

COMPOSICIÓN DE UN SUPLEMENTO DIETARIO A BASE DE ALGAS Y EXTRACTOS VEGETALES PARA REDUCCIÓN DE PESO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con una nueva composición para un suplemento dietario compuesta por algas y extractos vegetales, específicamente a partir de una cantidad suficiente de Fucus y extractos en polvo de piña y alcachofa, la cual promueve la reducción de peso.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Hoy en día, la obesidad es uno de los problemas más prevalentes asociado con la nutrición. La obesidad y el sobrepeso han aumentado a lo largo de América Latina y el Caribe, con un impacto mayor en las mujeres y una tendencia al alza en niños y niñas, según la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO por sus siglas en inglés) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

La obesidad es la acumulación excesiva de grasa en el organismo que conlleva a un aumento de peso corporal con respecto al que correspondería según la estatura, el sexo y la edad de la persona.

La obesidad es una patología crónica que constituye un factor de riesgo para múltiples enfermedades, es considerada un problema de salud pública mundial por su magnitud e impacto sobre la salud individual y colectiva, además de los costos que generan sus complicaciones al sistema sanitario.

Los factores que afectan a los pacientes se caracterizan por el depósito de células grasas influenciado por la ingesta calórica, metabolismo y predisposición genética.

La obesidad exógena se define como aquella que tiene como origen una ingestión calórica excesiva a través de la dieta, mientras que la endógena se produce por disturbios hormonales y metabólicos. El método más utilizado en el adulto para definir y clasificar la obesidad es el índice de masa corporal (IMC) que es igual al peso/(talla)² en [kg/(m²)]. El

IMC es el parámetro que mejor se correlaciona con el porcentaje de grasa corporal, aunque lo sobrestima en participantes musculosos e infravalora en personas con baja masa magra. La Organización Mundial de la Salud clasifica la obesidad según el IMC en Normal en el rango de (18.5- 24.9), Sobrepeso (25-29.9), Obesidad Clase I (30-34.9), Obesidad Clase 2 (35-39.9), Obesidad Clase 3 (>40) (B. Sarabia Alcocer, A. R. Can Valle, and J. G. Guerrero Ceh, "Prevalencia de obesidad exógena en Hombres y Mujeres de 20 a 45 años de edad en la Comunidad de Alfredo V. Bonfil durante el periodo del 1 de enero al 30 de octubre del 2014" RICS Revista Iberoamericana de las Ciencias de la Salud, vol. 5, no. 9, pp. 1–18, 2016).

En Colombia en el año 2009 por medio de la Ley 1355 se definió la obesidad como una prioridad de salud pública y se adoptaron medidas para su control, atención y prevención. En esta ley se declara la obesidad como una enfermedad crónica de Salud Pública, la cual es causa directa de enfermedades cardíacas, circulatorias, colesterol alto, estrés, depresión, hipertensión, cáncer, diabetes, artritis, colon, entre otras, todos ellos aumentando considerablemente la tasa de mortalidad de los colombianos.

Los tratamientos convencionales para la obesidad y el sobrepeso incluyen el control dietético, la actividad física, la modificación del comportamiento, la farmacoterapia y la cirugía (Haslam, 2005; NIH 199; OMS 2000). El tratamiento quirúrgico se recomienda sólo para personas con un IMC superior a 40 kg/m² o un IMC superior a 35 kg/m² con enfermedades comórbidas graves (OMS 2000). En la mayoría de los países, el tratamiento farmacológico se considera solo para personas con un IMC de más de 30 kg/m² que no responden al manejo dietético, la actividad física y la modificación del comportamiento. Se cree comúnmente que un umbral para la pérdida de peso de al menos el 5% debe considerarse clínicamente significativo (Williamson, 2015). Sin embargo, una menor pérdida de peso también puede mostrar efectos beneficiosos para algunas medidas de resultado (Ross, 2016; Williamson, 2015). Los fármacos habituales recetados para la obesidad en muchos países son el orlistat (un inhibidor de la lipasa pancreática), la lorcaserina (un agonista de la serotonina 2C) y la fentermina (un liberador de noradrenalina) (Adan, 2013; Haslam, 2005). Hasta la fecha, se han prohibido en todo el mundo varios fármacos, como fenfluramina, dexfenfluramina y sibutramina, debido a una asociación con efectos cardíacos adversos graves, como accidente cerebrovascular e infarto de miocardio (Adan, 2013). Debido a los efectos desagradables de los fármacos convencionales contra la obesidad, las

personas pueden buscar enfoques de tratamiento alternativos, incluidas las medicinas a base de hierbas, para lograr la pérdida de peso (Teng et. al., 2020, Herbal preparations for weight loss in adults Cochrane Systematic Review - Intervention – Protocol).

En la obesidad normal, el peso se puede reducir mediante reducción de la ingesta calórica y el aumento de consumo de energía. Los experimentos científicos revelan que el apetito está controlado por dos centros nerviosos diferentes en el hipotálamo, conocidos como “el centro del apetito” y el “centro de la saciedad”. Una vez que la comida ha sido ingerida, pasa por un proceso de transformación antes de que sea asimilado a nivel intestinal. La digestión se vuelve efectiva debido a la actividad de las enzimas que funcionan para transformar los alimentos a partir de moléculas complejas en otras más sencillas que el organismo asimila. Por tanto, a través del proceso de asimilación, las moléculas pueden atravesar la membrana del intestino para pasar al torrente sanguíneo.

Los métodos comúnmente utilizados para el control dietético son:

- I. Una dieta adecuada y equilibrada que reduce diariamente calorías e incluye el manejo de grasas, carbohidratos e ingesta de proteínas.
- II. El uso de un agente anfetamínico que actúa a nivel del centro hipotalámico para reducir la sensación de hambre.
- III. La implementación de una actividad o programa de ejercicio físico.

Sin embargo, la experiencia también indica lo siguiente:

- I. La mayoría de las personas abandonan su régimen dietético antes de que alcancen su meta o peso ideal debido a una variedad de razones que incluyen presión emocional, desánimo o sentimientos crónicos de hambre. Estos participantes pierden de vista su objetivo y esta es una razón por la cual la educación nutricional es un aspecto fundamental para para modificar el comportamiento que conduce a la obesidad.
- II. Con respecto a las personas afectadas por la anorexia, las consecuencias colaterales, escritas en artículos científicos, indica que existe la posibilidad de generar un retorno a peores condiciones. Estos participantes pueden presentar signos de un incontrolable y desequilibrado apetito tan pronto como detienen su control médico y tratamiento farmacéutico.

- III. Actividad física a través del ejercicio (jogging, aeróbic, etc.), si no se practica diaria y espontáneamente con un sentido de placer y estímulo, no serán efectivos y, por lo tanto, no habrá progreso en el control del peso. Se conocen muchas formulaciones y composiciones diferentes para el control dietético para lograr una reducción de calorías y gestión de la ingesta. Estas formulaciones conocidas sufren desventajas y no funcionan con eficacia. Es necesario proporcionar un mejor control dietético y la necesidad de mejores formulaciones dietéticas.

En vista de lo anterior, el estado de la técnica ofrece una gran selección de suplementos herbales naturales para reducción de peso, los cuales se diseñan para reducir la ingesta calórica ayudando a controlar el apetito en los dos centros del hipotálamo que junto con el control dietético de una dieta balanceada y una actividad física pueden lograr el objetivo planteado por el usuario siendo un apoyo fundamental en modificar los comportamientos que conducen a la obesidad.

Entre ellos el divulgado en MX06010173 que muestra una nueva composición de materia a base de activos naturales homeopáticos, cuya formulación es adecuada como auxiliar en el control y tratamiento de peso corporal de personas con problemas de peso y obesidad. La formulación comprende *Calcárea carbónica*, *Fucus vesiculosus* y *Phytolacca decandra*, de preferencia en una cantidad igual de cada una de ellas y un vehículo, en forma de gelatina o bebida de sabores frutales, chocolates bajos en calorías, así como glóbulos homeopáticos, lo cual hace atractivo al paciente al momento de seguir el tratamiento.

Por su parte, la solicitud US20130136810 menciona los efectos adversos de una dieta sobre los pacientes obesos, como son que el cuerpo se encuentra con un déficit de energía en el curso de las dietas para bajar de peso, tiende a ahorrar energía al reducir la termogénesis. Este factor contribuye a que no se mantenga el peso corporal después de la pérdida de peso corporal. Algunos de los efectos no deseados que encuentran las personas que desean perder peso incluyen fatiga, poca energía y falta de motivación y/o depresión. Por lo tanto, esta solicitud presenta composiciones que comprenden plantas y extractos de plantas con ácidos clorogénicos y antioxidantes y/o cafeína; métodos para preparar los mismos; y métodos para promover la pérdida de peso mediante la administración de composiciones que contienen estas plantas y extractos de plantas en proporciones específicas.

Otras composiciones como las divulgadas en WO2019236947 indican que es urgente diseñar composiciones para tratar y prevenir trastornos asociados con la obesidad como trastornos metabólicos y cardiovasculares. Por consiguiente, se proporciona en este documento una composición que comprende: un polvo seco (por ejemplo, polvo liofilizado) que comprende una mezcla de especies de frutas y una mezcla de especies vegetales. En algunas realizaciones, la composición es un suplemento nutricional (p. ej., tableta, polvo, cápsula, etc.), alimento o bebida.

Actualmente se comercializa de forma destacada como agentes de pérdida de peso, una gran variedad de extractos. Entre, ellos el más popular y estudiado, son los suplementos dietarios a base de la *Garcinia cambogia*. Un ingrediente activo de este suplemento es el ácido (7)-hidroxicitrico ((7)-HCA) es uno tal suplemento tomado ampliamente para bajar de peso, y se supone que afecta el metabolismo e induce la pérdida de peso corporal principalmente a través de un aumento de la oxidación de la grasa o “quemar de grasa acelerada”. Sin embargo, hay poca evidencia de su efectividad en humanos consumir dietas típicas occidentales. (7) -HCA es un ingrediente activo que se extrae de la corteza de la fruta *Garcinia cambogia* (GC), una especie nativa de sur de la India, y es un inhibidor del citrato liasa, 2,3 una enzima citosólica que desempeña un papel crucial papel en el almacenamiento de energía y reduce el apetito en roedores. El papel de (7)-HCA es, por tanto, inhibidor en la producción de acetil coenzima A (CoA) y así puede producir pérdida de peso a través de dos mecanismos: 1) por inhibir o limitar la capacidad de lipogénesis de *de novo*, y 2) mediante la inhibición de la formación de malonil CoA que, a su vez, activaría la carnitina palmitoil actividad de la transferasa I y aumentan la oxidación de grasas 5,6. Hay informes para respaldar el papel de (7)-HCA para promover la pérdida de peso durante un período de *de novo* estado lipogénico en estudios con roedores.

Varios estudios sugieren resultados positivos sobre la efectividad del *Garcinia cambogia* en el proceso de adelgazamiento, al reducir el apetito, el porcentaje de grasa, el proceso de lipogénesis, así como la mejora de la bioquímica niveles, como triglicéridos, colesterol y glucosa, síntesis de glucógeno muscular y sensibilidad a la insulina posprandial. Sin embargo, la dosis ideal aún no está bien establecida; sin embargo, los suplementos de *Garcinia cambogia* están disponibles en dosis de 300 mg y 500 mg, con la ingesta dirección de tres veces al día, con agua, media hora antes de las comidas. Hay poca evidencia de

efectos y signos adversos (Fassina, et al. The effect of *Garcinia Cambogia* as coadjuvant in the weight loss process. *Nutrición Hospitalaria*, vol. 32, núm. 6, 2015, pp. 2400-2408).

Con respecto a los suplementos de *Garcinia Cambogia* hay varias patentes entre las que se encuentran UA87346 que hace referencia a un suplemento dietético complejo que contiene el polvo fino de la mezcla de extractos y materias primas de hierbas secas que contienen los frutos de papaya, el extracto de *Garcinia Cambogia*, la hierba de casia, las uvas y semillas de uva, las semillas de hinojo, los rizomas de el jengibre, la nuez de cola y la pimienta de Cayena.

El documento WO2016132268 describe un extracto delgado y acuoso de *Garcinia cambogia* que comprende ácido (-) - hidroxycítrico como producto dietético para el control del peso.

A pesar de la evidencia que apoya a *Garcinia cambogia* para la pérdida de peso, se requiere investigación, particularmente enfocados al estudio de los efectos potenciales. Un estudio de Cresciolo et al. detallan cuatro estudios de caso donde se produjeron reacciones adversas tras el uso de suplementos dietéticos que contienen *Garcinia cambogia*. También se han informado otros eventos adversos graves en respuesta al uso de suplementos dietéticos que contienen *Garcinia cambogia*, que incluyen daño hepático agudo, insuficiencia hepática y hepatotoxicidad, cardiomiopatía y miocarditis, así como psicosis (Farrington et al. Evidence for the efficacy and safety of herbal weight loss preparations, *Journal of Integrative Medicine*, Volume 17, Issue 2, 2019, p. 87-92).

De acuerdo a lo anterior, se observa que los suplementos dietarios herbales pueden causar graves daños al hígado, órgano que ayuda a digerir los alimentos, almacenar energía y eliminar las toxinas, sumado, a que en las personas con sobrepeso u algún tipo de obesidad se presenta la enfermedad del hígado graso no alcohólico, en la cual se tiene un tipo de hígado graso que no está relacionada con el consumo de alcohol, en vista que la obesidad es una de las causas de esta enfermedad.

El objetivo de la presente invención es proporcionar una composición de un suplemento dietario con componentes activos naturales que presenta un efecto en la reducción de peso, que representa tanto un medio preventivo como terapéutico ventajoso para mejorar el

hígado graso, ya que este es el único tratamiento comprobado para el hígado graso no alcohólico, dado que al reducir de peso se reduce la grasa, la inflamación y la fibrosis en el hígado, en vista que hasta ahora no hay un medicamento para tratar este tipo de hígado graso.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- Figura 1.** Diagrama del tamaño de la muestra (recuentos de casos y porcentaje por género) para los participantes que completaron el ensayo clínico por grupo de tratamiento de acuerdo con la realización de la presente invención.
- Figura 2.** Diagrama de cajas y bigotes del IMC inicial por grupo de tratamiento.
- Figura 3.** Diagrama de cajas y bigotes del total de kilos perdidos por género.
- Figura 4.** Resultados del efecto y la potencia en el grupo de tratamiento con la diferencia más grande e importante del ensayo clínico.
- Figura 5A.** Criterios para determinar la potencia del efecto.
- Figura 5B.** Aplicación de los criterios para determinar la potencia del efecto en el grupo de tratamiento con la diferencia más grande e importante del ensayo clínico.
- Figura 6.** Resultado de las ecografías abdominales realizadas al hígado de todos los participantes del presente ensayo clínico tomadas antes y después del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una composición de un suplemento dietario a base de algas y extractos vegetales para la reducción de peso, específicamente a partir de una cantidad suficiente de *Fucus* y extractos en polvo de piña y alcachofa. Esta composición reduce el peso mediante la mejora del metabolismo, el control y reducción del apetito además de ayudar a reducir antojos de hambre e inducir la sensación de saciedad.

La presente composición a base de algas y extractos vegetales está conformada como ingredientes activos como el alga *Fucus Vesiculosus* en un rango del 11% a un 21% p/p, extracto de Piña (*Ananas comusus*) en polvo en un rango del 15% al 25% p/p y extracto de

las hojas alcachofa (*Cynara scolymus*) en polvo en un rango del 4% al 13% p/p, composición que presenta un efecto directamente relacionado con la reducción de peso.

El Fucus (*Fucus vesiculosus*) es un alga feofíceea y la parte medicinal son los tallos deshidratados. El fucus está constituido principalmente por proteínas, glúcidos no asimilables y compuestos minerales ricos en yodo, menos de un 2% de lípidos. Por su contenido en yodo, el Fucus es estimulante de la glándula tiroidea. Al estimular las hormonas tiroideas activa el metabolismo favoreciendo los procesos catabólicos, lo que conlleva un efecto adelgazante. Es un estimulante del metabolismo general; incrementa los intercambios osmóticos y la eliminación de los desechos. Otra acción del Fucus es la capacidad de producir una estimulación en la degradación de triglicéridos, que lo hace efectivo en el tratamiento de la celulitis. También, el efecto laxante se puede explicar por la presencia del manitol, con propiedades laxantes y diuréticas. Además, el mucílago le otorga también una actividad laxante ligera, así como una disminución del apetito. Finalmente, debido a la presencia de sales potásicas favorece su acción diurética y es un remineralizante, debido a la abundancia en sales minerales, y, por lo tanto, reconstituyente. Según la monografía de la Comisión Europea, no se han visto riesgos en preparaciones con una dosis máxima diaria de 150 microgramos de yodo al día, siendo este el límite máximo que puede tener un producto, con el cual se inició el trabajo de optimización de la presente composición.

Por su parte, el extracto del fruto de la piña (*Ananas comusus*) además de su contenido en ácidos orgánicos (málico, cítrico y ascórbico), fibra (celulosa), vitaminas A, B, C y E, minerales (calcio, fósforo, magnesio), y glúcidos (más del 15%) (glucosa, sacarosa, levulosa), contiene, como principal principio activo, la enzima bromelaína, en una proporción de 0,87 g por cada 10 g de fruto. La bromelaína es una mezcla de cinco enzimas proteolíticos que poseen la capacidad de oxidar y reducir sustratos específicos.

La piña por su contenido en bromelaína, se la considera digestiva; por su contenido en fibra, al que se le atribuye efecto saciante y ligeramente laxante. Además, posee efecto diurético, por lo cual se la considera útil en dietas de adelgazamiento y como ayudante para eliminar la celulitis.

En suma, a lo anterior la piña con sus componentes es efectiva en problemas digestivos, porque digiere eficazmente la proteína a lo largo del tracto digestivo, en condiciones tanto ácidas como básicas. También, se le han analizado en algunos estudios las propiedades antidiabéticas, antihiperlipidémicas y antioxidativas, en los que se obtuvieron efectos positivos para las tres propiedades, corrigiendo los valores de glucemia y lipídicos en los sujetos estudiados (Xie W. y col. 2005).

Por su parte, el extractor de las hojas de alcachofa (*Cynara scolymus*) están compuestas por ácidos hidroxycinámicos y derivados (clorogénico, neo-clorogénico, crypto-clorogénico y cafeíco) con propiedades antioxidantes; cinarina con propiedades coleréticas y colagogas, es decir, estimula la producción de bilis en el hígado y facilita posteriormente su vaciado en la vesícula biliar, lo que favorece la digestión de las grasas; flavonoides; lactonas sesquiterpénicas con propiedades antiinflamatorias; ácidos orgánicos, sales potásicas y magnésicas, mucílagos, aceite esencial, fitoesteroles, alcoholes triterpénicos y vitaminas A, B2 y C; inulina, Cinarósido, escolimósido, ácidos fenólicos como los ácidos cafeilquínicos (1-4%).

Entonces, la hoja presenta actividad hepatoprotectora, debido a la acción captadora de radicales libres de sus derivados polifenólicos. Por otra parte, hay estudios con animales que indican que el extracto de la hoja de alcachofa puede inhibir la oxidación de las LDL humanas, pudiendo considerarse factor protector de aterosclerosis (Llorach R y col. 2002). Su contenido en inulina la pueden hacer útil en casos de diabetes, por ayudar a controlar los niveles glucídicos. El uso de la alcachofa se centra en el efecto hepatoestimulante y principios amargos en el tracto gastrointestinal, además podría coadyuvar a disminuir el nivel de colesterol total.

La presente composición tiene como ingredientes activos el Fucus (*Fucus vesiculosus*), la Piña (*Ananas comusus*) y la Alcachofa (*Cynara scolymus*), en donde se tiene una relación en peso entre estos tres componentes Fucus: Piña: Alcachofa entre 2:2:1 a 6:6:4.

Además, la composición según la invención también puede contener otros ingredientes, por ejemplo, aditivos y/o auxiliares. Dichos aditivos y/o auxiliares pueden, comprenden rellenos, extensores, aglutinantes, humectantes, estabilizantes, auxiliares de procesamiento y/o conservantes.

Los componentes de la composición están en una forma que son absorbibles por un ser humano. Según una forma de realización preferida, la composición según la invención se presenta en forma sólida en tabletas o cápsulas, preferiblemente en forma de cápsulas duras.

De acuerdo a lo anterior, se tiene que la composición de la invención se encuentra en los rangos máximos y mínimos para sus componentes según se describen en la Tabla I, donde los ingredientes activos son Fucus (*Fucus vesiculosus*), Piña (*Ananas comusus*) y Alcachofa (*Cynara scolymus*).

TABLA I. Rangos de la composición del suplemento dietario de la invención

Componente	Valor Mín. % p/p	Valor Máx. %p/p
Fucus (<i>Fucus vesiculosus</i>)	8	24
Piña (<i>Ananas comusus</i>)	8	24
Alcachofa (<i>Cynara scolymus</i>)	4	16
Aglutinante	30	45
Extensor	0,4	2
Antiapelmazante	0,4	2
Humectante	2,5	9
Conservante	0,05	0,2
Relleno	5	15

La invención se ilustra ahora mediante ejemplos de composiciones, y también mediante resultados de ensayos clínicos que demuestran la eficacia de las composiciones según la invención, no siendo estos ejemplos y pruebas limitantes.

EJEMPLOS

CARÁCTERÍSTICAS DEL ENSAYO CLÍNICO

Para evaluar si existe un efecto en la reducción o pérdida de peso evaluado como el total de kilos perdidos durante el tiempo del ensayo, se desarrolló un ensayo clínico a partir del estudio con la composición del suplemento dietario de la presente invención (Suplemento Inv.) comparado frente a una composición de un producto que indica que ayuda a la

reducción de peso y que se encuentra actualmente en el mercado (Competencia), y a un placebo. El mencionado ensayo fue experimental, controlado, aleatorizado y simple ciego.

Variables de respuesta

Exámenes y evaluaciones: Todos los participantes que voluntariamente van a realizar los ensayos clínicos se someterán a los siguientes exámenes una vez firmaron el consentimiento informado:

- a) Toma de peso.
- b) Registro de litros de micción al día durante 36 horas, antes de iniciar los ensayos clínicos y 36 horas.
- c) Registro de evacuaciones diarias por 120 horas, antes de iniciar los ensayos clínicos
- d) Análisis de lipoproteínas en muestra de sangre para medir niveles de triglicéridos y colesterol unos días antes de comenzar el ensayo clínico.
- e) Diagnóstico por imagen (ecografía abdominal) para determinar la situación del hígado, se realizará días antes de comenzar con el ensayo clínico. Luego, al final del periodo del ensayo clínico se toma una ecografía abdominal para ver la situación final del hígado.
- f) Valoración general médica: Se toman datos como género, altura, IMC, entre otros.

Intervenciones

- Composición Experimental:
- Composición de un suplemento de la competencia.
 - Composición del suplemento de la invención con ingredientes activos: Fucus, Piña y Alcachofa.
- Composición control:
- Cápsula sin ingrediente activo.

La composición del suplemento dietario de la presente invención en forma de cápsulas que se utilizó para el ensayo clínico tiene la siguiente composición:

TABLA II. Composición del suplemento dietario de la invención para el ensayo clínico

Componente	Función	Peso (mg)	% p/p
Fucus (<i>Fucus vesiculosus</i>)	Ingrediente activo	100	16,67%
Piña (<i>Ananas comusus</i>)	Ingrediente activo	100	16,67%
Alcachofa (<i>Cynara scolymus</i>)	Ingrediente activo	50	8,33%
Maltodextrina	Aglutinante	240	40,00%
Estearato de magnesio	Extensor	5	0,83%
Dióxido de silicio	Antiapelmazante	5	0,83%
Propilenglicol	Humectante	14	2,33%
Metilparabeno	Conservante	0,47	0,08%
Propilparabeno	Conservante	0,12	0,02%
Celulosa	Relleno	60,05	10,01%
Glicerina	Humectante	16,32	2,72%
Agua	Humectante	9,04	1,51%
Total		600	100,00%

Por su parte, en la Tabla III se muestra la composición del suplemento dietario del producto de la competencia que se encuentra comercializado en el mercado.

TABLA III. Composición del suplemento dietario de competencia para el ensayo clínico

Componente	Función	Peso (mg)
Garcinia (<i>Garcinia cambogia</i>) en polvo de la corteza	Ingrediente activo	150

Los participantes que participaron en el ensayo clínico son personas adultas (hombres y mujeres) con edades comprendidas entre 18 y 46 años, con IMC <34.5, que es el valor máximo de rango para obesidad clase I, es decir, personas que necesitan un tratamiento para el control de peso y obesidad, pero sin medicamentos.

Los participantes fueron asignados a cada grupo experimental (composición del suplemento inventivo y la composición de la competencia) o al grupo control (placebo) de forma aleatoria y equiprobable.

Los participantes a los que se le administró la composición del suplemento inventivo tomaron dos cápsulas diarias con abundante agua antes de las comidas mientras que los participantes a los que se le administró la composición de la competencia tomaron tres

cápsulas al día antes de las tres principales comidas, tal como se indica en las instrucciones de uso de este producto, lo que da casi la misma cantidad diaria de ingrediente activo consumida. Todos debieron seguir una dieta saludable (indicada para cada comida) y 45 minutos de ejercicio diario.

En la figura 1 se muestra el número de pacientes de género femenino, masculino y el total en cada uno de los grupos experimentales, mostrando que en el grupo a los que se le administró la composición de la competencia y el control tienen 35 mujeres y 15 hombres lo que significa que las mujeres en estos grupos son el 70% y los hombres el 30%, mientras que para el grupo que se le administró la composición del suplemento de la invención se tiene 25 hombres y mujeres, siendo el 50% para cada género, cumpliendo con que cada grupo tiene 50 participantes.

Por su parte, la figura 2 muestra el diagrama de cajas y bigotes para el IMC inicial de los participantes en cada uno de los grupos. Para el grupo que se le administró la composición de la competencia se obtuvo como valor mínimo=25, valor máximo=31,5; mediana=27,6; $Q_1=26,5$; $Q_2=27,6$; $Q_3=28,8$, con un rango intercuartil= 2,3.

Ahora para el grupo al que se administró el placebo presenta los siguientes datos, el valor mínimo=19,1, valor máximo=28,8; mediana=26; $Q_1=23,8$; $Q_2=26$; $Q_3=27,1$, con un rango intercuartil= 3,3.

Finalmente, para el grupo al que se administró la composición de la presente invención presenta los siguientes datos, valor mínimo=19,8, valor máximo=31,6; mediana=26; $Q_1=23,9$; $Q_2=26$; $Q_3=27,1$, con un rango intercuartil= 3,2.

De lo anterior, se puede indicar que los datos del IMC inicial son menos dispersos y menos variables en la composición de la competencia, mientras que los datos del placebo y de la composición de la presente invención son muy parecidos en la dispersión y variabilidad, porque el rango intercuartil es 3,3 y 3,2 respectivamente.

Definición de las principales variables y métodos de medida

El peso, la talla y el IMC se tomaron por medio de una balanza Tanita Analizador de Composición Corporal TBF 300, con capacidad hasta 200 kilogramos y precisión de 0.1 kilogramos y el tallímetro capacidad máxima hasta 2 metros precisión 0,01 metro.

La principal variable en el presente estudio es el total de kilos perdidos durante el tiempo de tratamiento, siendo esta variable de escala.

Seguimiento a los participantes

El tratamiento duró un (1) mes y se realizó seguimiento semanal al peso durante dicho mes. Al final del mes nuevamente se tomaron los exámenes y evaluaciones bajo las mismas condiciones que se realizaron al iniciar el ensayo clínico.

Programas Estadísticos Utilizados

- ❖ IBM SPSS Statistics versión 22. El SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) es un conjunto de programas orientados a la realización de análisis estadísticos aplicados a las ciencias sociales. Con más de 30 años de existencia es, en la actualidad, el paquete estadístico con más difusión a nivel mundial. En este estudio se empleó solo el módulo SPSS base, que incluye, entre otros, análisis y presentación de datos, comparación de medias y análisis de la varianza, análisis factorial por ANOVA.
- ❖ G * Poder v. 3.1.9.7 es una herramienta para calcular análisis estadísticos de potencia para muchas pruebas t diferentes, pruebas F, pruebas χ^2 , pruebas z y algunas pruebas exactas. También se puede utilizar para calcular el tamaño del efecto y mostrar gráficamente los resultados de los análisis de potencia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó la evaluación de los estadísticos descriptivos según la Tabla III, en la cual se observa que las desviaciones estándar de los datos son bajas, es decir, que los datos no están muy dispersos frente a la media.

Tabla III. Estadísticos descriptivos de las variables escalares

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Varianza
Total de kilos perdidos (kg)	150	-0,1	9,9	3,758	2,7741	7,696
N válido (por lista)	150					

En la anterior Tabla III se muestra los descriptivos de la variable total de kilos perdidos en los 150 participantes del estudio, en la cual se observa que el valor máximo de kilos perdidos fue 9,9 y el valor mínimo es para un participante que aumento de peso en 0,1 kilogramos.

En la figura 3 se observa el diagrama de cajas y bigotes para la variable total de kilos perdidos por género. Para el género femenino se obtuvo como valor mínimo=0, valor máximo=8,25 kg, mediana=3,2 kg; Q1=1,1kg; Q2=3,2 kg; Q3=5,4 kg, con un rango intercuartil= 4,3 kg.

Ahora para el género masculino se obtuvo un valor mínimo=0, valor máximo=10 kg, mediana=3,8 kg; Q1=1,6 kg; Q2=3,2 kg; Q3=7,1 kg, con un rango intercuartil= 5,5 kg.

De lo anterior, se puede indicar que los datos del total de kilos perdidos en el género femenino son menos dispersos y menos variables que los datos del género masculino.

ESTADÍSTICA INFERENCIAL

La pregunta de investigación planteada fue: ¿Existen diferencias en el total de kilos perdidos reportado por los participantes del ensayo clínico según el tipo de tratamiento aplicado?

Teniendo en cuenta lo anterior, la hipótesis que se planteó para la pregunta de investigación es una hipótesis de una de diferencia a más de dos grupos (suplemento inventivo, competencia y placebo), lo que da para evaluar los criterios para ver si se aplica un ANOVA, para demostrar si los resultados de los ensayos se deben o no a resultados del azar.

Hipótesis nula:

No existen diferencias significativas en el total de kilos perdidos reportado por los participantes dependiendo si pertenecen a un grupo tratado con alguna de las composiciones del ensayo clínico.

Aceptar H_0 si p-valor o Significancia (Sig.) $\geq \alpha$

Rechazar H_0 si p-valor o Significancia (Sig.) $< \alpha$

Hipótesis alterna:

Si existen diferencias significativas en el total de kilos perdidos reportado por los participantes dependiendo si pertenecen a un grupo tratado con alguna de las composiciones del ensayo clínico.

Evaluación de la estadística paramétrica

Se deben cumplir los siguientes dos criterios:

- i. Variable dependiente: Nivel de medición intervalar o de razón y se sigue una distribución normal (Campaña de Gauss). Si los grupos > 50 entonces se aplica la prueba Kolmogorov-Smirnov.
- ii. Variable independiente: Se evalúa la homogeneidad de las varianzas por la Prueba de Leven, está nos dice si los participantes al interior de los grupos son homogéneos entre ellos mismos con respecto hacia la variable independiente que estamos evaluando, esto debido a la asignación y selección aleatoria de los grupos.

Resultado de la evaluación de la estadística paramétrica**i. Variable dependiente:**

Se evaluó la normalidad de la variable dependiente que es el total de kilos perdidos. Dado que la muestra del estudio tiene 150 participantes, se utiliza la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad.

En esta se indica que:	Hipótesis nula	(H_0) $> 0,05$ es normal
	Hipótesis alterna	(H_a) $\leq 0,05$ no es normal

Se ha verificado la significancia de la variable de acuerdo a prueba de normalidad que se encuentran en la Tabla IV, en cada grupo de tratamiento para ver si los datos siguen una curva normal, teniendo como valor de significancia de corte el que sea mayor a 0,05 (Sig. $> 0,05$).

Tabla IV. Pruebas de normalidad

VARIABLE	TRATAMIENTO	Kolmogorov-Smirnov ^a		
		Estadístico	gl	Sig.
Total de kilos perdidos (kg)	Competencia	0,133	50	0,270
	Placebo	0,135	50	0,230
	Suplemento Inv.	0,101	50	0,200*

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Entonces, si Sig. >0,05 la muestra es normal, es decir, se acepta la hipótesis nula, siendo la muestra paramétrica, mostrando que los datos se encuentran en una distribución normal.

ii. Variable independiente:

El otro criterio que debe evaluarse es la homogeneidad de la varianza, para esta se utiliza el estadístico de Levene que dice:

Hipótesis nula (H₀)>0,05, es homogénea

Hipótesis alterna (H_a)≤0,05 no es homogénea

Se ha verificado la significancia de la variable en cada grupo de tratamiento tal como se observa en la Tabla V, para ver la homogeneidad de las varianzas teniendo como valor de significancia el que sea mayor a 0,05 (Sig. >0,05), para que la muestra sea homogénea, es decir, para aceptar la hipótesis nula, con lo cual se está cumpliendo así con el otro criterio de la evaluación paramétrica.

Tabla V. Pruebas de homogeneidad de varianza

		Estadístico de Levene	df1	df2	Sig.
Total de kilos perdidos (kg)	Se basa en la media	7,545	2	147	0,105
	Se basa en la mediana	7,644	2	147	0,105
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	7,644	2	118,635	0,105
	Se basa en la media recortada	7,420	2	147	0,105

De acuerdo a lo anterior existe homogeneidad entre los participantes dentro de los grupos frente a la variable en estudio que es el total de kilos perdidos.

La variable en estudio sigue un comportamiento paramétrico, ya que cumplen con los dos criterios para la estadística paramétrica, tanto para las variables independientes como dependientes. Por lo tanto, es viable aplicar un ANOVA a la misma para conocer si los resultados del ensayo clínico se deben o no a resultados del azar.

Por lo tanto, para el ANOVA se hace necesario realizar las siguientes hipótesis:

Hipótesis nula (Ho): No existen diferencias significativas en las medias de la variable, total de kilos perdidos reportados por los participantes del ensayo clínico según el tratamiento aplicado a cada grupo.

Hipótesis alternativa (Ha): Si existen diferencias significativas en las medias de la variable, total de kilos perdidos reportados por los participantes del ensayo clínico según el tratamiento aplicado a cada grupo.

Nivel de error del contraste (llamado α) que se selecciona por defecto es del 5%(0,05).

Aceptar Ho si p-valor o Significancia (Sig.) $\geq \alpha$

Rechazar Ho si p-valor o Significancia (Sig.) $< \alpha$

Tabla VI. Resultados de la aplicación del ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Total de kilos perdidos (kg)	Entre grupos	1061,728	2	530,864	918,538	0,0001
	Dentro de grupos	84,958	147	0,578		
	Total	1146,685	149			

Tal como se observa en la Tabla VI, el valor de Sig, es 0,001, por lo tanto, se rechaza la hipótesis nula (Ho) y se acepta la hipótesis alternativa (Ha), ya que Sig.<0,05, mostrando que, si existen diferencias significativas en las medias de la variable, total de kilos perdidos reportados por los participantes del ensayo clínico según el tratamiento aplicado a cada grupo.

ANÁLISIS POSTERIORES AL ANOVA O POST-HOC:

Este análisis se realiza cuando al realizar el contraste ANOVA se rechaza la Ho y para conocer si hay diferencias entre que medias de los diferentes grupos.

Teniendo en cuenta que en cada grupo de tratamiento del ensayo clínico se tiene 50 participantes, se aplica el método de Tukey para analizar donde están las diferencias entre los diferentes grupos de tratamiento aplicado, tal como se observa en la Tabla VII.

Tabla VII. Pruebas post hoc: Comparaciones múltiples HSD Tukey

Variable dependiente	(I) TRATAMIENTO (J) TRATAMIENTO		Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
						Límite inferior	Límite superior
	Placebo	Competencia	-2,2740*	0,1520	0,000	-2,634	-1,914
		Suplemento Inv.	-6,4260*	0,1520	0,000	-6,786	-6,066
Suplemento Inv.	Competencia	4,1520*	0,1520	0,000	3,792	4,512	
	Placebo	6,4260*	0,1520	0,000	6,066	6,786	

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel <0.05

De la Tabla VII se puede observar que hay diferencias entre los grupos de tratamiento (I) y el tratamiento (J) es decir, entre los grupos que recibieron el placebo, la composición de la competencia y la composición del suplemento inventivo, ya que la significancia fue de 0,000.

Lo anterior, también se respalda por los tres subconjuntos homogéneos (grupo que recibió la composición suplemento inventivo, grupo que recibió composición de la competencia y grupo que recibió el placebo), tal como se muestra en la Tabla VIII.

Tabla VIII. Subconjuntos homogéneos para el total de kilos perdidos HSD Tukey^a

TRATAMIENTO	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
Placebo	50	0,858		
Competencia	50		3,132	
Suplemento Inv.	50			7,284
Sig.		1,000	1,000	1,000

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 50,000

De acuerdo a la Tabla VIII, se observa que con el suplemento inventivo (Suplemento Inv.) se consigue la mayor pérdida total de peso en los tres grupos de tratamiento del presente ensayo.

Ahora bien, para cuantificar las diferencias de la variable total de kilos perdidos debido al tipo de tratamiento aplicado se analizó los resultados de los intervalos de confianza de la Tabla VII.

Variable dependiente	(I) TRATAMIENTO (J) TRATAMIENTO		Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
						Límite inferior	Límite superior
	Placebo	Competencia	-2,2740*	,1520	,000	-2,634	-1,914
		Suplemento Inv.	-6,4260*	,1520	,000	-6,786	-6,066
	Suplemento Inv.	Competencia	4,1520*	,1520	,000	3,792	4,512
		Placebo	6,4260*	,1520	,000	6,066	6,786

De lo anterior se observa que el tratamiento que consigue la menor pérdida total de peso es el grupo al que se le administró el placebo, seguido luego por el grupo al que se le administró la composición de la competencia mientras el grupo que consigue la mayor pérdida total de peso es el grupo al que se le administró el suplemento inventivo (Suplemento Inv.) donde la diferencia mínima es 6,066 kilogramos y la máxima es 6,786 kilogramos con una confianza del 95%.

Tabla IX. Descriptivos de los grupos de tratamiento frente a la variable independiente total de kilos perdidos

Descriptivos									
		N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
Total de kilos perdidos (kg)	Competencia	50	3,132	,6826	,0965	2,938	3,326	1,4	5,1
	Placebo	50	,858	,5143	,0727	,712	1,004	-,1	2,3
	Suplemento Inv.	50	7,284	1,0017	,1417	6,999	7,569	4,2	9,9
	Total	150	3,758	2,7741	,2265	3,310	4,206	-,1	9,9

Los datos de la Tabla IX muestran que el mayor valor de la media se presenta en el grupo al que se le administró la formulación del suplemento inventivo, siendo esta una diferencia significativa frente a los demás grupos.

El análisis anterior, muestra que si hay diferencias significativas entre el grupo composición del suplemento inventivo

Análisis del tamaño del efecto

Para evaluar el tamaño del efecto se utiliza el programa G*Power, resultados que se observan en la figura 4 en la cual se observa que el tamaño del efecto f (Effect size f) y la potencia (Power). El valor de tamaño del efecto $f = 1.4337209$, el cual es mayor a 0.4, lo cual muestra que el efecto de la administración de la formulación del suplemento inventivo con respecto al total del peso perdido es grande e importante.

Análisis de la potencia estadística

- El grado de probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando esta es realmente falsa. Error tipo 1.
- Es la capacidad de una prueba para detectar diferencias, relación o predicción donde están presentes.
- Convencionalmente es de 80% ($1-\beta=0,80$) lo que indica que existe un 20% de probabilidad de aceptar la hipótesis nula cuando esta es falsa. Error tipo 2.
- Está se calcula con el tamaño de muestra (n) el nivel de error (Sig./alfa) y tamaño del efecto.

También de G*Power se obtiene el dato de la potencia referenciada así:

$$\text{Power (1-}\beta \text{ err prob)} = 1,0000000$$

Hipótesis nula (Ho): No existen diferencias significativas en el total de kilos perdidos reportado por los participantes dependiendo si pertenecen a un grupo tratado con alguna de las formulaciones del ensayo clínico.

Aceptar Ho si p-valor o Significancia (Sig.) $\geq \alpha$

Rechazar Ho si p-valor o Significancia (Sig.) $< \alpha$

donde $\alpha=0,05$

Entonces, según los resultados de ANOVA para la variable de total de kilos perdidos (Ver Tabla VI) la Sig.=0,0001. Entonces, el p-valor o Significancia (Sig.) $< \alpha=0,0001 < 0,005$

Por lo tanto, se rechazó la hipótesis nula, es decir, si existen diferencias significativas en el total de kilos perdidos reportado por los participantes dependiendo si pertenece a un grupo tratado con alguna de las composiciones del ensayo clínico.

En la figura 5A se presentan los criterios para determinar la potencia. Por lo tanto, como la conclusión de la prueba fue rechazar H_0 , porque hay diferencias significativas y de los datos de G^* Power se tiene:

$$\text{Power (1-}\beta \text{ err prob)} = 1,0000000$$

$$\alpha \text{ err prob} = 0,0000001$$

Lo anterior, indica que no hay ninguna probabilidad de aceptar la hipótesis nula cuando esta es falsa, es decir, no existe el error tipo 2, porque $\beta=0$.

Y no hay ninguna probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando esta es realmente falsa, es decir, no existe el error tipo 1, porque $\alpha=0,0000001$, esto se observa claramente, en la figura 5B.

De acuerdo a lo anterior, se observa que la conclusión de indicar que, si existen diferencias significativas en el total de kilos perdidos reportado por los participantes dependiendo si pertenecen a un grupo tratado con alguna de las composiciones del ensayo clínico, es correcta.

En conclusión, para conocer si existen diferencias significativas en el total de kilos perdidos reportado por los participantes dependiendo si pertenecían a un grupo tratado con alguna de las composiciones del ensayo clínico se realizó un análisis de ANOVA de una vía. En el mencionado análisis se tomó como variable dependiente el total de kilos perdidos reportados por los participantes y como variable independiente los tres grupos formados de forma aleatoria y equiprobable a los que se les administró una composición del suplemento inventivo o una composición de la competencia o composición placebo.

Los resultados del análisis de ANOVA de una vía da un valor para el modelo fue $F(2,147) = 918,538$ Sig.=0,0001 $1-\beta=1,0000000$, $f=1,4337209$ al cual se le realizó se realizó la prueba Turkey como análisis Post hoc.

Mostrando, que si existen diferencias entre los diferentes grupos que fueron tratados, los cuales mostraron que con la composición del suplemento inventivo se obtuvo una diferencia significativa que tiene un efecto grande e importante (Media=7,284) con una significancia de 0,0001 con un IC95% [6,066, a 6,786], que con los demás grupos. Seguido muy lejos por del grupo tratado con la composición de la competencia (Media=3,132) y el grupo que tuvo las menores diferencias fue el grupo al que se administró el placebo (Media=0,858).

Adicionalmente, se muestran los resultados de la evaluación del hígado de cada participante antes y después del ensayo clínico por medio de una ecografía abdominal resultados que se muestran en la figura 6, para poder evaluar si se presentó una mejoría en los diferentes grupos del ensayo clínico. En esta figura se observa que de los 50 participantes a los que se les administró el placebo al iniciar el ensayo 15 presentaban hígado graso tipos 2, 25 participantes hígado graso tipo 1 y 8 participantes hígado ligeramente graso y al final del ensayo 25 participantes presentaron hígado ligeramente graso y los otros 25 participantes hígado graso tipo 1, es decir, y tal como se corroboran en los datos del total de peso, en este grupo algunos participantes si bajaron de peso pero esas diferencias en este grupo no fueron grandes ni importantes dentro del ensayo clínico.

Ahora bien, con base en la misma figura 6 se observa que los participantes a los que se les administró la composición de la competencia mostraron también una leve mejoría en el diagnóstico inicial del hígado, ya que inicialmente 17 presentaban hígado graso tipo 2, 25 participantes hígado graso tipo 1 y solo 8 participantes hígado ligeramente graso antes del ensayo clínico. Luego, del ensayo clínico 9 participantes presentaban hígado graso tipo 2, 29 hígado graso tipo 1 y 25 participantes hígado ligeramente graso.

Finalmente, para los participantes a los que se le administró la composición de la presente invención se observa que inicialmente 24 presentaban hígado grado tipo 2 y 26 hígado graso tipo 1. Al finalizar el ensayo se presentó una mejora superior con respecto a los otros dos grupos, ya que solo 3 participantes continuaron con el diagnóstico de hígado graso tipo 2, 25 participantes mostraron hígado graso tipo 1 y 28 participantes mejoraron su diagnóstico a hígado ligeramente graso, lo cual respalda los resultados en la reducción de peso, que mostraron los participantes en este grupo, presentando así una diferencia

importante y grande con respecto a los otros dos grupos, dando por lo tanto, una mejora en la evaluación del estado del hígado, tal como se muestra en la Tabla X.

Tabla X. Porcentaje de cambio en la evaluación del hígado de los participantes antes y después del ensayo clínico

Tratamiento	% ΔHígado ligeramente graso	% Δhígado graso tipo 1	% ΔHígado graso tipo 2
Suplemento Inv.	56%	-14%	-42%
Placebo	32%	-2%	-30%
Competencia	8%	8%	-16%

En la tabla X se muestran los porcentajes de cambio en la evaluación del hígado de los participantes antes y después del ensayo clínico, en la cual se observa que los valores positivos significan un aumento en el número de participantes en cada evaluación del hígado, mientras que un valor negativo significa una reducción de los participantes en la evaluación final del hígado.

En este orden de ideas, se observa que los participantes a los que se les administró la composición del suplemento de la invención presentaron la más alta reducción en la evaluación del estado del hígado en los estados más complicados como son hígado graso tipo 2 y tipo 1, adicionalmente, presentó un aumento en la evaluación del hígado a la condición menos perjudicial como es hígado levemente graso, mostrando así un efecto favorable de la presente composición en el diagnóstico del hígado graso.

Aplicación industrial

La presente composición de un suplemento dietario a base de algas y extractos vegetales para reducción de peso puede ser producida en cualquier laboratorio que garantice las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).