente).

- b) Funciones protectoras: conocido como efecto “barrera”, se debe a la capacidad de ciertas bacterias para segregar sustancias antimicrobianas (bacteriocinas) que impiden la invasión de agentes infecciosos o el sobrecrecimiento de especies con potencial patógeno.

- c) Funciones tróficas: las bacterias colónicas pueden controlar la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal sobre el desarrollo y modulación del sistema inmune.

1.4.3 Influencia de factores ambientales en la microbiota intestinal

Algunos factores externos e internos del huésped pueden influir en la composición y actividad metabólica de la microbiota intestinal. Se ve afectada por la dieta y la disponibilidad de los sustratos que se encuentran directamente relacionados con el metabolismo bacteriano así como también por una combinación de los hábitos alimenticios y por factores no dependientes del huésped.³⁷

Con la edad, ocurren además cambios en la fisiología del apartado digestivo que se vinculan, en parte a cambios en la composición y en la actividad metabólica en el ecosistema colónico. Esto se ha demostrado en estudios recientes con personas mayores, en donde las cuentas de bacterias intestinales benéficas como la

Bifidobacterias decrecen y las bacterias potencialmente dañinas como las *Clostridias* y *Enterobacterias* aumentan, condicionando una mayor incidencia de infecciones gastrointestinales (**Figura 5**).³⁸

Se ha observado que el tipo de alimentación en la primera etapa de la vida (alimentación con leche materna vs fórmula) parece condicionar el establecimiento de la microbiota, así como el uso de medicamentos de manera crónica, que puede ejercer un fuerte impacto en la microbiota intestinal.^{38,39}

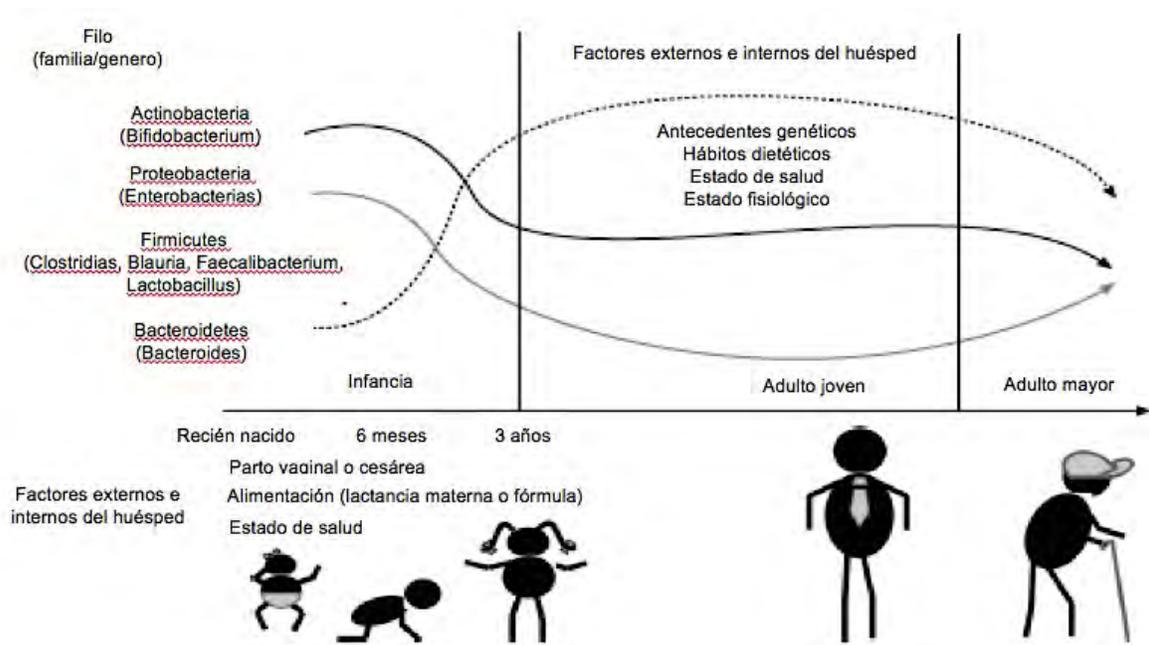


Figura 5. Evolución de la microbiota intestinal en las diferentes etapas de la vida. *Fuente:* Tojo Rafael, 2014

1.4.3 Microbiota y patologías gastrointestinales

La microbiota juega un papel importante y establecido en la homeostasis del huésped; varias enfermedades gastrointestinales están altamente asociadas con cambios o desequilibrios en la composición y disfunción de la microbiota. Dentro de los cambios se encuentran los trastornos funcionales gastrointestinales que se definen por la presencia de síntomas recurrentes o crónicos en ausencia de cualquier anomalía orgánica. Estudios clínicos han demostrado que hasta un 20%

de los trastornos funcionales gastrointestinales se deben a las alteraciones de la microbiota, sin embargo, la relevancia clínica aún no está muy clara. En la **Figura 6** se muestra el árbol filogenético de la microbiota intestinal. ^{38, 40}

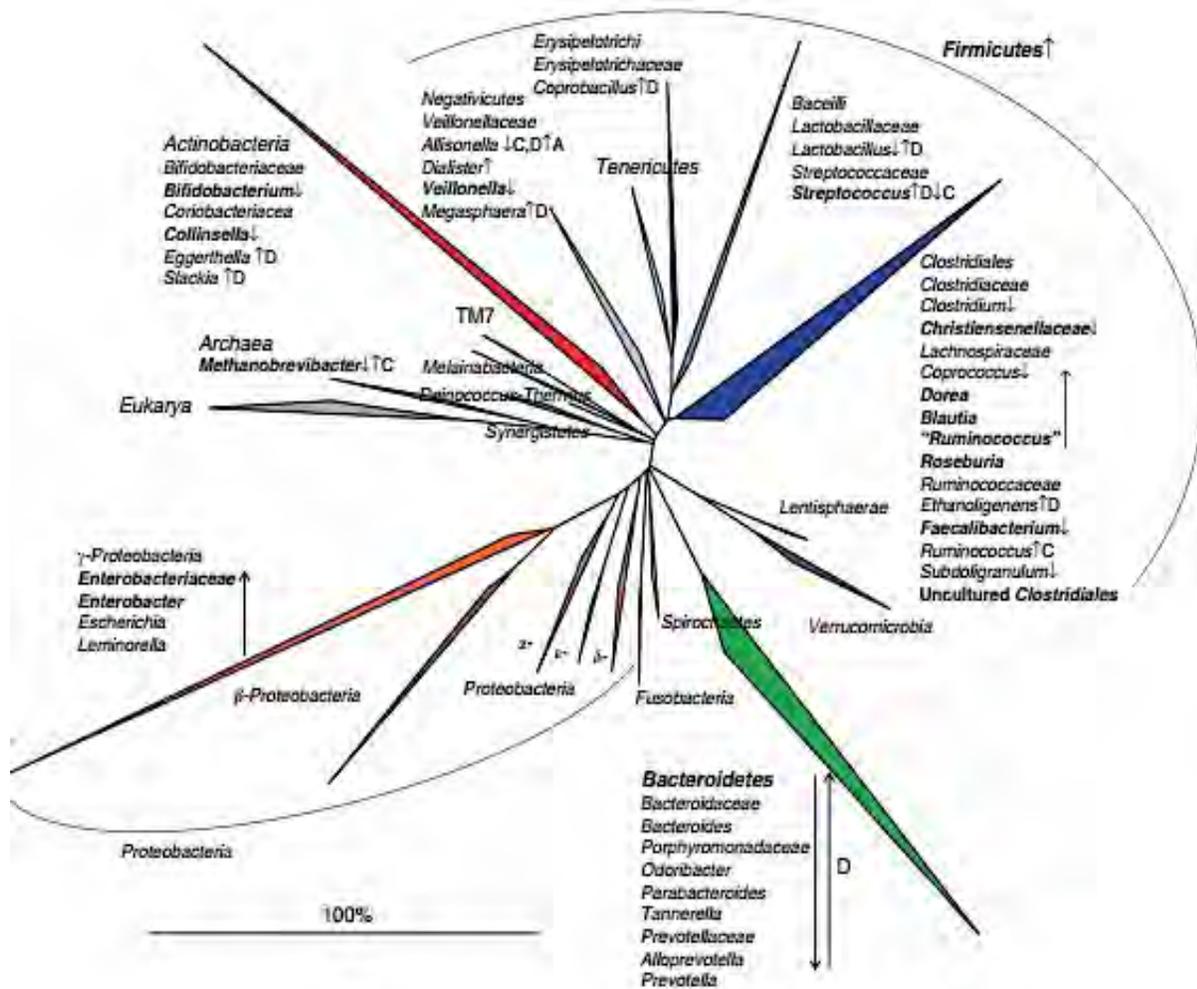


Figura 6. Árbol filogenético de la microbiota intestinal.

Fuente: Rajilic-Stojanovic M, 2015

2 Antecedentes

Existen diferentes estudios que evalúan los cambios en la composición de la microbiota en sujetos sanos adultos (Tablas 2 y 3). En una revisión sistemática de 6 estudios (Suárez y Ford, 2011)³⁷ evaluaron los efectos de la fibra versus placebo en el manejo de estreñimiento crónico en donde 4 de ellos utilizaron fibra soluble y 2 fibra insoluble. Los resultados indicaron que la fibra soluble comparada con el

placebo mejoró los síntomas globales, dolor en la defecación, consistencia de las heces y el número de evacuaciones por semana. Sin embargo los beneficios con la fibra insoluble fueron inconsistentes por lo que con base en esto, las fibras solubles pueden ser benéficas en el manejo del estreñimiento clínico. Los autores proponen que se requiere un mayor número de estudios clínicos controlados antes de evidenciar la eficacia real de cada tipo de fibra utilizada para el tratamiento del estreñimiento clínico.

Gómez y cols., (2010)²⁴ observaron mediante un estudio *in vitro* las propiedades y actividad potencial prebiótica de los fructanos de Agave, comparado con 5 tipos de fibra soluble de marca comercial: Synergy, FOS-Raftilose, Predilife, Actilight, Inulina HP y un control de Celulosa. En dicho estudio se evaluó la actividad prebiótica y la producción de ácidos grasos de cadena corta mediante la comparación de cultivos discontinuos anaeróbicos e inoculados con heces humanas. Los resultados obtenidos mostraron un incremento significativo de *bifidobacterias* y *lactobacillus* ($p < 0.05$) en los sustratos de fructanos en comparación con la celulosa.

Holscher y cols., (2015)³⁸, realizaron un estudio cruzado en 3 periodos donde se les proporcionó a 29 sujetos sanos 5 y 7,5 g de inulina de agave por 21 días con 7 días de lavado entre los periodos; los sujetos registraron su ingesta dietética diaria y colectaron muestras fecales las cuales se sometieron a análisis de fermentación y secuenciación 16s Illumina. Los resultados obtenidos indicaron que los sujetos que consumieron 7,5g de inulina de agave no reportaron efectos adversos y los sujetos que tomaron 5 y 7,5g de inulina de agave aumentaron significativamente el número de *Bifidobacterias* fecales (basal=1.7 vs final 4.9 $p < 0.01$) comparado con los controles que no consumieron inulina de agave.

En otro estudio cruzado (Ramnani y cols, 2015)²⁶, en el cual se reclutaron a 38 sujetos sanos de los cuales a 19 sujetos se les suministró 5 g de fructanos de agave (experimental) y a los 21 restantes se les proporcionó 5 g de maltodextrina (control) durante 3 semanas seguido de 2 semanas de lavado. De los resultados obtenidos se encontró que los sujetos que consumieron los fructanos de agave presentaron

un incremento en el número de *Bifidobacterias* fecales (basal 9.2 log₁₀ - final 9.6 log₁₀ ($p=0.01$)) y *Lactobacillus* (basal 7.3 log₁₀ – final 7.7 log₁₀ ($p=0.001$)) comparado con los sujetos que consumieron maltodextrina (*Bifidobacterias*: basal 9.2 log₁₀ - final 9.2 log₁₀; *Lactobacillus*: basal 7.3 log₁₀ – final 7.4 log₁₀).

Tabla 2. Cuadro de evidencia. Estudio *in vitro* que evalúa el efecto de los Fructanos de Agave

Estudio	Autor/ año	Muestra	Metodología	Resultados
<p><i>In vitro</i> evaluation of the fermentation properties and potential prebiotic activity of Agave fructans (24)</p>	<p>Gómez E, et al., 2009</p>	<p>Muestras de materia fecal de 3 voluntarios sanos Edad: 30-40 años</p>	<p>Comparación de 5 tipos de fibra soluble: Synergy 1: <ul style="list-style-type: none"> 92% inulina/oligofructosa 8% gluosa/fructosa/sucralosa FOS-raftilose: <ul style="list-style-type: none"> 95% inulina/oligofructosa 5% glucose/fructose/sucralosa Actilight: Fructooligosacaridos Inulin Hp: <ul style="list-style-type: none"> 100% inulina/oligofructuosa – 0%glucosa/fructosa/sucralosa Predilife: Fructanos de <i>Agave tequilana</i> Weber variedad <i>azul</i> (1 g) Control: Celulosa (1g) Estudio <i>in vitro</i> 15 mL de suspensión de materia fecal fermentada durante 24 horas</p>	<p>Cambios observados en el aumento de la población bacteriana durante las primeras 10 horas de cultivo, en las siguientes fibras solubles:</p> <p>Synergy 1: aumento en la cuenta de Bifidobacterias (7.81±0.26) vs (8.37±0.71) p <0.05</p> <p>FOS-raftilose: aumento en la cuenta de Bifidobacterias (7.81±0.22) vs (8.80±0.40) p <0.05</p> <p>Predilife: aumento en la cuenta de Bifidobacterias (7.79±0.25) vs (8.99±0.23) p<0.05</p> <p>Actilight: aumento en la cuenta de Bifidobacterias (7.81±0.0.02) vs (9.03±0.25) NS</p> <p>Inulin Hp: aumento en la cuenta de Bifidobacterias (7.95±0.0.02) vs (8.29±0.25) NS</p> <p>Celulosa: disminución en la cuenta de Bifidobacterias (7.90±0.15) vs (7.84±0.47) NS</p>

Tabla 3. Cuadro de evidencia. Ensayos clínicos que evalúan el efecto de Fibras tipo inulina

Estudio	Autor/año	Muestra	Intervención	Resultados
Microbiota benefits after inulin and partially hidrolized guar supplementation – a randomized clinical trials in constipation women (41)	<i>Linetzky Waitzberg D, et al., 2012</i>	60 mujeres voluntarias con estreñimiento Edad: 18-65 años	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado- placebo Intervención: suplementación con fibras, durante 3 semanas Grupo 1: inulina y gomar guar (15 g) Grupo 2: maltodextrina (15 g)	Al comparar las bacterias intestinales selectivas antes y después de la intervención se observó: Grupo 1: Disminución en el conteo de <i>Clostridium</i> después del tratamiento (4.76 ± 0.92) Grupo 2: Aumento en la conteo de <i>Clostridium</i> después del tratamiento (5.50 ± 0.91) Con diferencia estadísticamente significativa $p=0.045$ No se encontraron diferencias significativas en el conteo de <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Bacteroides</i> y <i>Escherichia coli</i>
Gastrointestinal tolerance and utilization of agave inulin by healthy adults (42)	<i>Holscher HD, et al., 2014</i>	29 voluntarios sanos	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado, cruzado. Intervención: 21 días con un periodo de lavado de 7 días Grupo1: 0 g (Control) Grupo 2: 5 g (Inulina de Agave) Grupo 3: 7,5 g (Inulina de Agave)	Síntomas clínicos Aumento significativo en los síntomas como la distensión y flatulencia en aquellos sujetos que se les administró 5 y 7,5 g de la inulina de Agave ($p < 0.05$). Los síntomas se reportaron de manera leve. Aumento en el número de deposiciones y mejoría en la consistencia de las heces de aquellos sujetos que se les administró 7, 5g ($p < 0.05$) Concentración de gas (H₂) La concentración de hidrogeno aumentó en aquellos sujetos que se les administró 5 y 7,5g de inulina de Agave en comparación con el control ($p < 0.01$)
A randomised, double- blind, cross-over study	<i>Ramnani P, et al., 2015</i>	38 voluntarios sanos	Ensayo clínico aleatorizado controlado, doble ciego, cruzado	Los sujetos a los que se les administró los fructanos de Agave, aumentaron significativamente las poblaciones de bifidobacterias.

<p>investigating the prebiotic effect of agave fructans in healthy human subjects (23)</p>		<p>Edad: > 18 años IMC 24 kg/m²</p>	<p>Intervención: 3 semanas con un periodo de lavado de 2 semanas</p> <p>Grupo 1= 19 sujetos 5 g Fructanos de <i>Agave tequilana</i> Weber variedad azul</p> <p>Grupo 2= 19 sujetos 5g Maltodextrina</p>	<p>Cambios en la población bacteriana</p> <p>Grupo 1= Fructanos: aumento en el conteo de Bifidobacterias (9.6±0.4), <i>p</i><0.01 y <i>Lactobacillus</i> (7.7±0.8), <i>p</i><0.001 después de 3 semanas de intervención.</p> <p>Grupo 2= Maltodextrina: no hubo diferencias significativas en el conteo de bacterias</p> <p>En cuanto a la presencia de síntomas no se observaron diferencias significativas en dolor abdominal, distensión y flatulencias así como en la consistencia de heces</p>
<p>Agave Inulin supplementation affects the fecal microbiota of healthy adults participating in a randomized, double blind, placebo-controlled crossover trial (43)</p>	<p><i>Holscher HD, et al., 2015</i></p>	<p>29 voluntarios sanos Edad: 20-40 años IMC >18.5 y <29.5 kg/m²</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado doble ciego cruzado</p> <p>Intervención: 21 días con un periodo de lavado de 7 días</p> <p>Grupo1: 0 g (Control) Grupo 2: 5 g (Inulina de Agave) Grupo 3: 7,5 g (Inulina de Agave)</p>	<p>Se observó un incremento en el conteo de lactobacilos y bifidobacterias después de la suplementación con la inulina de Agave en comparación con el control</p> <p>1. Cambios en la población bacteriana</p> <p>Grupo 1: 1.7 Grupo 2: 3.2 Grupo 3: 4.9 <i>p</i><0.001</p> <p>Los niveles de pH disminuyeron después de la suplementación (<i>p</i>=0.06)</p> <p>2. Cambios clínicos</p> <p>No se presentaron efectos adversos con 7,5 g</p>

3. Planteamiento del problema

La evidencia epidemiológica sugiere que existen asociaciones entre la ingesta inadecuada de fibra dietética y la obesidad, la diabetes, enfermedades coronarias, así como alteraciones gastrointestinales. El consumo de fibra inadecuado es un problema reconocido en los Estados Unidos, con una ingesta media que apenas supera el 50% de la ingesta recomendada (25-38 g/día). Por otro lado, el consumo de fibra en México se encuentra por debajo de la ingesta diaria recomendada (20-30 g/día o 15g/1000kcal) lo que ha ocasionado problemas de salud pública.

Se desconoce en pacientes con estreñimiento funcional, si los fructanos son capaces de fomentar un cambio benéfico en la microbiota intestinal así como aportar un efecto prebiótico. En pacientes sanos, se ha demostrado que estos fructanos poseen un efecto positivo sobre la población bacteriana, ácidos grasos de cadena corta, secreción de IgA y PGE₂.

Como alternativa de tratamiento en los pacientes con estreñimiento funcional (EF), se propone el uso de los fructanos de agave ya que se ha demostrado en estudios *in vitro*, el potencial prebiótico de estos fructanos con un incremento significativo en las poblaciones de bifidobacterias y lactobacilos; sin embargo se tienen escasos datos acerca del efecto de estos fructanos en humanos, por lo que resulta de interés utilizar estos fructanos provenientes del agave como una materia prima de potencial uso en nuestro país.

4. Justificación

En la actualidad se ha utilizado para el tratamiento en los pacientes con estreñimiento funcional diferentes tipos de fibra como derivados del trigo (Bran) y el *Psyllium* siendo este último el que mayor evidencia científica le respalda, ya que a una dosis de 10 g al día, durante 4 semanas, se obtuvo una respuesta positiva del 57%. Sin embargo, se ha observado que en ensayos clínicos los efectos adversos más comunes que se presentan por el consumo de estas fibras son la diarrea, el

estreñimiento y la distensión abdominal, lo que ha ocasionado la salida prematura de los pacientes, la cual oscila entre el 29% al 40%.

En México, existen diversos tipos de fibras, que varían en su composición e incluso en su mecanismo de acción. Aunque no se conoce del todo el mecanismo de acción de los fructanos de *Agave tequilana* Weber variedad *azul*, se ha encontrado que este tipo de fructanos, al ser metabolizados por la microbiota del huésped, favorecen un cambio en las características de la microbiota, a la vez que se incrementa la producción de ácidos grasos de cadena corta (butirato, propionato y acetato), lo que conlleva a cambios en el pH intraluminal e incremento de reabsorción de agua y sodio. Como consecuencia del cambio de la microbiota y del efecto osmótico, es probable que se incremente el número de evacuaciones, lo cual impacta en el tránsito intestinal.

5. Pregunta de Investigación

¿Cuál será el efecto en la composición de la microbiota intestinal (Bifidobacterias y Lactobacillus) en voluntarios con estreñimiento funcional de 18-59 años de edad, por el consumo de una bebida adicionada con 5g y 10g de fructanos de *Agave tequilana* Weber variedad *azul* comparado con una bebida adicionada con 15 g de *Psyllium plántago*, durante 2 meses?

6. Hipótesis

Los voluntarios con estreñimiento funcional de 18 a 59 años que consuman la bebida adicionada con 5 y 10 g de fructanos de *Agave tequilana* Weber variedad *azul* durante 2 meses, presentan un incremento benéfico mayor a $0.5 \log_{10}/\text{UFC}$ diferenciado en la microbiota intestinal en comparación con los voluntarios que consuman la bebida adicionada con 15 g de *Psyllium plántago*.

7. Objetivo General

- Evaluar los cambios en la composición de la microbiota intestinal de los voluntarios con estreñimiento funcional, por el consumo de una bebida adicionada con fructanos de *Agave tequilana* Weber variedad azul o *Psyllium plántago*.

7.1 Objetivos Específicos

Primarios

- Evaluar la concentración de lactobacilos, bifidobacterias y enterobacterias viables, en cultivos de materia fecal en voluntarios con estreñimiento funcional, antes y posterior al consumo de una bebida adicionada con fructanos de *Agave tequilana* Weber variedad azul o *Psyllium plántago*.
- Evaluar síntomas clínicos, dietéticos, efectos adversos y apego al tratamiento antes y después del consumo de una bebida adicionada con fructanos de *Agave tequilana* Weber variedad azul.
- Evaluar la producción de gases (H_2 y CH_4) por aire espirado antes y posterior al consumo de una bebida adicionada con fructanos de *Agave tequilana* Weber variedad azul o *Psyllium plántago*

Secundario

- Evaluar a través del cuestionario PAC-QOL, el impacto en la calidad de vida de los voluntarios con estreñimiento funcional antes consumo de una bebida adicionada con fructanos de *Agave tequilana* Weber variedad azul o *Psyllium plántago*

8. Metodología

8.1 Tipo de estudio

Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego controlado. (**Figura 7**)

El estudio fue aleatorizado con el fin de obtener grupos comparables. La secuencia de asignación fue generada por una persona ajena a las evaluaciones del estudio

el cual a través del programa estadístico EPIDAT, se asignó el tratamiento correspondiente a cada participante; ningún otro miembro que este participando en el estudio tendrá acceso ni intervención en la asignación de los mismos.

Para minimizar el efecto de confusión de la dieta, se indicó dieta libre de alimentos fermentados (yogurt, quesos madurados), así como de alimentos altos en fibra (cereales integrales, galletas, pastas, etc.).

8.2 Criterios de selección

8.2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos de edad entre 18-59 años
- Pacientes con diagnóstico de estreñimiento funcional de acuerdo a criterios ROMA III
- IMC 18.5 a 29.9
- Firma de consentimiento por escrito

8.2.2 Criterios de Exclusión

- Pacientes que participen en otro estudio
- Mujeres embarazadas
- Consumo de suplementos de fibras en los últimos 2 meses
- Consumo de laxantes
- Comorbilidades descompensadas
- Uso de enemas o maniobras digitales para lograr la evacuación
- Historia personal de cáncer activo o previo
- Cirugías abdominales (excepto apendicectomía, colecistectomía, histerectomía)
- Datos de alarma (sangrado rectal, pérdida de peso inexplicable, dolor abdominal)

- Uso de medicamentos que causen estreñimiento
- Cumplir criterios de SII

8.2.3 Criterios para la detención anticipada de la intervención

- Intolerancia al consumo indicado de las fibras o eventos adversos que afecten la salud del paciente.

8.3 Tamaño de muestra

El tamaño de muestra se calculó a partir de la fórmula para comparaciones múltiples⁴³, con una precisión del 95% (probabilidad de 0,05 de cometer un error tipo I o α) y una fuerza o poder del 90% (probabilidad de 0,10 de cometer un error tipo II o β) y con base en los datos de *Holscher y cols.*⁴⁴

$$n = \lambda/\Delta.$$

Donde:

n= tamaño de la muestra

$\lambda = 12,66$

$\Delta = 0,999$

Donde:

$$\Delta = \frac{1}{(\sqrt{\sum \sigma})^2} (\sum \sigma)$$

$\sigma_1 = -0,067$

$\sigma_2 = -0,001$

$\sigma_3 = 0,059$

$$\Delta = \frac{1}{(\sqrt{0.357})^2} (0,127) = 0,999$$

$$n = 12,66/0,999 = 12,67$$

Se tomó en cuenta un 20% de pérdidas al seguimiento, se estimó un número de 15 pacientes por grupo

$$n = (12,67) (0,20) = 2,53$$

$$n = 12,67 + 2,53 = 15,2$$

8.4 Población de estudio y mecanismo de asignación del tratamiento

Pacientes con estreñimiento funcional que asistan a la consulta externa del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” así como acompañantes de los pacientes o población general que hayan obtenido a través medios de comunicación (verbal o de difusión) la información del protocolo de investigación. En caso de aceptación, se realizó la lectura y descripción detallada del protocolo de investigación a través del consentimiento informado (**ANEXO 1**); se le pidió al paciente después de aceptar de forma voluntaria, la firma de este documento para la inclusión al estudio. Se registró la información obtenida en una hoja de recolección de datos (**ANEXO 2**) de cada uno de los pacientes.

Para aquellos pacientes que refirieron una edad igual o mayor a 50 años y alguna de las siguientes características:

- 1.- Diagnóstico de estreñimiento menor de 1 año.
- 2.- Sujetos mayores de 50 años quienes no cuenten con evaluación colonoscópica en los últimos 3 años previos a su inclusión en el estudio
- 3.- Estreñimiento crónico pero con datos de alarma (ej. Pérdida de peso inexplicable, sangrado trans-rectal reciente < 6 meses, cambios recientes en el patrón defecatorio)

Se les realizó un estudio de colonoscopia.

8.5 Lugar y tiempo del estudio

El estudio de investigación se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, en las instalaciones de la Clínica de Motilidad del departamento de Gastroenterología, Departamento de Ciencia y Tecnología de los Alimentos así como en la Unidad de Pacientes Ambulatorios (UPA) y en la unidad de banco de sangre. El periodo en el que se llevó a cabo el reclutamiento de los voluntarios fue de enero 2016- abril 2017.

8.6 Grupos de Tratamiento

Se integraron 3 grupos de tratamiento asignados de forma aleatoria en los siguientes grupos:

Grupo Rojo: pacientes que consuman la bebida adicionada con 5 g de Fructanos de Agave (Predilife ®)

Grupo Verde: pacientes que consuman la bebida adicionada con 10g de Fructanos de Agave (Predilife ®)

Grupo Azul: pacientes que consuman la bebida adicionada con 15 g de *Psyllium plántago*

Cada uno de los sujetos incluidos, fue seguido durante 2 meses (basal, intermedia y final).

8.7 Descripción de la maniobra o intervención en general

La bebida a evaluar, es un producto en polvo elaborado con 5g y 10 g de fructanos de Agave (Predilife ®) y otra de 15g con *Psyllium plántago*; cada una de ellas en 3 sabores diferentes: citrus punch, naranja y jamaica.

Su presentación y características sensoriales de color, olor y sabor fueron similares entre la bebida de fructanos de agave de 5 y 10 (Predilife ®) y la bebida de *Psyllium plántago*, para mantener las evaluaciones del estudio doblemente a ciegas y evitar todo tipo de contaminación y cointervención. Cada una de las bebidas en polvo se

entregó con una clave de identificación única por paciente y se administró en una dosis de 1 sobre al día durante 2 meses (**Figura 7**).

Para cada paciente de cada grupo, se le entregó 60 sobres del tratamiento asignado, dividido en dos partes (30 sobres por mes) además de un vaso mezclador con capacidad de 500 mL. Se les especificó que la bebida deberá de tomarse antes del primer alimento del día, y para la preparación de la bebida se les indicó lo siguiente:

1. En el vaso mezclador adicionar 300 mL de agua natural.
2. Agregar un sobre del tratamiento asignado y agitar hasta su completa disolución.
3. Beber inmediatamente

Todos los sujetos de estudio mantuvieron su dieta habitual, libre de irritantes, productos lácteos fermentados y madurados, fuentes alternas de fibra (All-Bran[®]), así como productos elaborados a base de cereales integrales.

8.8 Evaluación de los Pacientes de Estudio

Durante el periodo de estudio, los grupos fueron evaluados clínica y dietéticamente, al inicio y durante las 2 visitas del estudio (intermedia y final) de intervención.

La evaluación clínica de los pacientes de todos los grupos fue realizada en la Clínica de Motilidad del Departamento de Gastroenterología, la cual fue llevada a cabo por un médico especialista en gastroenterología quién evaluó los síntomas relacionados con el estreñimiento, consumo previo de algún suplemento de fibra o tratamiento alternativo para el estreñimiento. Al inicio y en cada visita (intermedia y final), se valoró los síntomas, el aspecto de las heces fecales de acuerdo a la Escala Bristol, tratamiento farmacológico y exploración física.

De igual forma para la evaluación dietética, por medio de un registro de alimentos de 3 días, se le solicitó a cada uno de los pacientes registrara el consumo de alimentos de dos días hábiles (de lunes a viernes) y uno en fin de semana (sábado o domingo) (**ANEXO 3**). De manera paralela, se les aplicó un recordatorio de 24 h en cada una de las visitas del estudio (5 recordatorios por participante) (**ANEXO 4**).

Todo ello con el objeto de registrar el consumo de alimentos y de fibra, incluyendo además el consumo de la bebida y la presencia o ausencia de molestias generadas por su consumo. Para el apego al tratamiento, se realizó el conteo de los sobres de la bebida.

Los datos obtenidos de los recordatorios de 24 h así como el de registro del consumo de alimentos se analizaron a través del programa *Food Processor*, en el cual se obtuvieron los valores de fibra, lípidos, hidratos de carbono, proteínas y kilocalorías consumidas por cada uno de los pacientes durante las visitas del estudio.

Finalmente, para la evaluación antropométrica, se determinó en cada uno de los sujetos, el peso, la talla, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera y media de brazo. La metodología empleada en cada una de las visitas fue la siguiente:

- A cada uno de los pacientes se le solicitó que retirara todo material que pudiera traer consigo para evitar sesgo en el peso. Posteriormente, se le pidió que se colocara en medio de la báscula calibrada (marca SECA® modelo 700, con capacidad máxima de 220 kg), con los miembros superiores a ambos lados del cuerpo, las palmas y dedos de las manos rectos y extendidos hacia abajo y postura recta con vista al frente y con el peso distribuido equitativamente en ambos pies, para registrar el peso.

- Para la talla, cada voluntario se colocó debajo del estadímetro el cual está integrado a la báscula con un rango de medición de 200 cm; para realizar la medición se le solicitó a cada paciente se colocara en medio de la báscula con los miembros superiores a ambos lados del cuerpo, las palmas y dedos de las manos rectos y extendidos hacia abajo y postura recta con vista al frente y las piernas juntas, para registrar la medición.
- Para la medición de circunferencia de cintura, cadera y media de brazo se utilizó una cinta de metal de acero flexible marca Lufkin® modelo W606PM.

Al inicio y en todas las visitas, se les solicitó a los sujetos de los tres grupos la entrega de muestra de materia fecal, para realizar el cultivo y conteo de bacterias lactobacilos, bifidobacterias y enterobacterias (UFC/g) en heces fecales (**ANEXO 5**) Así mismo se evaluó a través de un diario de evacuaciones, la evaluación de consistencia y características de las evacuaciones previo a la intervención (**ANEXO 6**).

Finalmente, a cada uno de los pacientes de los tres grupos de estudio, se le aplicó una prueba de aire espirado para la recolección de los valores de hidrógeno y metano así como la presencia de síntomas durante la prueba (**ANEXO 7**), así como el cuestionario de Calidad de Vida (PAC-QOL) y el cuestionario de actividad física (IPAQ) al inicio (visita 1) y al final de la intervención (**ANEXO 8 y 9, respectivamente**)

8.9 Técnica de la prueba de aire espirado

Se le explica al paciente que tiene que permanecer en reposo, sin hablar o haciéndolo de manera poco frecuente para evitar la alteración en la medición del aire excretado. Se le comenta que la prueba dura 3 horas.

Se le pide al paciente que contenga la respiración durante 10 segundos y posteriormente exhale en la bolsa recolectora, acción que se realiza cada 30 minutos hasta la culminación de la prueba.

Se le realizó una prueba sin el aseo dental del paciente, y posteriormente el paciente se realizó el lavado dental y se tomó una nueva prueba. Después de la prueba basal o inicia de la prueba se administra el sustrato (*Fructanos de Agave o Psyllium plántago*) y se continua con la prueba. Y cada 15 minutos se les pregunto a los sujetos si tuvieron la presencia de los siguientes síntomas:

- Dolor abdominal
- Distensión
- Movimientos intestinales
- Llenura
- Náuseas
- Eructos
- Diarrea
- Flatulencias

8.10 Cultivo y conteo de bacterias

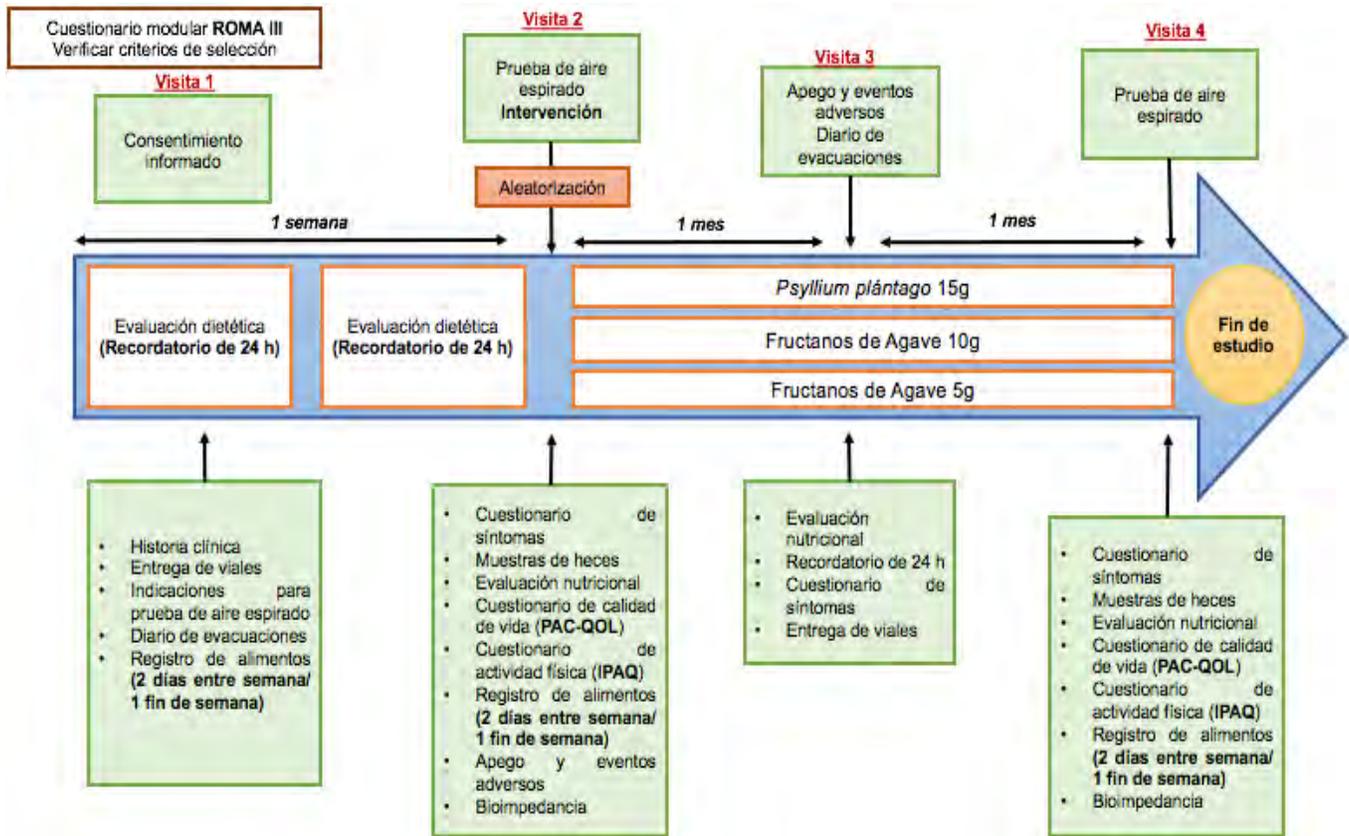
Homogeneizar las muestras fecales 1:10 con PBG (Buffer Phosphate-Gelatin) y posteriormente realizar diluciones seriadas 1:10 con agua peptonada al 0.1%. De cada dilución inocular por duplicado, 100 ul sobre la superficie de placas con agar MRS para crecimiento de *Lactobacillus* spp. y 100 ul sobre placas con agar DP (dicloxacilina-ácido propiónico) para crecimiento de *Bifidobacterium* spp. Distribuir los inóculos homogéneamente, extendiéndolos sobre la superficie de los respectivos medios con asas estériles hasta lograr la completa incorporación del inóculo al medio.

Una vez que se haya absorbido la muestra, incubar las placas en jarras con sobres generadores de anaerobiosis a 37 °C por 48 h.

Después de la incubación, contar todas las colonias desarrolladas en las placas seleccionadas (aquellas que contengan entre 25 y 250 colonias) y confirmar por microscopía.

Realizar los cálculos correspondientes para el reporte de resultados.

Figura 7. Diseño general de la intervención



9. Conceptualización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Cifra que representa el número de años que cualquier persona se espera que viva (<i>Término MeSH "Life Expectancy", 1979-1981</i>).	Referido por interrogatorio.	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Totalidad de las características de la estructura reproductiva y de las funciones que diferencian el organismo femenino con el masculino. (<i>Término Mesh "Sex"</i>).	Referido por interrogatorio.	Cualitativa dicotómica	Mujer Hombre
ANTROPOMETRICOS				
Peso	Cantidad de masa, volumen o peso de un individuo expresado en libras o kilogramos (<i>Término MeSH "Body Wight"</i>).	Mediciones antropométricas	Cuantitativa continua	Kg
Talla	Distancia desde la planta del pie hasta la coronilla con el cuerpo totalmente extendido sobre una superficie plana (<i>Término MeSH "Body Height"</i>).	Mediciones antropométricas	Cuantitativa continua	m
IMC	Indicador de la densidad corporal determinada por la relación entre peso y la altura corporal (<i>Término MeSH "Body Mass Index", 1968</i>).	Se evaluó por medio de la siguiente fórmula: Peso (Kg) / Talla (m)²	Cuantitativa continua	Kg/m²
Circunferencia media de brazo	Punto medio entre el vértice superior del acromion del omoplato hasta el olecranon del cúbito (y la cabeza del radio) (<i>Manual de antropometría del INNSZ (61)</i>)	Antropometría	Cuantitativa continua	cm
Circunferencia de cintura	Medición a nivel del abdomen y justo por encima del hueso de la cadera. La medida se toma generalmente inmediatamente después de la exhalación (<i>Término Mesh "Waist Circumference", 2009</i>).	Antropometría	Cuantitativa continua	cm
ACTIVIDAD FÍSICA				
Actividad física	El desempeño de las actividades básicas de cuidado personal, tales como vestirse, caminar o comer (<i>Término MeSH "Activities of Daily Living", 1968</i>).	Cuestionario de actividad física IPAQ	Cuantitativa	METS

MICROBIOTA				
Cambios en la composición de la microbiota intestinal	Incremento en el número de UFC/g de Lactobacilos y Bifidobacterias y disminución de bacterias patógenas. (Ramnanil P, 2015)	Amplificación por PCR Secuenciación rRNA 16S bacteriano (Berthelet et al., 1996 and Yuan et al., 2012)	Cuantitativa continua	UFC/Log
DIETÉTICOS				
Lípidos	Grasas presentes en los alimentos especialmente en productos de origen animal y en cantidades más bajas en semillas, frutos secos y aguacate (Término MeSH "Dietary Fats, 1964") .	Recordatorio de 24 hrs y análisis por <i>Food Processor</i>	Cuantitativa continua	g
Proteínas	Proteínas y aminoácidos obtenidos de los alimentos. Principal fuente de aminoácidos esenciales (Término MeSH "Dietary Protein") .	Recordatorio de 24 hrs y análisis por <i>Food Processor</i>	Cuantitativa continua	g
Hidratos de carbono (HCO)	Hidratos de carbono presentes en alimentos que contienen almidones digeribles y no digeribles, fibras dietéticas y azúcares (Término MeSH "Dietary Carbohydrate, 1964") .	Recordatorio de 24 hrs y análisis por <i>Food Processor</i>	Cuantitativa continua	g
Fibra dietética	Restos de las paredes celulares de las plantas resistentes a la digestión por enzimas digestiva (Término Mesh "Dietary Fiber, 1981(1977)")	Recordatorio de 24 hrs y análisis por <i>Food Processor</i>	Cuantitativa continua	g
Azúcar	Sacarosa presente en la dieta (Término Mesh "Dietary Sugar, 1997") .	Recordatorio de 24 hrs y análisis por <i>Food Processor</i>	Cuantitativa continua	g
Kcal	Cantidad de energía consumida durante el día (Término MeSH "Energy Intake",1997) .	Recordatorio de 24 hrs y análisis por <i>Food Processor</i>	Cuantitativa continua	kcal
COMPOSICIÓN CORPORAL				
Agua Corporal Total	Suma del agua intra y extracelular	BIA	Cuantitativa continua	%
Ángulo de Fase	Medido por la amplitud de la corriente, amplitud de la tensión y el desfase entre tensión y corriente de la impedancia	BIA	Cuantitativa continua	°
Resistencia	Determina el paso de la corriente a través de las soluciones	BIA	Cuantitativa continua	Ohm

	electrolíticas intra y extracelulares (Piccoli, 2002)			
Reactancia	Determina las propiedades dieléctricas de los tejidos, o bien por la acumulación temporal de cargas sobre las membranas celulares o sobre otros interfaces sumergidos en la solución electrolítica, estructuras que se comportan como condensadores al paso de la corriente (Piccoli, 2002)	BIA	Cuantitativa continua	Ohm
SÍNTOMAS O EFECTOS ADVERSOS				
Dolor abdominal	Sensación de malestar, angustia y agonía en la región abdominal; generalmente asociada con trastornos funcionales, lesiones de tejidos o enfermedades. (Término MeSH "Abdominal Pain", 1990)	Referido por interrogatorio	Cualitativa ordinal	1= No 2=Si
Distensión	Condición de una estructura anatómica cuando se expande más allá de sus dimensiones normales (Término MeSH, "Dilatation, Pathologic", 1976).	Referido por interrogatorio	Cualitativa ordinal	1= No 2=Si
Flatulencias	Producción o presencia de gas en el tracto gastrointestinal que puede ser expulsado a través del ano (Término MeSH "Flatulence")	Referido por interrogatorio	Cualitativa ordinal	1= No 2=Si
Tenesmo	Sensación de evacuar posterior de ir al baño (Camilleri M, 2016)	Referido por interrogatorio	Cualitativa ordinal	1= No 2=Si
Frecuencia de evacuaciones	Evacuaciones con un rango de 1 a 3 veces por día a 3 veces por semana (Villalobos B., 2012)	Referido por interrogatorio	Cualitativa ordinal	Número total de evacuaciones por semana
Consistencia de heces	Cantidad y aspecto que tienen las heces después de la evacuación (Doris Vandeputte, 2015)	Escala de Bristol (tabla visual para clasificar la forma de heces en 7 grupos) (Remes-Troche, 2011)	Cualitativa ordinal	1 = Fragmentos pequeños y duros 2 = Como salchicha pero formado de fragmentos

				<p>3 = Como salchicha pero con superficie fragmentada</p> <p>4 = Como un salchicha de superficie lisa</p> <p>5 = Fragmentada y suave (pasan fácilmente)</p> <p>6 = Pedazos con bordes mal definidos y espumosa</p> <p>7 = Acuosas (Completamente líquidas)</p>
APEGO AL TRATAMIENTO				
Apego a la toma del suplemento	Cooperación voluntaria del paciente en la toma de fármacos, medicamentos o suplementos como se le prescribe, esto incluye el tiempo, la dosis y la frecuencia (Término MeSH "Medication Adherence", 2009).	La ingesta adecuada del suplemento de fibra del 80% de los sobres ingeridos durante la intervención,	Cualitativa dicotómica	Si/No
PRODUCCIÓN DE GASES				
Hidrogeno (H ₂)	Primer elemento químico en la tabla periódica. Existe, en condiciones normales, como un gas diatómico incoloro, inodoro, insípido. (Término MeSH "Hydrogen")	Recolección del aire en bolsas selladas y análisis por Quintron	Cuantitativa continua	ppm
Metano (CH ₄)	Gas incoloro, inflamable, ligeramente soluble en agua. Es uno de los principales constituyentes del gas natural y se forma en la descomposición de la materia orgánica. (Diccionario Químico de Grant y Hackh, 5ª edición)	Recolección del aire en bolsas selladas y análisis por Quintron	Cuantitativa continua	ppm
CALIDAD DE VIDA				
Calidad de vida	De acuerdo con un sistema de valores, estándares o perspectivas que varían de persona a persona, de grupo a grupo y de lugar a lugar (Velarde E, 2012)	Cuestionario de calidad de vida PAC-QOL	Cuantitativa continua	<p>Escala de Likert en cada una de las sub escalas va de 0-4</p> <p>Malestar físico</p> <p>Preocupaciones</p> <p>Satisfacción del tratamiento</p>

10. Plan de análisis estadístico

Los datos se capturaron en una hoja de cálculo del programa Excel y se analizaron a través del programa estadístico SPSS para Mac versión 22.0.

Se realizaron pruebas de normalidad de los datos de los pacientes del estudio a través de la prueba Shapiro Wilk. Para las variables continuas los resultados se expresaron en medianas y percentiles. En el caso de variables cualitativas los datos se resumieron en frecuencia y porcentajes.

Para la comparación entre los grupos de estudio se utilizó una prueba Kruskal Wallis (variables con libre distribución) y X^2 de Pearson en caso de variables categóricas. Se realizaron pruebas de ajuste (Bonferroni) para saber la diferencia entre los grupos de estudios.

Para la comparación de los grupos después de la intervención, se obtuvieron porcentajes de cambio cuando las variables fueron continuas, y para la comparación de las variables categóricas después de la intervención se utilizó la prueba de McNemar.

Se aplicó la prueba de Friedman para la comparación inicial y final en cada uno de los grupos, para todas las mediciones obtenidas de la prueba de aire espirado.

11. Aspecto éticos

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se trata de una investigación de riesgo mínimo y fase II.

El comité de Investigación en Humanos del INCMNSZ revisó los objetivos y la condición del estudio. Dicho comité otorgó su aprobación sobre los mismos (Ref. 1107)

Los voluntarios a participar firmaron una carta de consentimiento informado antes de ingresar al estudio en donde se les explico de forma detallada el propósito, los beneficios y riesgos que podrían presentarse en el curso de la investigación, así como también se les informo de su responsabilidad de la toma del suplemento.

La decisión de participar en el estudio fue responsabilidad solamente del voluntario, así mismo como de retirarse del estudio cuando así lo deseen, su decisión no afectó de ningún modo la atención médica o nutricionales futuras.

Los datos recabados se mantendrán de manera confidencial, solo el personal autorizado del Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal del INCMNSZ podrá tener acceso a la información.

12. Resultados

Se realizaron 245 encuestas, de las cuales se excluyeron 147 pacientes por cumplir criterios para el diagnóstico de síndrome de intestino irritable y 62 por no cumplir los criterios de selección. Se incluyeron 37 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a uno de los grupos; 13 en el grupo rojo, 13 en el grupo azul y 11 en el grupo verde; 3 de los pacientes (2 del grupo azul y 1 del grupo verde) no concluyeron el estudio, por lo que finalmente participaron un total de 34 pacientes (**Figura 8**). Estos sujetos que se perdieron en el seguimiento, asistieron a la medición inicial de las variables de resultado por lo que únicamente fueron incluidos

en la descripción de las características basales de la población de estudio no así para la medición final después del periodo de intervención. (**Figura 8**).

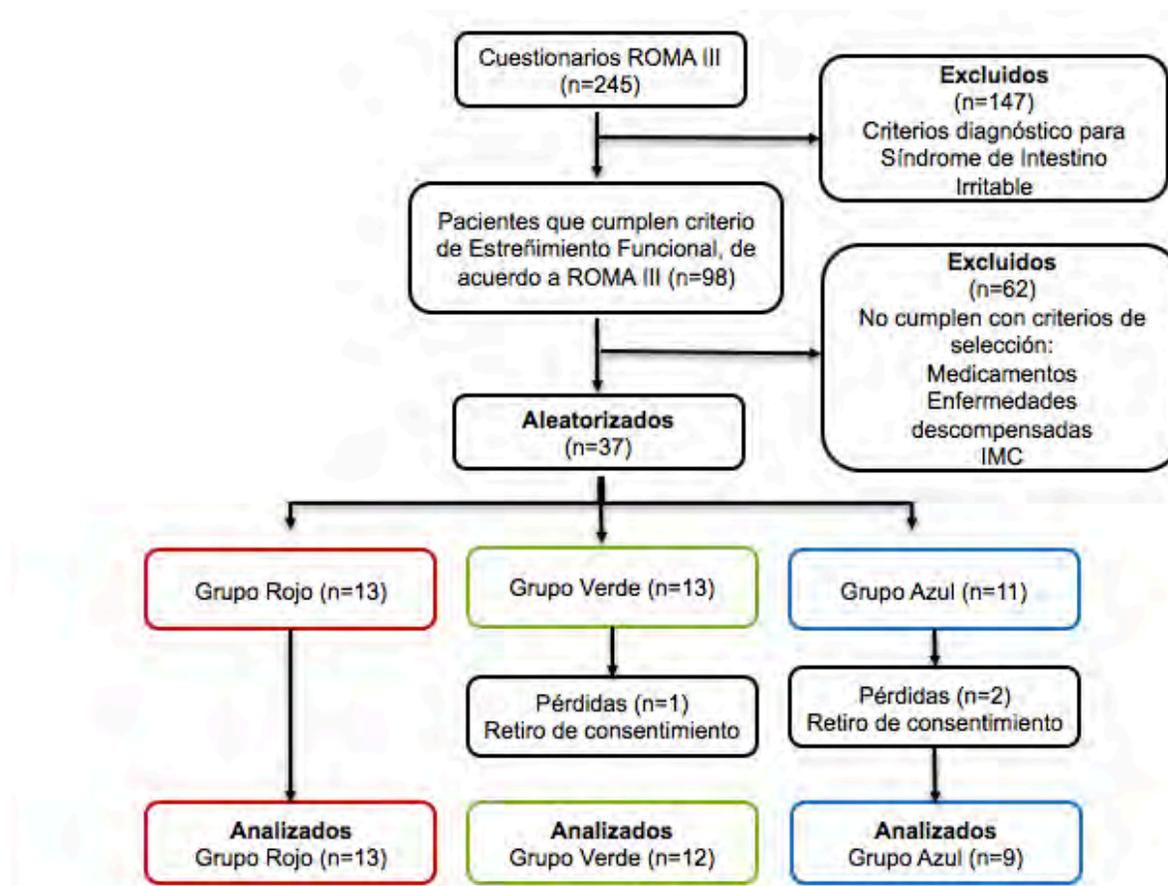


Figura 8. Selección y aleatorización de los voluntarios en los grupos de tratamiento

En las **Tablas 4** y **5** se presentan las características basales demográficas, antropométricas, dieta y composición corporal, así como los síntomas clínicos iniciales que se registraron en cada uno de los grupos.

De acuerdo a las características demográficas y antropométricas basales de la población estudiada, se observa que la mediana de edad fue de 35 (27-45) años con una proporción de mujeres mayor (81%) a la de los hombres de (19%) no presentándose diferencias significativas entre los grupos.

Se realizó la comparación con todas las características basales demográficas, antropométricas y de composición corporal de los pacientes de cada uno de los grupos, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables por lo que se consideró que existe homogeneidad entre los grupos de estudio ($p>0.05$)

Sin embargo, al comparar las variables dietéticas entre los grupos, se encontró diferencias estadísticamente significativas, observándose que los pacientes del grupo rojo presentaron un mayor consumo de energía y lípidos comparado con los pacientes del grupo verde y azul ($p=0.03$ y $p=0.05$ respectivamente). Por lo que con base en estos resultados, se realizó un ajuste en estas variables con el fin de descartar que los posibles cambios en la microbiota intestinal estén asociados a la dieta (energía y lípidos)

Por otro lado, de manera paralela se aplicó una evaluación sensorial con cada uno de los pacientes de los tres grupos, con el fin de calificar el nivel de agrado para sabor, facilidad de beber y facilidad de disolución de cada una de las bebidas adicionadas con 5 y 10 g de fructanos de Agave (Predilife®) y 15 g de *Psyllium plántago* de acuerdo a una escala análoga visual del 0-10. Los resultados obtenidos indicaron que no se encontraron diferencias significativas ni en el sabor ($p=0.29$), facilidad de beber ($p=0.36$) y facilidad de disolverse ($p=0.17$), demostrándose así que las fibras contenidas en las bebidas presentaron las mismas características sensoriales.

Tabla 4. Características basales demográficas, antropométricas, dieta y composición corporal del total de la población y por grupo de estudio

Variable	Total (n=37)	Grupo Rojo (n=13)	Grupo Verde (n=13)	Grupo Azul (n=11)	p
<u>Demográficas</u>					
Sexo (mu/%)	30 (81.1)	11 (84.6)	10 (76.9)	9 (81.8)	0.88
Edad (años)	35 (27-45)	35 (27-45)	33 (25-51.5)	28 (25-42)	0.68
<u>Antropométricos</u>					
Peso (kg)	66 (59.2-73.2)	66.8 (54-77)	64.4 (59.9-71.3)	65.2 (59.2-74)	0.92
Talla (cm)	1.6 (1.55-1.65)	1.6 (1.52-1.64)	1.61 (1.56-1.64)	1.59 (1.54-1.69)	0.81
IMC (kg/m ²)	25.6 (24.2-26.9)	25.6 (24.2-28.3)	25.6 (23.6-26.4)	25.1 (23.6-26.6)	0.75
CMB (cm)	29 (27.7-31.4)	28.6 (27.6-32.9)	29.1 (26.5-31.3)	29 (27.6-30.5)	0.97
C. Muñeca (cm)	14.7 (14-15.5)	14.2 (13.5-15.4)	14.5 (14.1-15.8)	15 (14.2-15.5)	0.51
C. Cintura (cm)	80.8 (75.1-87.3)	82 (74.7-88.2)	79.8 (70.5-88)	79.5 (75-83.5)	0.78
C. Cadera (cm)	97.4 (95.5-103)	100.3 (92.7-105.9)	96.9 (95.5-98.5)	97.5 (96.5-108)	0.59
<u>Composición corporal</u>					
Resistencia (Ohm)	600.4 (538.2-651.8)	600.4 (544.7-734.8)	615.5 (531.5-651.8)	578.5 (531.7-635)	0.87
Reactancia(Ohm)	66.4 (59.1-71.1)	63.3 (58.9-75.9)	68.1 (61-70.1)	63.9 (59.1-69.3)	0.80
Angulo de fase (°)	6.3 (5.7-6.6)	6.4 (5.7-6.6)	6.1 (5.9-6.8)	6.3 (5.7-6.4)	0.60
Masa Grasa (%)	35.6 (31.7-37.3)	35.6 (32.8-40.1)	31.8 (29.8-36.7)	35.7 (32.8-37.5)	0.37
Masa Muscular (%)	18.4 (16.4-21.4)	18 (16.2-21.3)	20.1 (17.5-22.1)	17.1 (15.9-24.1)	0.63
ACT (%)	45.4 (42.5-49.2)	45 (41.7-50)	45.7 (42.7-51.5)	45.4 (42.6-48.6)	0.73
AIC (%)	23.8 (22.4-26)	23.8 (21.2-27.1)	23.9 (22.7-29)	23.4 (21.6-25.7)	0.54
AEC (%)	21.6 (20.2-22.3)	21.2 (20-22.2)	21.6 (20.1-22.6)	22 (21-22.9)	0.50
<u>Dieta</u>					
Energía (kcal)	1694.1 (1307.5-2305.4)	1818.3 (1428-2480.2)	1764.9 (1414.3-2317.6)	1621.6 (1249.1-1646.5)	0.03
Proteínas (g)	80.2 (54.1- 102.8)	96.1 (68-106.7)	80.2 (59.7-102.8)	62.7 (43.5-100.4)	0.10
Hidratos de carbono (g)	211.7 (164.5-284.8)	271.1 (171.1-317.6)	197.9 (169.6-266.3)	181.2 (132.2-246.3)	0.23
Lípidos (g)	54.4 (43.7-85.7)	85.4 (42.2-88.4)	56.3 (46.6-95.8)	47.4 (32.4-54.4)	0.05
Fibra dietética (g)	11.1 (10-16)	11.1 (10.2-15.1)	14.6 (10.3-20.5)	10.2 (8.2-11.4)	0.15
Azúcar (g)	72.3 (42.1- 102.6)	70.8 (38.2-103)	72.3 (50.6-84.6)	87.1 (31.5-102.7)	0.78
Líquidos (mL)	515.4 (397- 719.8)	594.3 (515.4-791)	494.5 (397-903.8)	422.8 (348.8- 614.1)	0.22

Los datos son presentados en medianas (P25-P75) ó n (%). IMC= Índice de Masa Corporal, CMB=Circunferencia media de brazo, C. Muñeca= Circunferencia de muñeca, C. Cintura= Circunferencia Cintura, C. Cadera=Circunferencia Cadera, ACT= Agua corporal total, AIC= Agua intra celular, AEC= Agua extra celular. Se utilizó la prueba de Kruskal Wallis

En la **Tabla 5** se presentan los síntomas clínicos y el número de evacuaciones (basal) de cada uno de los pacientes de cada uno de los grupos estudiados. Se observa que el 67,9% de los pacientes presentó pujo excesivo, el 64,9% tenesmo, el 67,6% distensión abdominal y el 56,8% de los pacientes reportó flatulencias. En cuanto a la consistencia de las heces, el 56,8% de los pacientes la calificó dentro de la Escala de Bristol como 3. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, cumpliendo de esta manera los criterios diagnóstico ROMA III para estreñimiento funcional.

Tabla 5. Características basales de síntomas clínicos del total de la población y por grupo de estudio.

Variable	Total (n=37)	Grupo Rojo (n=13)	Grupo Verde (n=13)	Grupo Azul (n=11)	p
Síntomas clínicos					
Dolor al evacuar (n/%)	10 (27)	3 (23.1)	3 (23.1)	4 (36.4)	0.72
Pujo excesivo (n/%)	25 (67.9)	9 (69.2)	9 (69.2)	7 (63.6)	0.94
Tenesmo (n/%)	24 (64.9)	9 (69.2)	9 (62.2)	6 (54.5)	0.75
Dolor abdominal (n/%)	14 (37.8)	5 (38.5)	4 (30.8)	5 (45.5)	0.91
Distensión abdominal (n/%)	25 (67.6)	9 (69.2)	9 (62.2)	7 (63.6)	0.94
Flatulencias (n/%)	21 (56.8)	7 (53.8)	11 (84.6)	3 (27.3)	0.18
Frecuencia de evacuaciones (n)	3 (3-7)	3 (3-7)	3 (2-7)	3 (2-7)	0.86
Consistencia de evacuaciones (n/%)					
Bristol 2	14 (37.8)	4 (30.8)	5 (38.5)	5 (45.5)	
Bristol 3	21 (56.8)	9 (69.2)	7 (53.8)	5 (45.5)	0.77
Bristol 4	2 (5.4)	0 (0)	1 (7.7)	1 (9.1)	

Los resultados son presentados n (%). Se utilizó prueba exacta de Fisher

Los resultados obtenidos de la composición de la microbiota intestinal (basal) de cada uno de los grupos estudiados, se presentan en la **Tabla 6**. Se observa que no se encontraron valores estadísticamente significativos al comparar cada uno de los grupos de bacterias de los pacientes de los tres grupos indicando esto que todos los grupos se encontraron en condiciones homogéneas para el inicio del periodo de intervención. Sin embargo, al comparar estos resultados con los publicados de *Ramnani et al.*, y *Holscher et al*, se observó una diferencia en la composición de la microbiota entre los sanos vs estreñimiento en bifidobacterias y lactobacillus (**9.9 vs 6.13 y 7.3 vs 4.59** respectivamente).

Tabla 6. Características basales de la composición de la microbiota intestinal del total de la población y por grupo de estudio

Variable (UFC/g)	Grupo Rojo (n=9)	Grupo Verde (n=6)	Grupo Azul (n=8)	p
Lactobacilos	4.15 (2.43-4.83)	4.05 (3.42-5.29)	4.53 (3.60-5.43)	0.88
Bifidobacterias	6.13 (4.18-7.00)	6.25 (5.77-6.75)	6.23 (5.50-6.66)	0.93
Enterobacterias	4.59 (1.16-5.76)	2.28 (2.19-3.74)	4.93 (3.71-6.66)	0.06

Los datos son presentados en medianas (P25-P75) ó n (%). Se utilizó Kruskal Wallis

De los resultados obtenidos de la evaluación de la calidad de vida de los pacientes de los tres grupos de estudio, se encontró que en general la población presentó un puntaje de satisfacción del tratamiento de 3 lo que indica que a menor puntuación, mejor calidad de vida si se toma como referencia una puntuación máxima 4 (**Tabla 7**).

Tabla 7. Características basales de calidad de vida de acuerdo a las sub-escalas del cuestionario PAC-QOL del total de la población y por grupo de estudio

Variable	Total (n=37)	Grupo Rojo (n=13)	Grupo Verde (n=13)	Grupo Azul (n=11)	p
Calidad de vida (PAC-QOL)					
Malestar físico	1.7 (1.2-2.2)	2.2 (1.2-2.5)	1.5 (1.2-2.3)	1.5 (1-2)	0.46
Malestar social	0.6 (0.2-1)	0.75 (0.18-1.3)	0.5 (0.31-1.3)	0.6 (0.2-0.87)	0.60
Preocupaciones	1.1 (0.8-1.7)	1.3 (1.1-2)	1 (0.9-1.3)	0.9 (0.72-1.63)	0.34
Satisfacción del tratamiento	3 (2.2-3.6)	3.2 (1.7-3.9)	2.7 (2.4-3.6)	2.6 (2-3.4)	0.56

Los datos son presentados en medianas (P25-P75). Se utilizó Kruskal Wallis

Los resultados obtenidos de la comparación del antes y después de 8 semanas de intervención en los tres grupos de pacientes (**Tabla 8**), indicaron que en cuanto a las mediciones antropométricas de los pacientes en los tres grupos de estudio, todos ellos presentaron ligeros incrementos tanto en peso como IMC, CMB, C cintura y C cadera, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas. (p)

Por otro lado, en cuanto a la composición corporal, los pacientes del grupo rojo presentaron un aumento en el porcentaje de musculo (64.4% vs 65.7%, $p=0.03$) y

un porcentaje de reducción en grasa (35.6% vs 34.2%, $p=0.04$) siendo estadísticamente significativo y una tendencia significativa en el porcentaje de agua corporal total (ACT) (45.0% vs 46.2%, $p=0.06$); en cuanto a los pacientes del grupo verde, únicamente se observó significancia estadística en los valores de reactancia (68.1 vs 64.6, $p=0.05$). Y los pacientes del grupo azul no presentaron cambios en la composición corporal, no encontrándose diferencias significativas. Ninguna otra variable de la composición corporal fue estadísticamente significativa.

En relación a la dieta, únicamente se observaron diferencias significativas en los pacientes del grupo azul, encontrándose diferencias significativas en el consumo total de energía (1621.6 vs 1789.7, $p=0.01$), hidratos de carbono (181.2 vs 246, $p=0.01$) y lípidos (47.4 vs 74.3, $p=0.02$) y con una tendencia a la significancia en el consumo de fibra (10.1 vs 12.1, $p=0.06$)

Tabla 8. Comparación de las características antropométricas, bioimpedancia y dieta antes y después de 8 semanas de tratamiento por grupo de estudio.

Variable	Grupo Rojo (n=13)			Grupo Verde (n=12)			Grupo Azul (n=9)		
	Basal	Final	p	Basal	Final	p	Basal	Final	p
Antropométricos									
Peso (kg)	66.8 (54-77)	67 (53.4-72)	0.30	64.4 (59.9-71.3)	67.2 (62.6-72.4)	0.67	65.2 (59.2-74)	67.2 (59.8-76.7)	0.62
IMC (kg/m ²)	25.6 (24.2-28.3)	25.7 (24.3-28.2)	0.72	25.6(23.6-25.4)	26.1 (25.2-26.8)	0.62	25.1 (23.6-26.6)	26.1 (25.3-26.9)	0.22
CMB (cm)	28.6 (27.6-32.9)	28.7 (24-32.4)	0.05	29.1 (26.5-31.3)	29.4 (27.4-31.2)	0.09	29 (27.6-30.5)	29.6 (29.3-34.1)	0.64
C. Cintura (cm)	82 (74.7-88.2)	81.1 (71.1-86.7)	0.22	79.8 (70.5-88)	81 (77.5-90)	0.45	79.5 (75-83.5)	81.1 (78-83.3)	0.97
C. Cadera (cm)	100.3 (92.5-105.9)	98.8 (89.6-101.2)	0.11	96.5 (95.5-98.5)	98.4 (96.1-101.2)	0.48	97.5 (96.5-108)	98.8 (97-110)	0.43
Bioimpedancia									
Resistencia (Ohm)	600.4 (544.7-734.8)	616 (574.5-673.4)	0.14	615.5 (531.5-651.8)	591.9 (574.5-673.4)	0.51	578.5 (531.7-635)	591.9 (551.7-591.9)	0.68
Reactancia(Ohm)	63.3 (58.9-75.9)	64.6 (63.76.3)	0.68	68.1 (61-71.1)	64.6 (54.6-68.4)	0.05	63.9 (59.1-69.3)	64.6 (60-64.6)	0.98
Angulo de fase (°)	6.4 (5.7-6.6)	6.5 (5.7-6.7)	0.90	6.1 (5.9-6.8)	6.5 (6-6.6)	0.92	6.3 (5.7-6.4)	6 (5.7-6.3)	0.93
Masa Grasa (%)	35.6 (32.85-40.1)	34.2 (31.6-37.9)	0.04	31.8 (29.8-36.7)	33 (29.97-37.1)	0.78	35.7 (32.8-37.5)	35.3 (31.3-39.9)	0.95
M. Muscular (%)	64.4 (59.9-67.1)	65.7 (62.1-68.2)	0.03	68.2 (63.2-70.1)	67.2 (62.8-70)	0.78	64.3 (62.5-67.2)	64.7 (60-68.7)	0.95
ACT (%)	45 (41.7-49.3)	46.2 (43.8-49.1)	0.06	45.7 (42.7-51.5)	45.5 (42.9-52.2)	0.47	45.4 (42.6-48.6)	46.8 (41.9-48)	0.85
Dieta									
Energía (kcal)	1818.3 (1428-2480.2)	1982.6 (1489-2558.9)	0.11	1764.9 (1419.3-2317.6)	2027.3 (1518-2543.1)	0.38	1621.6 (1244.1-1646)	1789.7 (1325.8-3056.4)	0.01
Proteínas (g)	96.1 (68-106.7)	80 (69.7-120.7)	0.50	80.2 (59.7-102.8)	75.5 (66-89.4)	0.86	62.7 (43.5-100.4)	69.1 (54.7-134.4)	0.17
Hidratos de carbono (g)	271.1 (171.1-317.6)	243.2 (179.1-281.2)	0.46	197.9 (169.6-266.3)	243 (174.8-322.9)	0.17	181.2 (132.2-246.3)	246 (189.4-325.1)	0.01
Lípidos (g)	85.4 (42.2-88.4)	74.3 (46.2-113.1)	0.38	56.3 (46.6-95.8)	74.3 (62.6-91.3)	0.15	47.4 (32.4-54.4)	74.3 (48.9-137.1)	0.02
Fibra dietética (g)	11.1 (10.2-15.1)	9.8 (8.3-13.8)	0.60	14.6 (10.3-20.5)	13.1 (11.3-19.6)	0.81	10.2 (8.2-11.4)	12.1 (7.7-19.4)	0.06
Azúcar (g)	70.8 (38.2-103)	90 (64.1-102.9)	0.42	72.3 (50.6-84.6)	48.12 (31.6-72.5)	0.91	87.1 (31.5-102.7)	68.5 (28.2-93.5)	0.40
Líquidos (ml)	594.3 (515.4-791)	636.58 (402.9-880.6)	0.50	494.5 (397-903.8)	561.4 (357.7-779.3)	0.31	422.8 (348.8-614.1)	854.6 (429.9-983.9)	0.20

Los datos son presentados en medianas (P25-P75). Se utilizó la prueba de Wilcoxon - 2 muestras relacionadas

Por lo que respecta a los síntomas presentados por el consumo de la bebida en los pacientes de los tres grupos de intervención (**Figura 9**), se observa que en la variable de **dolor al evacuar**, se registra un 20% de mejoría en los pacientes del grupo rojo y verde, no así para el grupo de pacientes del grupo azul, presentándose diferencias significativa entre los grupos a las 4 semanas de intervención ($p=0.02$) y una tendencia significativa a las 8 semanas de tratamiento ($p=0.06$).

En cuanto al **pujo**, a las 4 semanas de intervención se observa que los pacientes del grupo azul presentaron un 30% de mejoría después de la intervención no así para los pacientes del grupo rojo y azul sin diferencias significativas; sin embargo, a las 8 semanas de la intervención, se observaron cambios estadísticamente significativos ($p=0.03$) entre los grupos.

En el síntoma de **tenesmo** no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes de los tres grupos a las 4 semanas, sin embargo a las 8 semanas, se encontró diferencia estadística en el grupo de pacientes del grupo rojo y los pacientes del grupo azul ($p<0.001$).

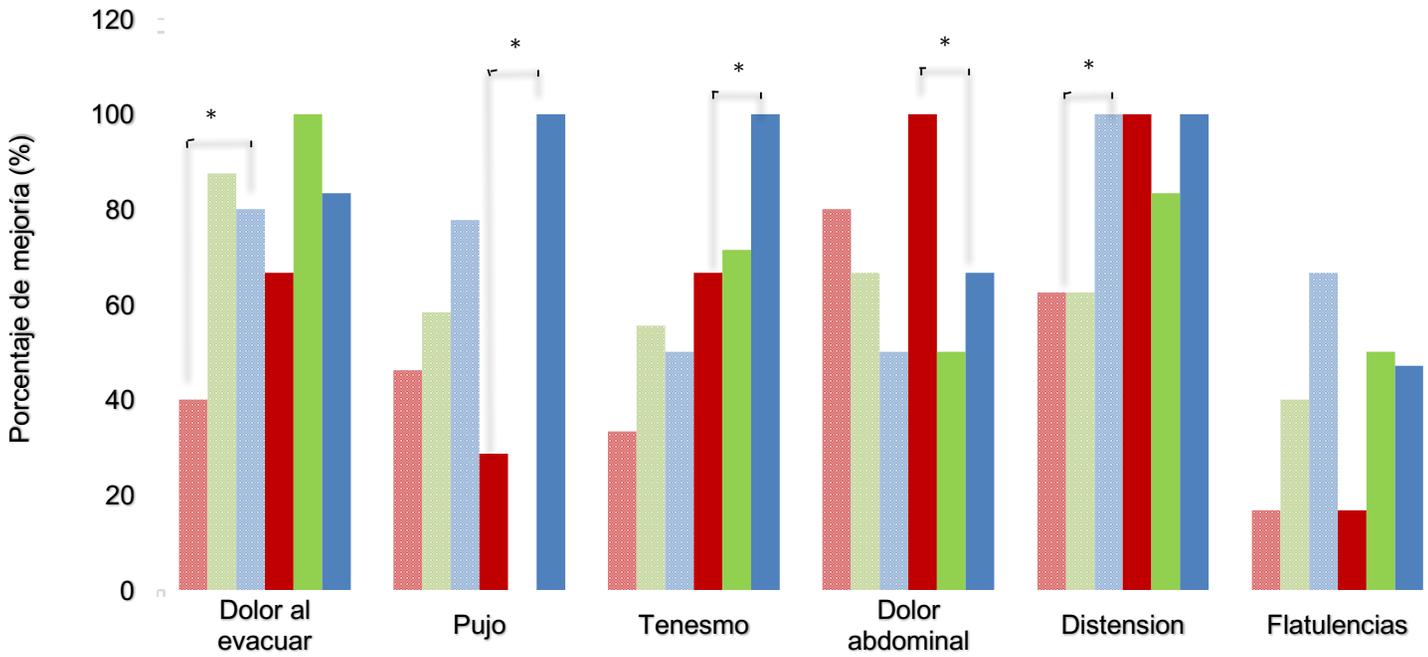
Para **dolor abdominal**, se observa que en las primeras 4 semanas de intervención en los sujetos de los tres grupos de intervención, no se encontraron diferencias estadísticas, sin embargo a las 8 semanas de intervención se observó un 20% de mejoría en los pacientes del grupo rojo y un 10% de mejoría en los pacientes del grupo azul, presentándose diferencias estadísticamente significativa ($p=0.01$).

En cuanto a la **distensión abdominal**, se observa que a las 4 semanas de intervención si se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0.03$), sin embargo a las 8 semanas no se encontraron cambios estadísticamente significativos, pero si se observa en los casos de los pacientes del grupo rojo y verde un 40% y 20% de mejoría en este síntoma no así para el grupo de pacientes del grupo azul que se mantiene igual.

En relación al síntoma de **flatulencias** no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ni a las 4 y 8 semanas de intervención, sin embargo se observa en los pacientes del grupo verde un 10% de mejoría de este síntoma.

Finalmente en cuanto al **número de evacuaciones** se observó un aumento estadísticamente significativo en cada uno de los grupos, es decir, en el grupo rojo se obtuvo una diferencia de **3** (3 - 7) vs **8** (7 - 14) deposiciones, **$p=0.01$** ; en el grupo verde de **3** (2 - 7) vs **8** (7 - 10) deposiciones, **$p=0.003$** y en el grupo azul de **3** (2 - 7) vs **7** (7 - 9) deposiciones, **$p=0.05$** . Al comparar los grupos no hubo diferencias significativas (**$p=0.79$**).

Figura 9. Porcentaje de mejoría de síntomas en los pacientes de los grupos rojo, verde y azul después de 4 y 8 semanas de intervención

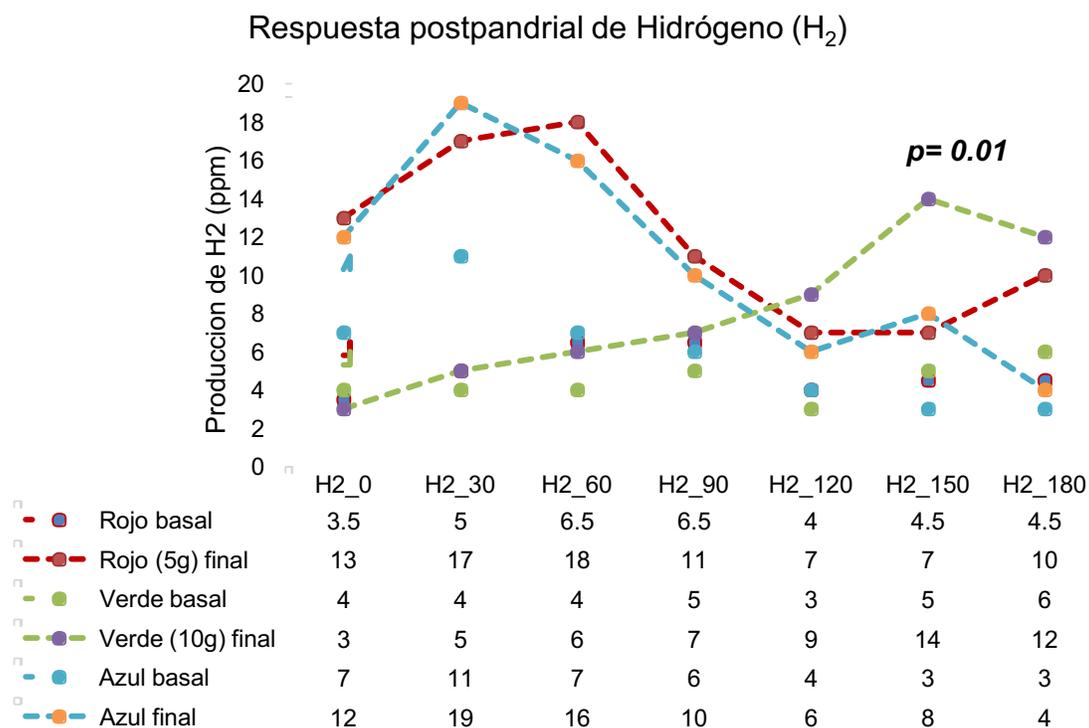


	Dolor al evacuar	Pujo	Tenesmo	Dolor abdominal	Distension	Flatulencias
Grupo Rojo 4 semanas	40	46.2	33.3	80	62.5	16.7
Grupo Verde 4 semanas	87.5	58.3	55.6	66.7	62.5	40
Grupo Azul 4 semanas	80	77.8	50	50	100	66.7
Grupo Rojo 8 semanas	66.7	28.6	66.7	100	100	16.7
Grupo Verde 8 semanas	100	0	71.4	50	83.3	50
Grupo Azul 8 semanas	83.3	100	100	66.7	100	47.1

*p<0.05

Con respecto a los resultados obtenidos de aire expirado (**Figura 10**), se observa un aumento de H₂ en los pacientes de los grupos rojo y azul después de 8 semanas de intervención, encontrándose una diferencia significativa **p=0.01** en los tres grupos de estudio. Durante la prueba se reportaron síntomas en el 73% del grupo rojo, 61.5% el grupo verde y un 45% el grupo azul sin encontrar diferencia significativa entre los grupos (**p=0.47**). Sin embargo la presencia de estos síntomas se reportaron en intensidad leve.

Figura 10. Respuesta postprandial de Hidrogeno basal y después de 8 semanas de intervención



Por lo que respecta a los cambios observados en la composición de la microbiota intestinal, se tiene que la **cuenta de lactobacilos** en los pacientes del grupo rojo se incrementó después de las 8 semanas de intervención en comparación con los pacientes del grupo verde y azul en donde se observó una disminución de las UFC/g de lactobacilos.

En cuanto a las **cuentas de bifidobacterias**, se observa que tanto los pacientes del grupo rojo como los pacientes del grupo azul, presentaron un incremento significativo después de las 8 semanas de intervención, no así para los pacientes del grupo verde en donde se presentó una disminución. Finalmente, las **cuentas de enterobacterias** se observaron disminuidas en los pacientes del grupo rojo y azul, no así para los pacientes del grupo verde.

De la comparación entre los grupos y grupos de bacterias, después de 8 semanas de intervención se observaron cambios estadísticamente significativos en un aumento de bifidobacterias (6.60 vs 6.77, **$p=0.04$**) así como en la disminución de enterobacterias (6.00 vs 4.44, **$p=0.04$**). Particularmente para los pacientes del grupo verde se encontró diferencia significativa en las enterobacterias (2.28 vs 3.34, **$p=0.04$**), (Tabla 9).

Tabla 9. Comparación en los cambios de la composición de la microbiota intestinal después de 8 semanas de intervención

Variable (UFC/g)	Grupo Rojo (n=8)			Grupo Verde (n=6)			Grupo Azul (n=5)		
	Basal	Final	p	Basal	Final	p	Basal	Final	p
Lactobacilos	4.41 (2.82-4.88)	4.91 (2.49-5.79)	0.88	4.05 (3.42-5.29)	3.89 (2.70-5.76)	0.46	4.53 (3.46-6.19)	4.47 (3.43-6.36)	0.48
Bifidobacterias	6.45 (4.49-4.94)	6.57 (6.02-7.57)	0.48	6.25 (5.77-6.75)	5.09 (5.01-5.90)	0.34	6.60 (5.68-6.83)	6.77 (5.89-7.31)	0.04
Enterobacterias	4.91 (2.49-5.79)	4.46 (3.42-5.29)	0.68	2.28 (2.19-3.74)	3.24 (3.14-3.72)	0.04	6.00 (3.02-6.61)	4.44 (2.06-4.87)	0.04

Los datos son presentados en medianas (P25-P75)

Con base en el ajuste de las variables de energía y lípidos provenientes de la dieta de los pacientes, se observó que dichas variables no aportan variación en la microbiota intestinal de los pacientes de los tres grupos por lo tanto se presume que no existe asociación en los cambios de las cuentas de *lactobacillus* y *bifidobacterias* (Tabla 10).

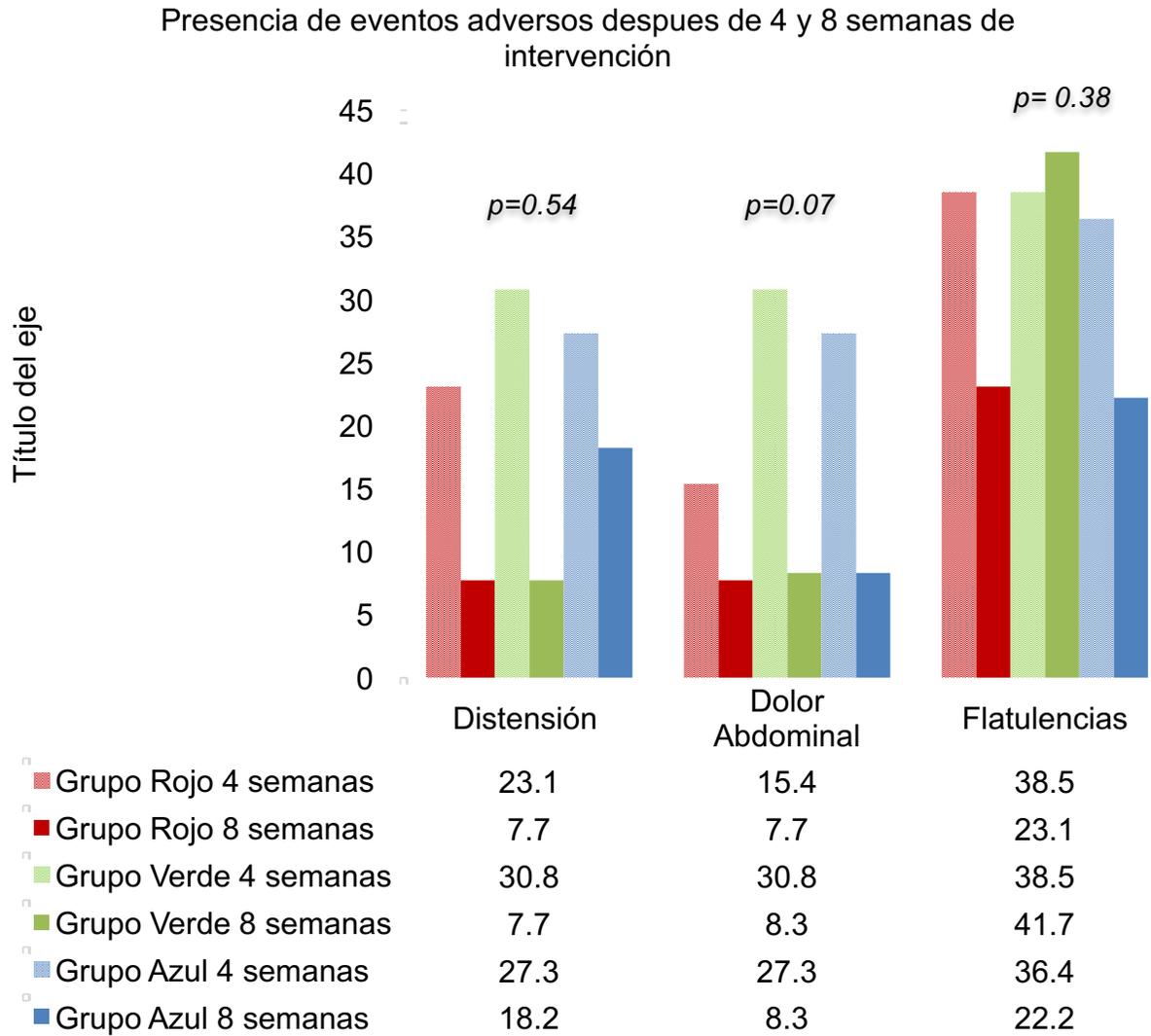
Tabla 10. Cuenta de lactobacilos, bifidobacterias y enterobacterias ajustado por energía y lípidos proveniente de la dieta de los pacientes de los tres grupos de intervención

Variable (UFC/g)	Grupo Rojo (n=9)	Grupo Verde (n=6)	Grupo Azul (n=5)	p
Lactobacilos	4.15 (2.43-4.83)	4.11 (3.45-6.27)	4.59 (4.29-5.94)	0.47
Bifidobacterias	6.13 (4.18-7.00)	6.25 (3.34-6.62)	6.23 (5.22-6.66)	0.36
Enterobacterias	4.59 (1.16-5.76)	2.94 (2.19-5.38)	6.25 (3.84-6.72)	0.54

Los datos son presentados en medianas (P25-P75). Ajustando por energía y lípidos. ANCOVA-Univariado

Finalmente, en la **Figura 11** se muestran los efectos adversos que presentan los pacientes de los tres grupos de estudio durante la intervención; se observa que para el **dolor abdominal** existe una tendencia estadística entre los grupos de estudio a las 4 y 8 semanas de intervención ($p=0.07$) detectándose de un 10 a 20% de disminución en dicho síntoma ; para las variables de **distensión y flatulencia** no se encontraron diferencias significativas entre los grupos a las 4 y 8 semanas de intervención sin embargo se observaron de igual forma de un 10 al 20% de disminución en dichos síntomas.

Figura 11. Eventos adversos después de 4 y 8 semanas de intervención



13. Discusión

Existen varios estudios que reportan que las intervenciones con fibras del tipo inulinas no digeribles que confieren beneficios a la salud intestinal del huésped estimulando selectivamente el crecimiento de un número limitado de bacterias nativas, particularmente pero no exclusivamente, de *Bifidobacterium* y/o *Lactobacillus spp* y que contribuyen a cambios en la microbiota intestinal adquiriendo estas un efecto prebiótico (salud al huésped). Dichos beneficios incluyen un aumento en la integridad y función de la barrera de la mucosa intestinal, una mayor inmunidad de la mucosa del huésped, un incremento en la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) y una reducción asociada en la interacción de la mucosa de patógenos entéricos oportunistas.⁴⁵ Sin embargo, existe poca investigación clínica sobre los efectos de los fructanos de Agave tequilana Weber variedad azul en humanos.

Este estudio mostró que las variables de composición corporal en los pacientes de estudiados presentaron cambios después de 8 semanas de intervención, con una disminución en el porcentaje de grasa y un aumento en el porcentaje de músculo y agua corporal total, esto debido a la modulación de la microbiota intestinal. Dichos resultados coinciden con un estudio realizado en 100 adolescentes sanos con normo peso a los que se les administró un prebiótico (oligofructosa, 8g/día) durante 12 meses, en donde se observó que el grupo que ingirió el prebiótico presentó un menor aumento del índice de masa corporal y de acumulación de grasa que el grupo control.⁴⁶

En relación a las manifestaciones clínicas, se observó de manera general mejorías en los tres grupos, siendo mayormente evidente a las 8 semanas de intervención para los síntomas de dolor al evacuar, pujo, tenesmo, dolor abdominal y el número de evacuaciones por semana; estos resultados hacen suponer que la intervención con este tipo de fibras mejora de manera significativa la sintomatología de estos pacientes. Estos resultados preliminares coinciden con los estudios realizados por

Ramnani et al., y *Holscher et al.* en donde reportan una mejoría en los síntomas, no encontrando diferencias significativas con la intervención de fibras.

Con respecto a la microbiota intestinal basal de los pacientes con estreñimiento funcional se observó un aumento en la cuenta de lactobacilos y bifidobacterias en el grupo rojo y en el grupo azul únicamente de bifidobacterias resultados que coinciden con los estudios realizados por *Ramnani et al.*, y *Holscher et al.*^{23,43} en voluntarios sanos, en donde observaron un aumento de estas bacterias. A pesar de las condiciones microbianas diferentes de los pacientes con estreñimiento, el cambio en la composición de la microbiota intestinal fue similar con el estudio realizado en voluntarios sanos.

El efecto adverso reportado con mayor frecuencia durante el consumo de las bebidas adicionadas con fibras fue la flatulencia, en niveles de leve a moderado para los pacientes del grupo rojo y verde. Estos hallazgos coinciden con el estudio de *Holscher HD, et al.*, en donde se reportó un aumento significativo en los síntomas de distensión y flatulencia de manera leve en aquellos sujetos sanos a los que se les administró 5 y 7,5 g de la inulina de Agave.^{42,47}

Finalmente, la prueba de hidrógeno expirado, permitió determinar la cantidad de hidrógeno formado por la biota intestinal posterior a la ingesta de las bebidas adicionadas con fibra y *Psyllium plántago* además de conocer la tolerancia a dichos productos por los pacientes con estreñimiento o una biota productora de hidrógeno. Se observó que los perfiles de fermentación de los fructanos de Agave o *Psyllium plántago* al ser evaluadas antes y después de 8 semanas de intervención presentaron diferencias significativas.

El efecto de la fibra o fructanos de agave en la microbiota intestinal tiene un impacto en el aumento de *Bifidobacterias* así como en la mejora de síntomas gastrointestinales, sin embargo, en este estudio una limitante que afecta es el

tamaño de muestra para aumentar la evidencia del beneficio que genera el consumo de este tipo de productos.

Los estudios realizados con prebióticos son limitados y solo aquellos en los que se involucra a la inulina del tipo fructanos, han generado suficientes datos para una evaluación minuciosa y considerarla como posible ingrediente funcional. Se requieren más estudios con prebióticos del tipo fructanos de agave, para aumentar las evidencias de que éste tipo de fibras resulta benéfica para los seres humanos y contar con datos sobre sus beneficios en la población mexicana.

14. Conclusión

Con una suplementación con fibras del tipo Fructanos de Agave o *Psyllium plántago* durante 8 semanas de intervención, se pueden lograr cambios en la composición de la microbiota intestinal sin embargo el tamaño de muestra es insuficiente para poder concluir que los cambios observados pueden tener un efecto prebiótico.

Se puede especular que los cambios observados en la composición de la microbiota intestinal de los pacientes con estreñimiento, se relacionan con la inducción de síntomas y perfil de gases (H₂) derivadas del proceso de fermentación.

Después de la intervención de 8 semanas se observaron cambios en los síntomas y en la composición de la microbiota con la dosis mínima (5 g de Fructanos de Agave) en los pacientes con estreñimiento funcional.

15. Bibliografía

1. Remes-Troche JM, Tamayo de la Cuesta JL, Raña Garibay R, et al. Guías de diagnóstico y tratamiento del estreñimiento en México. A) Epidemiología (meta-análisis de la prevalencia), fisiopatología y clasificación. *Rev Gastroenterol Mex.* 2011;2(76):126-132.
2. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006;130:1480-91.
3. Robin CS, W Grant T. Transtornos intestinales. *Rev Gastroenterol Mex.* 2010; 4(75):484-495.
4. Greger L, Hamid S, Malfertheiner P, et al. Constipation: a global perspective. *World Gastroenterology Organization Global Guidelines.* 2010 [consultado 2015 noviembre]. Disponible en:.
5. Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG, et al. An epidemiology survey of constipation in Canada: Definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3130-7.
6. López-Colombo A, Morgan D, Bravo-González D, et al. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in México. A population-based study. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;ID 606174.
7. Olagnero F, Abad A, Bendersky S, et al. Alimentos funcionales: fibras, prebióticos, probióticos y simbióticos. *DIAETA.* 2007;25(121): 20-30
8. Burkitt DP, Walker ARP, Painter NS. Dietary fiber and diseases. *JAMA.* 1974;229: 1068-1074
9. García Ochoa OE, Benito Infante R, Rivera CJ. Hacia una definición de fibra alimentaria. *Anales Venezolanos de Nutrición.* 2008; 21(1): 25-30
10. Escudero Álvarez A y González Sánchez P. La fibra dietética. *Nutrición Hospitalaria.* 2006; 21 (Supl. 2) 61-72
11. Eswaran S, Muir J, Chey WD. Fiber and Functional Gastrointestinal Disorders. 2013;108:718-727
12. Triantafyllou K, Chang C, Pimentel M. Methanogens, methane and

- gastrointestinal motility. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20(1):31-40.
13. de Lazy Costello BP, Ledochowski M, Ractcliffe NM. The importance of methane breath testing. A Review. *J Breath Res.* 2013;7(29): 024001
 14. Montalto M, Gallo A, Ojetti V, Gasbarrini A. Fructose, trehalose and sorbitol malabsorption. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17(Suppl 2): 26-29
 15. Pucciani F, Raggioli M, Ringress MN. Usefulness of psyllium in rehabilitation of obstructed defecation. *Tech Coloproctol.* 2011;15:377-383
 16. Singh B. Psyllium as therapeutic and drug delivery agent. *Internacional Journal of Pharmaceutics.* 2007;334:1-17
 17. Xing JH, Soffer EE. Adverse effects of laxatives. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1201-9
 18. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on Constipation. *GASTROENTEROLOGY.* 2013;144:211-217
 19. Mellado-Mujica y López M. Fructan Metabolism in A. tequilana Weber Blue Variety along Its Developmental Cycle in the Field. *J Agric Food Chem.* 2012;60:11704-11713
 20. Bautista-Justo M, García-Oropeza L, Barboza-Corona JE, Parra-Negrete LA. El *Agave tequilana* Weber y la producción de Tequila. *Acta Universitaria.* 2001; 11(002): 26-34.
 21. López M, Mancilla-Margalli NA, Mendoza-Díaz G. Molecular Structures of Fructans from *Agave tequilana* Weber var. azul. *J Agric Food Chem.* 2003; 51: 7835-7840.
 22. Praznik, W.; Löppert, R, et al. Structure of fructo-oligosaccharides from leaves and stem of *Agave tequilana* Weber, var. azul. *Carbohydr. Res.* 2013; 15: 64–73.
 23. Ramnanil P, Costabile A, Bustillo A. G. R, et al., A randomized, double-blind, cross-over study investigating the prebiotic effect of agave fructans in healthy human subjects. Research Article. *JNS.* 2014; 4(10): 1-10

24. Gomez, E.; Tuohy, K.M.; Gibson, G.R.; Klinder, A.; Costabile, A. In vitro evaluation of the fermentation properties and potential prebiotic activity of Agave fructans. *J. Appl. Microbiol.* 2010, 108, 2114–2121.
25. Gibson GR, Wang X. Regulatory effects of bifidobacterias on the growth of other colonic bacteria. *J ApplBacteriol.* 1994; 77: 412-420
26. Collins MD, Gibson GR. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. 1999;69(suppl):1052S–7S
27. Broussard EK, Surawicz CM. Probiotics and prebiotics in clinical practice. *NutrClin Care* 2004; 7(3): 104-113. - Quera PR, Quigley E, Madrid SAM. El rol de los prebióticos, probióticos y simbióticos en gastroenterología. *Gastroent Latino Am.* 2005; 16(3): 218-228
28. Quera PR, Quigley E, Madrid SAM. El rol de los prebióticos, probióticos y simbióticos en gastroenterología. *Gastroent Latino Am.* 2005; 16(3): 218-228.
29. Guarner F. Enteric flora in health and disease. *Digestion* 2006: 73(Suppl 1); 5-12.
30. Chang C y Lin H. Dysbiosis in gastrointestinal disorders. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2016; 30: 3-15
31. Morgan XC, Segata N and Huttenhower . Biodiversity and Functional Genomics in the Human Microbiome. *Trend Genet.* 2013; 29(1): 51-58
32. Chierici R, Fanaro S, Saccomandi D, Vigi V. Advances in the modulation of the microbial ecology of the gut in early infancy. *Acta Paediatr.* 2003; 441 (Suppl): 56-63.
33. Kelly D, Mulder IE. Microbiome and immunological interactions. *Nutrition reviews.* 2012 Aug;1(70):18-30
34. Conlon MA y Bird A. The impact of Diet and Lifestyle on Gut Microbiota and Human Health. *Nutrients.* 2014; 7: 17-44
35. Kelly D, Mulder IE. Microbiome and immunological interactions. *Nutrition reviews.* 2012 Aug;1(70):18-30
36. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003; 361:512-519.

37. Gaskins AJ, Mumford SL, Zhang C, Wactawski-Wende J, Hovey KM, Whitcomb BW, et al. Effect of daily fiber intake on reproductive function: the BioCycle Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009; 90(4):1061–9.
38. Tojo R, Suárez A, Clemente MG, et al. Intestinal Microbiota in health and disease: Role of bifidobacteria
39. Yatsunenkov T, Rey F, Manary MS, et al., Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012; 486:223-228
40. Rajilic-Stojanovic M, Jonkers DM, Salonen A, et al. Intestinal Microbiota And Diet in IBS: Cause, Consequences, or Epiphenomena?. *Nature*. 2015; 110: 278-287
41. Waitzberg DL, Pereira Alves CC, Logullo , et al. Microbiota benefits after inulin and partially hydrolyzed guar gum supplementation – a randomized clinical trial constipated women. *Nutr Hosp*. 2012; 27 (1): 123-129
42. Holscher HD, Doligale JL, Bauer LL. Gastrointestinal tolerance and utilization of agave inulin by healthy adults. *Food and Function*. 2014; 6:1142-1149
43. Holscher HD, Bauer LL, Gourineni V. Agave Inulin supplementation affects the fecal microbiota of healthy adults participating in a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *The Journal of Nutrition*. 2015; doi:10.3945/jn.115.217331
44. Chow S, Shao J y Wang H. Compare Means, One Sample Desing. En: *Sample Size Calculation in Clinical Research*. 2da. Edicion. Chow S, Shao J, y Wang. Estados Unidos. Editorial Chapman & Hall/CRC, pp:49-52
45. Simpson HL. Y Campbell BJ. Review article: dietary fibre-microbiota interactions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:158-179
46. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, et al., Effect of prebiotic supplementation and calcium on body mass index. *J Pediatric*. 2007; 151 (3):293-298

47. A. L. Bonnema, L. W. Kolberg, W. Thomas and J. L. Slavin, Gastrointestinal tolerance of chicory inulin products, *J. Am. Diet. Assoc.*, 2010, 110(6), 865–868.

16. ANEXOS

Anexo 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

“Estudio prospectivo, aleatorizado y controlado para la evaluación de la eficacia de un suplemento de fructanos derivados de la fibra de Agave Tequilana Weber variedad azul vs *Psyllium Plantago* en pacientes con estreñimiento funcional”

Investigador principal: Dr. Enrique Coss - Adame

Dirección del investigador: Avenida Vasco de Quiroga No. 15 sección XVI Del. Tlalpan, C.P. 14080, México D.F.

Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias): (52) 54870900 ext. 2711

Investigadores participantes: M en C María Lorena Cassis Nosthas, Dra. Alicia Sofía Villar Chávez, MPSS David Antonio Polanco Fierro, MPSS Irina Melinee Tapia Gámez, LN Emmanuel Martínez Hernández, LN María Fernanda García Cedillo, LN Melissa Kenneth Bautista Delgado

Nombre del patrocinador del estudio: INCMNSZ

Dirección del patrocinador: Avenida Vasco de Quiroga No. 15 sección XVI Del. Tlalpan, C.P. 14080, México D.F.

Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: Versión 02, 05 de Octubre de 2015

Fecha de preparación: Junio 2013

INTRODUCCIÓN:

El estreñimiento es uno de los trastornos gastrointestinales más frecuentes en gastroenterología, que afecta alrededor del 20% de la población, siendo más frecuente en el género femenino. El estreñimiento puede ser primario cuando se han excluido causas asociadas al estreñimiento como fármacos, lesión espinal, etc., o secundaria cuando se han diagnosticado estos factores con inicio o empeoramiento del estreñimiento después de los 50 años.

Dentro del abordaje diagnóstico y terapéutico, se requiere primeramente un cambio en los estilos de vida (incremento en la actividad física y aumento en el consumo de fibra). En la actualidad se han utilizado diversos tipos de fibra como el *Psyllium*, los derivados del Bran y fibra de ciruela, los cuales han mostrado mejoría en el estreñimiento.

Estudios preliminares, han demostrado que la fibra de agave incrementa el número de evacuaciones y cambios benéficos en la microbiota intestinal de los pacientes, a la vez que incrementa la producción de ácidos grasos de cadena corta, que conlleva a cambios en el pH intraluminal e incremento en la reabsorción de agua y sodio, impactando en el tránsito intestinal.

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado

Sr.

(a)

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán lo invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo: Evaluar el impacto de dos suplementos a base de fibra en pacientes con estreñimiento funcional.

La duración del estudio es: 3 meses y 2 semanas aproximadamente.

El número aproximado de participantes será: 157 pacientes.

Usted ha sido invitado al estudio debido a que cumple con alguna de las siguientes características asociadas al estreñimiento:

- Esfuerzo para defecar.
- Materias fecales grumosas o duras.
- Sensación de evacuación incompleta.
- Sensación de bloqueo u obstrucción ano-rectal.
- Recurre a maniobras manuales o digitales para facilitar la defecación.
- Menos de tres evacuaciones por semana.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Su participación en el estudio consiste en:

- 1- Una primera cita ajustada a su disponibilidad de tiempo, donde se explicará detalladamente el objetivo del estudio, se aplicará un cuestionario para valorar el cumplimiento de los criterios de estreñimiento funcional, se le realizará una historia clínica con el objetivo de conocer antecedentes personales como complementos para descartar causas secundarias que afecten el estudio. De cumplir con los criterios señalados se le invitará a la firma del consentimiento informado. Será evaluado por el servicio de Nutriología y se le dará información acerca de ciertos alimentos que no podrá comer durante todo el estudio.
- 2- Una semana posterior acudirá a una segunda visita en la cual se le hará una evaluación de su estreñimiento, así mismo se evaluará la dieta mediante un cuestionario de frecuencia de consumo por el servicio de Nutriología. De manera aleatoria se le asignará el uso de una cápsula que tiene la capacidad de evaluar su tránsito intestinal.
- 3- En la segunda semana del estudio, acudirá a una tercera cita para realizarse estudios de sangre y heces así como una evaluación por el servicio de Nutriología y de forma al azar se le asignará un suplemento de fibra. La duración del consumo de dicho suplemento será de 2 meses.
- 4- La cuarta cita será un mes posterior al inicio del suplemento con fibra para la evaluación de apego al suplemento síntomas y efectos adversos. Se realizará valoración por servicio de Nutriología. Al igual si fue asignado para el uso de la capsula en esta visita se le volverá a proporcionar esta cápsula para observar los cambios en su transito intestinal despues del consumo de la fibra.
- 5- En la quinta cita, será dos meses posterior al suplemento para valoración de síntomas y efectos adversos. Terminará el tratamiento activo con el suplemento y se realizará estudios de sangre y análisis de heces.
- 6- Su sexta y última cita, se realizará un mes posterior a finalizar suplemento y se valorará síntomas y efectos adversos y se realizará estudios de sangre y análisis de heces. Se dará por finalizado el estudio

RIESGOS E INCONVENIENTES

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, señala que la obtención de muestras biológicas representa un riesgo mínimo dentro de la investigación. Los riesgos de la toma de muestra sanguínea son: posibilidad de sangrado ligero o moretón en el sitio

de la punción, mareo o sensación de desmayo y raramente puede producirse punción arterial. El personal que extraerá la muestra sanguínea está entrenado para ello, lo que minimizará los riesgos de complicaciones.

De existir indicación para la realización de colonoscopia, esta se llevará a cabo si usted tiene más de 50 años y no se ha realizado una inspección al colon, o si ha presentado hemorragia o pérdida de peso no intencional. La colonoscopia es un estudio invasivo con la cual se visualiza el colon en su interior con la intención de buscar lesiones orgánicas que pueden coexistir en pacientes con estreñimiento. Esta presenta riesgos, tales como dolor abdominal (posterior al estudio, como resultado de inflar el colon con aire para su correcta visualización), sangrado del interior de colon, perforación debido a la manipulación que incluso pueda llevar a la hospitalización y realización de una cirugía abierta con sus complicaciones potenciales. Estas complicaciones ocurren rara vez en un porcentaje menor al 1% y sería realizado por personal experto en dicho procedimiento lo cual minimizará las complicaciones.

Los efectos adversos del uso de fibra, consisten principalmente en distensión abdominal, borgorismos, náusea, saciedad temprana, y producción de gases, los cuales serán evaluados en cada visita durante el estudio. Estudios preliminares han demostrado que con el uso de diversas fibras, los síntomas anteriormente mencionados, disminuyen con el uso continuo de la fibra y tienden a desaparecer tras 1-2 semanas del uso del suplemento de fibra.

Durante su participación, se evaluará su consumo de fibra a través de la dieta, con el objeto de homogeneizar las características de todos los participantes. Durante el estudio, no podrá consumir otro tipo de suplemento de fibra que no sea el que se le proporcionará, así como productos lácteos que contengan probióticos y quesos madurados, Durante el estudio usted contará con la asesoría de un nutriólogo quién le proporcionará información del tipo de alimentos y productos lácteos que están permitidos durante el estudio.

El uso de laxantes podrá llevarse a cabo bajo la prescripción del equipo de investigadores bajo un esquema controlado y únicamente como tratamiento de rescate al no presentar evacuaciones por más de 2 días, el medicamento de rescate será bisacodilo y no será proporcionado por parte de los investigadores del estudio y tendrá que ser comprado por cada paciente en caso de que sea necesario.

El uso de la cápsula será expulsada con el transcurso de los días

Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por tanto, en la recolección de datos clínicos usted no enfrenta riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida mediante la codificación de las muestras y de su información.

BENEFICIOS POTENCIALES

Este estudio está diseñado para beneficiarle directamente, valorando el impacto sobre su estreñimiento, síntomas, calidad de vida y análisis de la microbiota intestinal.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

No tendrá ningún costo ni remuneración alguna por su participación en el estudio. El costo de los procedimientos realizados (cuestionarios, muestra de sangre y de heces) así como la entrega de los suplementos con fibra, serán absorbidos por el patrocinador del estudio Bustar Alimentos S.A. de C.V. De requerir la realización de estudios invasivos como colonoscopia, el costo de esta será

absorbido por el patrocinador del estudio (Bustar Alimentos S.A. de C.V). El investigador no podrá cubrir los gastos de su transportación al Instituto.

COMPENSACIÓN

Si sufre lesiones como resultado de su participación en este estudio, el grupo de investigación le proporcionará el tratamiento inmediato y se referirá, en caso de ameritarlo, al médico especialista que requiera.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:

Su participación es VOLUNTARIA, y usted puede elegir no participar en el estudio.

Si usted decide no participar en este estudio, esto no influirá en su atención médica en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se le ofrecerá utilizar tratamiento a base de fibra y laxantes convencionales (como Senósidos A y B) según sea el caso y dando seguimiento posteriormente en la consulta externa de gastroenterología.

POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:

El patrocinador, al terminar el estudio, tiene la patente y la posibilidad de producir y comercializar la fibra. Los investigadores, no recibirán regalías, sueldo u otras compensaciones económicas por su participación en el estudio.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Una vez que concluya el periodo de la investigación, Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio al Dr. Enrique Coss Adame. La investigación es un proceso largo y complejo y la obtención de los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho.

Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ). Se le informará a tiempo si nueva información es obtenida que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador o el patrocinador del estudio pueden excluirlo del estudio si no acude a su cita y el estudio puede ser terminado en forma prematura si el comité de ética institucional ó el investigador principal lo deciden.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificará con un número aleatorio para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas

así como su información médica y/o genética puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que no estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto. Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 1 año en un banco de sueros del departamento de gastroenterología.

La codificación que identifica su muestra, estará solo disponible a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Este código es un número de identificación que no incluye datos personales, y serán guardados en un archivero con llave. Solo los investigadores tendrán acceso. Existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley. Será mantenida asignando códigos a su información. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere suplemento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Monitores o auditores del estudio podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre.

La Comisión de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición aprobó la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con la Comisión de ética que supervisa este estudio para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice re-contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita, su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con:

- Dr. Enrique Coss-Adame en el Departamento de Gastroenterología del INCMNSZ (teléfono: 54870900 ext. 2709, 2711).
- M.C. María Lorena Cassis Nosthas en el Departamento de Ciencia y Tecnología de los Alimentos (telefono: 54870090 ext. 2811).
- Dra. Marcela Cristina Ruiz López en el Departamento de Gastroenterología del INCMNSZ (teléfono: 54870900 ext. 2709, 2711).

- Dr. David Antonio Polanco Fierro en el Departamento de Gastroenterología del INCMNSZ (teléfono: 54870900 ext. 2709, 2711).
- L.N. Emmanuel Martínez Hernández en el Departamento de Gastroenterología del INCMNSZ (teléfono: 54870900 ext. 2709, 2711).
- L.N. María Fernanda García en el Departamento de Gastroenterología del INCMNSZ (teléfono: 54870900 ext. 2709, 2711).
- L.N. Irina Melinne Tapia Gámez en el Departamento de Gastroenterología del INCMNSZ (teléfono: 54870900 ext. 2709, 2711).

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

- Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.
- Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas: suero sanguíneo y heces para ser utilizadas en éste estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.
- Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.
- Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. <i>Si aplica:</i> ¿Autoriza se dé acceso a sus registros médicos para este estudio de investigación y para propósitos regulatorios a _____, sus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
representantes, los auditores, oficinas regulatorias del estudio, otras agencias gubernamentales de la salud en México y posiblemente otras agencias gubernamentales de la salud en otros países en donde se pueda considerar al fármaco en estudio para la aprobación de su comercialización?		
g.	¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
h.	¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
i.	¿Ha discutido usted otras opciones de suplemento con el médico participante en el estudio y entiende usted que otras opciones de suplemento están a su disposición?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
j.	¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
k.	¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
l.	Si aplica ¿Entiende que el estudio puede ser suspendido por el patrocinador del estudio en cualquier momento?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
m.	¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Declaración del paciente:

Yo, _____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el suplemento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto Dr. Enrique Coss Adame Tel 54870900 Ext. 4407 o 2207. Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga. Teléfono: 54870900 ext. 6101). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el

Anexo 2. Formato de recolección de datos

Hoja de recolección de datos

										Folio:				Expediente:					
Nombre:																			
Edad:				Sexo: (M) (F)				Ocupación:											
Teléfono:										Celular:									
Grupo:				Rojo				Verde				Azul				Amarillo			
Indicadores		Visita 2 _/_/___				Visita 3 _/_/___				Visita 4 _/_/___									
Antropométricos																			
Peso (Kg)																			
Talla (m)																			
IMC (Kg/m ²)																			
CMB (cm)																			
CM (cm)																			
CCI (cm)																			
CCA (cm)																			
ICC																			
Complexión																			
Bioimpedancia																			
Resistencia (R)																			
Reactancia (XC)																			
Impedancia (Ohms)																			
Ángulo de fase (°)																			
Grasa (Kg/%)																			
FFM (Kg/%)																			
LDM (Kg/%)																			
TBW (Kg/%)																			
ICW (Kg/%)																			
ECW (Kg/%)																			
BMR (kcal)																			
DEE (kcal)																			
<small>CMB=Circunferencia media de brazo, CM=Circunferencia de muñeca, CCI=Circunferencia de cintura, CCA=Circunferencia de cadera, ICC=Índice cintura cadera, FFM=Masa libre de grasa, LDM=Masa seca magra, TBW=Masa libre de grasa, ICW=Agua intracelular, ECW=Agua extracelular.</small>																			
Dieta																			
Energía (kcal)																			
Proteínas (g)																			
Lípidos (g)																			
Hidratos de carbono (g)																			
Fibra (g)																			
Azúcar (g)																			
Líquidos (ml)																			
Datos clínicos																			
Dolor al evacuar		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4						
Pujo excesivo		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4						
Sensación de evacuación incompleta		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4						
Evacuaciones escasas		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4						
Dolor abdominal		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4						
Distensión		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4						
Flatulencias		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4						
<small>1= No, 2= Leve, 3=Moderado, 4=Severo</small>																			
Frecuencia de evacuaciones		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2						
Heces duras		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2						
<small>1: > 3 evacuaciones por semana 2: <=3 evacuaciones por semana</small>																			
Uso de maniobras digitales		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2						
Uso de enemas		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2						
Sangrado rectal		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2						
<small>1: No 2: Si</small>																			
Consistencia de evacuaciones (Bristol)																			

Anexo 4. Formato de recordatorio de 24 horas

Recordatorio de 24 h

Nombre: _____	Folio: _____
----------------------	---------------------

Visita: _____

Desayuno		Comida	
Alimento:	Hora:	Alimento:	Hora:
Consumo de agua: _____ mL	Cantidad: _____	Consumo de agua: _____ mL	Cantidad: _____
Colación matutina		Colación vespertina	
Alimento:	Hora:	Alimento:	Hora:
Consumo de agua: _____ mL	Cantidad: _____	Consumo de agua: _____ mL	Cantidad: _____
Cena		Colación Nocturna	
Alimento:	Hora:	Alimento:	Hora:
Consumo de agua: _____ ml	Cantidad: _____	Consumo de agua: _____ ml	Cantidad: _____

Anexo 5. Formato recolección de muestras fecales

Visita (2 4)

Grupo: **Rojo** **Verde** **Azul** **Amarillo**

Fecha: ____/____/____

Control de entrega de muestras								
No. De vial	Hora de toma	Fecha de toma	Hora de Refrigeración		Hora de entrega al laboratorio de Infectología	Tiempo Total de almacenaje	Iniciales y firma persona que recibe muestra Lab. Mot.	Iniciales y firma persona que recibe muestra Lab. Infecto
			Inicio	Fin				
1								
2								
3								
4								

Anexo 6. Formato de registro de evacuaciones

Nombre: _____
 Fecha (dd/mm/aa): ___/___/___ Grupo: _____

Expediente / ID: _____ / _____
 Visita 0 1 2 3 4 5

F E C H A	Hora	Consistencia Tipo 1-7 (ver escala abajo)	Esfuerzo de pujo 1) Fácil 2) Moderado 3) Excesivo	Sensación de evacuación completa (Si o No)	Uso de dedos para ayudar a la evacuación (Si o No)	Medicamentos Laxantes / Enema	Comentarios

Use la siguiente escala para describir la consistencia de las evacuaciones:

Tipo 1: Fragmentos pequeños y duros. **Tipo 2:** Como salchicha pero formado de fragmentos cortos. **Tipo 3:** Como salchicha pero con superficie fragmentada. **Tipo 4:** Como salchicha, de superficie lisa. **Tipo 5:** Fragmentada y suave (pasan fácilmente). **Tipo 6:** Pedazos, con bordes mal definidos, espumosa. **Tipo 7:** Acuosa.



Anexo 7. Formato de recolección de datos para la prueba de aire espirado

Prueba de aire espirado – H₂ Hoja de captura

Fecha: ____ / ____ / ____ /

Nombre:										Edad:							
Sustrato:										Peso:							
Médico que refiere:										Talla:							
Tiempo de captura																	
Tiempo (min)	Basal	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	195	210	225	240
Hora																	
H ₂ PPM																	
CH ₄ PPM																	
Favor de graficar la intensidad de sus síntomas de acuerdo a la siguiente escala: 0=No, 1= leve, 2=Moderado, 3=Severo																	
Dolor abdominal																	
Distensión																	
Movimientos intestinales																	
Llenura																	
Náuseas																	
Eructos																	
Diarrea																	
Gas/Flatulencias																	
Otros:																	

Administra la prueba

Interpreta la prueba

Anexo 8. Cuestionario de calidad de vida (PAC-QOL)

PAC-QOL ©

EVALUACIÓN DEL PACIENTE SOBRE SU ESTREÑIMIENTO ©

Las siguientes preguntas están diseñadas para medir el impacto que ha tenido el estreñimiento en su vida diaria **durante las últimas 2 semanas**. Para cada pregunta, por favor marque un cuadrado.

Las siguientes preguntas son acerca de la intensidad de sus síntomas. ¿En qué medida, durante las últimas 2 semanas...	Para nada 0	<i>Un poco</i> 1	Moderadamente 2	<i>Bastante</i> 3	Extremadamente 4
1. se ha sentido inflamado/a hasta el punto de sentir que va a reventar?	<input type="checkbox"/>				
2. se ha sentido pesado/a debido al estreñimiento?	<input type="checkbox"/>				

Las siguientes preguntas son acerca de los efectos del estreñimiento en su vida diaria . ¿Cuánto tiempo, durante las últimas 2 semanas...	Nunca 0	Poco tiempo 1	La mitad del tiempo 2	La mayor parte del tiempo 3	<i>Siempre</i> 4
3. ha sentido algún malestar físico?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ha sentido la necesidad de evacuar (defecar) pero no ha podido?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. se ha sentido avergonzado/a al estar con otras personas debido a su condición?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ha estado comiendo cada vez menos debido a que no puede evacuar (defecar)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Las siguientes preguntas son acerca de los efectos del estreñimiento en su vida diaria . ¿En qué medida, durante las últimas 2 semanas...	Para nada 0	<i>Un poco</i> 1	Moderadamente 2	<i>Bastante</i> 3	Extremadamente 4
7. ha tenido que ser cuidadoso/a con lo que come?	<input type="checkbox"/>				
8. ha tenido menos apetito?	<input type="checkbox"/>				
9. ha estado preocupado/a por no poder escoger lo que come (por ejemplo, en casa de algún amigo)?	<input type="checkbox"/>				
10. se ha sentido avergonzado/a de quedarse en el baño por mucho tiempo al estar fuera de casa?	<input type="checkbox"/>				
11. se ha sentido avergonzado/a por tener que ir al baño muy seguido al estar fuera de casa?	<input type="checkbox"/>				
12. se ha sentido preocupado/a por tener que cambiar su rutina diaria (por ejemplo, al viajar, al estar fuera de casa)?	<input type="checkbox"/>				

Las siguientes preguntas son acerca de sus sentimientos. ¿Cuánto tiempo, durante las últimas 2 semanas...	Nunca 0	Poco tiempo 1	La mitad del tiempo 2	La mayor parte del tiempo 3	Siempre 4
13. se ha sentido irritable debido a su condición?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. ha estado angustiado/a por su condición?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. se ha sentido obsesionado/a por su condición?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. se ha sentido estresado/a por su condición?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. ha tenido menos confianza en sí mismo/a debido a su condición?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. se ha sentido en control de su situación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Las siguientes preguntas son acerca de sus sentimientos. ¿En qué medida, durante las últimas 2 semanas...	Para nada 0	Un poco 1	Moderadamente 2	Bastante 3	Extremadamente 4
19. ha estado preocupado/a por no saber cuándo va a poder evacuar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. ha estado preocupado/a por no poder evacuar cuando lo necesitaba?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. ha estado cada vez más molesto/a por no poder evacuar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Las siguientes preguntas son acerca de su vida con el estreñimiento. ¿Cuánto tiempo, durante las últimas 2 semanas...	Nunca 0	Poco tiempo 1	La mitad del tiempo 2	La mayor parte del tiempo 3	Siempre 4
22. ha tenido miedo de que su condición empeorara?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. ha sentido que su cuerpo no estaba funcionando correctamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. ha tenido menos evacuaciones de las que quisiera?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Las siguientes preguntas son acerca de qué tan satisfecho/a está usted. ¿En qué medida, durante las últimas 2 semanas...	Para nada 0	Un poco 1	Moderadamente 2	Bastante 3	Extremadamente 4
25. ha estado satisfecho/a con la frecuencia con la que evacúa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. ha estado satisfecho/a con la regularidad con la que evacúa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. ha estado satisfecho/a con el funcionamiento de sus intestinos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. ha estado satisfecho/a con su tratamiento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anexo 9. Cuestionario de Actividad Física (IPAQ)

CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA

Estamos interesados en saber acerca de la clase de actividad física que la gente hace como parte de su vida diaria. Las preguntas se referirán acerca del tiempo que usted utilizó siendo físicamente activo(a) en los últimos 7 días. Por favor responda cada pregunta aún si usted no se considera una persona activa. Por favor piense en aquellas actividades que usted hace como parte del trabajo, en el jardín y en la casa, para ir de un sitio a otro, y en su tiempo libre de descanso, ejercicio o deporte.

Piense acerca de todas aquellas actividades vigorosas que usted realizó en los últimos 7 días. Actividades vigorosas son las que requieren un esfuerzo físico fuerte y le hacen respirar mucho más fuerte que lo normal. Piense solamente en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

1. Durante los últimos 7 días, ¿Cuántos días realizó usted actividades físicas vigorosas como levantar objetos pesados, excavar, aeróbicos, o pedalear rápido en bicicleta?

_____ días por semana

_____ Ninguna actividad física vigorosa → Pase a la pregunta 3

2. ¿Cuánto tiempo en total usualmente le tomó realizar actividades físicas vigorosas en uno de esos días que las realizó?

_____ horas por día

_____ minutos por día

_____ No sabe/No está seguro(a)

Piense acerca de todas aquellas actividades moderadas que usted realizo en los últimos 7 días. Actividades moderadas son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado y le hace respirar algo más fuerte que lo normal. Piense solamente en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

3. Durante los últimos 7 días, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas moderadas tal como cargar objetos livianos, pedalear en bicicleta a paso regular, o jugar dobles de tenis? No incluya caminatas.

_____ días por semana

_____ Ninguna actividad física moderada → Pase a la pregunta 5

4. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas moderadas?

_____ horas por día

_____ minutos por día

_____ No sabe/No está seguro(a)

Piense acerca del tiempo que usted dedicó a caminar en los últimos 7 días. Esto incluye trabajo en la casa, caminatas para ir de un sitio a otro, o cualquier otra caminata que usted hizo únicamente por recreación, deporte, ejercicio, o placer.

5. Durante los últimos 7 días, ¿Cuántos días caminó usted por al menos 10 minutos continuos?

_____ días por semana

_____ No caminó → Pase a la pregunta 7

6. Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días caminando?

_____ horas por día

_____ minutos por día

_____ No sabe/No está seguro(a)

La última pregunta se refiere al tiempo que usted permanenció sentado(a) en la semana en los últimos 7 días. Incluya el tiempo sentado(a) en el trabajo, la casa, estudiando, y en su tiempo libre. Esto puede incluir tiempo sentado(a) en un escritorio, visitando amigos(as), leyendo o permanecer sentado(a) o acostado(a) mirando televisión.

7. Durante los últimos 7 días, ¿Cuánto tiempo permanenció sentado(a) en un día en la semana?

_____ horas por día

_____ minutos por día

_____ No sabe/No está seguro(a)