

Revisión

La fibra dietética y su interacción con los fármacos

A. González Canga, N. Fernández Martínez, A. M.^a Sahagún Prieto, J. J. García Vieitez, M.^a J. Díez Liébana, R. Díez Láiz y M. Sierra Vega

Área de Farmacología. Departamento de Ciencias Biomédicas. Facultad de Veterinaria. Universidad de León. España.

Resumen

El uso, cada vez más frecuente, de distintos tipos de fibra dietética en la población hace necesario conocer cómo interaccionan dichas fibras con los fármacos empleados simultáneamente, para garantizar un adecuado efecto terapéutico y minimizar la posibilidad de aparición de efectos adversos. En el presente trabajo se revisan las publicaciones relativas a las interacciones entre distintos tipos de fibras dietéticas purificadas y fármacos.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:535-539)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4610

Palabras clave: *Fibra dietética. Fármacos. Interacción.*

La biodisponibilidad de los medicamentos que se administran por vía oral está regida por los procesos de absorción y aclaramiento plasmático, que pueden verse influidos por la presencia de determinados componentes de la dieta en el tracto gastrointestinal^{1,2}.

La información sobre la influencia de los alimentos en la absorción de los fármacos no es muy amplia y, por lo tanto, no es fácil valorar en qué medida contribuyen en los cambios de la biodisponibilidad del medicamento, en el fracaso terapéutico y en la aparición de efectos tóxicos. Así, cambios relativamente pequeños de la biodisponibilidad pueden ser clínicamente poco importantes para medicamentos con amplio margen terapéutico, pero si éste es pequeño, como en el caso de los anticonceptivos, pueden tener serias consecuencias¹⁻⁴.

Correspondencia: M.^a Nelida Fernández Martínez.

Área de Farmacología.
Departamento de Ciencias Biomédicas.
Facultad de Veterinaria.
Universidad de León.
Campus de Vegazana, s/n.
24071 León. España.
E-mail: mnferm@unileon.es

Recibido: 1-X-2009.

Revisado: 28-XI-2009.

Aceptado: 30-XI-2009.

DIETARY FIBER AND ITS INTERACTION WITH DRUGS

Abstract

As the intake of purified dietary fibers is increasing in the society, it is necessary to know how these fibers interact with simultaneously administered drugs, in order to ensure adequate therapeutic effects, minimizing the risk for adverse effects. This paper reviews the literature on the interactions between different types of purified fibers and several drugs.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:535-539)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4610

Key words: *Dietary fiber. Drugs. Interaction.*

Se ha demostrado que los alimentos disminuyen, retrasan, incrementan o aceleran la absorción de diferentes fármacos. Los alimentos pueden influir en la absorción de los fármacos por diferentes mecanismos. Así, el incremento del flujo sanguíneo esplácnico que se produce durante la digestión, tiende a *incrementar la absorción* del producto, ya que la eficacia en la absorción entérica es función de la proporción de producto retirado por la sangre del lugar de absorción¹.

Por otro lado, los alimentos también pueden *disminuir la absorción* de los fármacos por varios mecanismos, entre los que se incluyen: la alteración del vaciado gástrico producida por la comida ingerida, la circulación relativamente rápida a través del intestino como consecuencia del incremento del peristaltismo y/o la alteración de la circulación enterohepática¹⁻³. Además, los alimentos pueden actuar como una barrera mecánica que evita el contacto del fármaco con la superficie de la mucosa digestiva^{4,6}.

Son varios los trabajos de revisión sobre la influencia de distintos componentes alimentarios en la farmacocinética y/o el efecto clínico de diferentes fármacos⁷⁻¹². En el presente trabajo se revisan las publicaciones relativas a las interacciones entre fármacos y distintos tipos de fibras dietéticas purificadas (para una información más amplia acerca de la fibra dietética consulte Rojas¹³ y Escudero y González¹⁴).

El empleo creciente de fibras purificadas en el tratamiento de patologías como la diabetes, la hipercoleste-

rolemia, el estreñimiento crónico o la obesidad, hace necesario conocer cómo interaccionan dichas fibras con los fármacos empleados simultáneamente en el tratamiento de esas enfermedades; sin embargo, estos estudios son escasos, y además, los resultados de los mismos son variables. La mayoría de los trabajos sugieren que la fibra interacciona con los fármacos, sin embargo, también hay estudios en los que no se ha encontrado que se produzca interacción.

Interacciones con fármacos que actúan sobre el sistema nervioso

En 1990, se demostró que cuando una paciente que recibía un tratamiento a base de litio ingería ispaghula husk (2 cucharillas al día), los niveles séricos del fármaco descendían un 48%, recuperándose los valores habituales tras retirar la fibra de la dieta¹⁵. Resultados similares fueron obtenidos en otro estudio¹⁶ en el que se comprobó, en 6 voluntarios sanos, que esta fibra reducía la absorción del litio (en este caso un 14%).

En 1992, se observó que, tras incluir en su dieta diferentes suplementos de fibra, 3 pacientes dejaban de responder al tratamiento con antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, doxepina e imipramina) lo que coincidía con un descenso en los niveles séricos de dichos fármacos. La supresión de la ingestión de la fibra condujo a la recuperación de los valores séricos habituales de los antidepresivos y a la mejoría clínica de los pacientes¹⁷.

Posteriormente, en 1995, se comprobó, en 4 voluntarios sanos, que la ingestión simultánea de una dosis de 200 mg de carbamazepina y 3,5 gramos de ispaghula husk daba lugar a concentraciones subclínicas del fármaco y atribuyó a la fibra la reducción de la biodisponibilidad del compuesto¹⁸.

Una interacción favorable es la que se produce entre la fibra insoluble y la levodopa, fármaco que se usa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. El consumo, durante dos meses, de fibra insoluble, a base fundamentalmente de salvado de trigo (al menos 15 gramos diarios sobre un total de 28 gramos de fibra) junto con la dosis habitual de levodopa (525 mg por día) condujo a un incremento de los niveles séricos de dicho fármaco, sobre todo a los 30 y 60 minutos tras su ingestión. También se produjo una mejoría notable en el grado de coordinación motriz de los pacientes, así como en el estreñimiento crónico que padecían. Los autores explicaron que esto se debía a la aceleración de la absorción del fármaco debido a la reducción de los tiempos de vaciado gástrico y tránsito intestinal provocados por el consumo de fibra insoluble¹⁹.

Una de las complicaciones añadidas a la enfermedad de Parkinson es el estreñimiento. La administración de fibra podría ser muy beneficiosa en estos pacientes, aunque habría que conocer si produce modificaciones en las concentraciones plasmáticas de levodopa, ya que el desarrollo de discinesias está relacionado con las alteraciones en la farmacocinética del compuesto. Así,

con el fin de evaluar la influencia de las cutículas de semillas de *Plantago ovata* en la farmacocinética de este compuesto, se administró una dosis única de levodopa por vía oral (20 mg/kg) en disolución acuosa (sola y con fibra a 2 dosis: 100 y 400 mg/kg) y junto con carbidopa (5 mg/kg), que es como se usa en la práctica clínica (sola y con fibra a 2 dosis: 100 y 400 mg/kg) a conejos sanos. La administración de esta fibra podría resultar favorable, no solo en pacientes con estreñimiento, ya que se producía un descenso en los valores de C_{max} (menos reacciones adversas), así como concentraciones finales más elevadas del fármaco (efectos más prolongados y estables), tanto cuando la levodopa se administraba sola²⁰ como en presencia de carbidopa²¹. Posteriormente se llevó a cabo un estudio de dosis repetidas (durante 7 y 14 días), comprobándose un incremento en la cantidad de levodopa absorbida con concentraciones finales mayores, así como una proceso de eliminación más lento en presencia de la fibra²².

En otros estudios, sin embargo, no se han encontrado efectos de la fibra sobre este tipo de fármacos. Así, en 1992, se demostró que cuando 6,8 gramos de ispaghula husk se ingerían junto con 1.000 mg de carbamazepina no se modificaba la absorción de dicho compuesto²³.

En otro estudio se determinó la influencia de la pectina cítrica (14 g) en la farmacocinética del ácido valproico (500 mg; dosis única) en voluntarios sanos²⁴. Estos autores comprobaron que la fibra no modificaba ni la velocidad de absorción ni la cantidad de fármaco absorbida.

Interacciones con fármacos hipolipemiantes

En 1989, se administró, a 29 pacientes con hipercolesterolemia, gemfibrozilo (900-1.200 mg/día), solo o junto con goma guar (15 g/día) y se comprobó que el uso conjunto resultaba en una mayor eficacia que la de cada uno de ellos por separado. Así, tras 3 meses de administración, los descensos en los niveles de colesterol total y LDL fueron, respectivamente, de un 27 y un 39% (terapia combinada) y de un 14 y un 10%, (al usar el gemfibrozilo solo). Además, la relación HDL/LDL se incrementó un 95 y un 72%, respectivamente, siguiendo el mismo esquema²⁵.

En otros trabajos se investigó la interacción entre la fibra dietética y resinas de intercambio iónico (secuestradores de ácidos biliares). Así, en un estudio²⁶ se comparó la eficacia de la ispaghula husk (5 g), el colestipol (5 g) y la combinación de ambos (ispaghula husk: 2,5 g + colestipol: 2,5 g) para reducir los niveles de colesterol en 121 pacientes con hipercolesterolemia moderada, que recibieron la terapia 3 veces al día durante 10 semanas. La reducción en el colesterol fue mayor con la administración conjunta (18,2%, comparado con 6,1 y 10,6%, respectivamente, para la fibra y el fármaco solos) y, además, los pacientes lo toleraban mejor. Esto permitiría, de acuerdo con los autores, reducir la dosis

habitual de este compuesto, disminuyendo así los efectos adversos que produce, como sería el estreñimiento. Por otra parte²⁷, en hamsters alimentados con colesterol, se encontraron mayores descensos en los niveles de colesterol LDL en aquellos animales que recibieron colestiramina (1%) junto con psyllium (4%) que en los que sólo se usó el fármaco. Éstos fueron, respectivamente, 55 y 33%.

También se ha estudiado la interacción entre la lovastatina, un hipocolesterolemiante, y la pectina, fibra de conocido efecto reductor de la fracción LDL del colesterol. Durante cuatro semanas se suministraron 15 gramos diarios de pectina a tres pacientes que ingerían diariamente 80 mg de lovastatina, y se observó que los niveles de LDL se incrementaban un 12, un 52 y un 58%, respectivamente. En todos los pacientes, los niveles de LDL, medidos cuatro semanas después de suspenderse la ingestión de la fibra, fueron similares a los valores previos al tratamiento simultáneo con fibra y lovastatina. Los autores explicaron estos resultados por la capacidad de la pectina para reducir la absorción intestinal de la lovastatina²⁸.

Interacciones con hipoglucemiantes orales

Shima y cols.²⁹ estudiaron, durante un periodo de 6 horas, la concentración plasmática de una sulfonilurea en 9 voluntarios sanos que ingirieron 2,5 mg de glibenclamida junto con 3,9 gramos de glucomanano, comparando los datos con los obtenidos en los mismos individuos, que posteriormente recibieron la misma dosis del hipoglucemiante, pero no la fibra. La ingestión de glucomanano produjo una reducción del 50% en la concentración de glibenclamida plasmática a los 30, 60, 90, 120 y 150 minutos. Según los autores, esta fibra reduce la absorción intestinal de la sulfonilurea, disminuyendo así su biodisponibilidad.

En un estudio posterior,³⁰ se evaluó la influencia de una fibra diferente (goma guar) en la farmacocinética de la metformina, otro fármaco hipoglucemiante. Así, se administraron 10 g de goma guar y 1,7 g de metformina, junto con una comida estándar, a 6 voluntarios sanos y comprobaron que la absorción de la metformina se retrasaba y que los niveles plasmáticos (determinados durante 6 horas) eran un 40% menores en comparación con la administración del compuesto solo (0,66 y 1,03 g/ml, respectivamente). Según los investigadores, la administración oral conjunta podría llevar a un descenso en la acción antihiper glucémica de la metformina.

Otros autores, sin embargo, no han encontrado que se produzca interacción entre la fibra y los hipoglucemiantes orales. Así, en un trabajo realizado con 10 voluntarios sanos, que recibieron una dosis de 2,5 mg de glipizida, sola o junto con 4,75 gramos de goma guar, se señaló que ni el AUC_{0-8 h} del fármaco, ni los niveles de insulina y glucosa séricas, determinados durante las 3 horas posteriores a la ingestión, diferían

entre ambos tratamientos. Los autores establecieron que esta fibra no altera la absorción de la glipizida cuando ambos se administran simultáneamente³¹.

Por otro lado, tras administrar 3,5 mg de glibenclamida junto con 5 gramos de goma guar a 9 pacientes diabéticos, no se observó ninguna interferencia en la absorción del fármaco³².

Interacciones con fármacos que actúan sobre el aparato cardiovascular

En un estudio llevado a cabo en 10 voluntarios sanos a los que se les administró simultáneamente digoxina y goma guar se encontró que la fibra reducía la absorción de la digoxina un 16%³³.

En otro trabajo³⁴, se comprobó, en 16 voluntarios sanos, que el consumo de 11 gramos de salvado de trigo junto con 0,4 mg de digoxina reducía el AUC_{0-24 h} del fármaco un 6,9%, no modificándose C_{max}, t_{max}, ni la cantidad de dicho compuesto detectada en la orina durante 24 horas. A la vista de sus resultados, los autores indicaron que esta reducción carece de importancia desde el punto de vista clínico. Resultados muy similares fueron obtenidos en otro ensayo³⁵ en el que se estudiaron las concentraciones en el estado de equilibrio estacionario de la digoxina, en 30 pacientes ancianos que recibieron el fármaco durante 4 semanas, sólo o junto con fibra (salvado de trigo o ispaghula husk). Con la ispaghula husk no se observó interferencia alguna. La inclusión del salvado de trigo dió lugar a un descenso en los niveles plasmáticos de digoxina (a las 2 semanas, aunque no a las 4), aunque las concentraciones se mantenían dentro del rango terapéutico.

Fassihi y cols.³⁶ estudiaron la influencia de una fibra insoluble (celulosa en dispersión acuosa; 15 g) en la absorción oral de teofilina (200 mg), administrada a cuatro voluntarios sanos y concluyeron que no había interacción entre ambos compuestos.

Interacciones con hormonas

En el año 1993, se determinó que el consumo de diversos suplementos de fibra (salvado de avena, fibra de soja e ispaghula husk) reducía la biodisponibilidad de la levotiroxina en 13 pacientes con hipotiroidismo, explicándose la disminución de la absorción del fármaco por un mecanismo de adsorción.³⁷

Chiu y Sherman³⁸ evaluaron la influencia de la administración de 3,4 gramos de ispaghula husk sobre la absorción de 600 µg de levotiroxina y, tras comprobar que la cantidad de fármaco absorbida, determinada durante las 6 horas posteriores a su ingestión, sólo disminuía un 9%, concluyeron que esta fibra no causa malabsorción de la levotiroxina.

Por otra parte, Fernández y cols.⁶ realizaron un estudio en conejas con el fin de comprobar si se modificaba la farmacocinética del etinilestradiol cuando 1 mg/kg

de este compuesto se administraba, por vía oral, junto con 4 gramos de dos formulaciones de fibra que contenían un elevado porcentaje de componentes insolubles [A: salvado de trigo (76,5%), fibra de fruta (12%) y goma guar (2%); B: semillas de *Plantago ovata* (65%) y cutículas de semillas de *Plantago ovata* (2,2%)], y encontraron que se reducía la cantidad de fármaco absorbido (representado por los parámetros farmacocinéticos AUC y C_{max}) entre un 29 y un 35% (fibra A y B, respectivamente), sin variar la velocidad de absorción. Para explicar estos resultados sugirieron que la fibra actúa como una barrera mecánica que evita el acceso del compuesto a la superficie de la mucosa intestinal, disminuyendo así su absorción y acortando la duración de su acción.

En un trabajo similar, García y cols.³⁹ evaluaron, también en conejas, la influencia de la goma guar y la ispaghula husk (fibras hidrosolubles) en la farmacocinética de dicho estrógeno. Así, tras administrar el etinilestradiol (1 mg/kg) junto con 3,5 gramos de goma guar por vía oral obtuvieron resultados similares a los aportados previamente⁶, al comprobar que había un descenso en AUC del 35,6% y en C_{max} del 32,2% sin que variara el valor de t_{max} (tiempo al que se alcanza la concentración plasmática máxima), sugiriendo que estas fibras actúan de modo similar. Por otro lado, aunque la ingestión de 3,5 gramos de ispaghula husk también reducía C_{max} (24,1%), el AUC aumentaba ligeramente (4,5%), produciéndose un retraso en t_{max} . Según los autores, en presencia de esta fibra se absorbe la misma cantidad de compuesto pero de forma más lenta.

Posteriormente, y en la misma línea, este equipo investigador evaluó si el glucomanano (1,5 g), fibra muy hidrosoluble que proporciona una elevada viscosidad a las soluciones que forma, modificaba la absorción oral del etinilestradiol y si lo hacía de forma diferente al administrarlo dispersado en agua o en forma de cápsulas entéricas. Al administrar la fibra en dispersión se producía un descenso en la cantidad de fármaco absorbida (C_{max} y AUC, respectivamente, 1,4 y 1,9 veces menores) sin modificarse la velocidad de absorción. Sin embargo, si la fibra se utilizaba en forma de cápsulas entéricas, la absorción era más lenta y la cantidad absorbida aumentaba de forma importante, tanto cuando la comparación se hacía con el etinilestradiol administrado solo (C_{max} y AUC, respectivamente, 7,8 y 4,1 veces mayores), como con glucomanano en dispersión oral. Estos resultados podrían deberse a que la fibra modificase la actividad de las enzimas que metabolizan este fármaco en el tracto gastrointestinal o a que favoreciese su absorción transcelular⁴⁰.

Interacciones con fármacos antimicrobianos y quimioterápicos

Por otra parte, en un estudio realizado en 10 voluntarios sanos que recibieron simultáneamente penicilina y goma guar, los autores encontraron que se alteraban los

parámetros farmacocinéticos representativos de la absorción del fármaco, disminuyendo los valores de C_{max} (concentración plasmática máxima) y AUC (área bajo la curva de niveles plasmáticos) un 25 y un 28%, respectivamente³³.

Recientemente se ha comprobado, en 64 pacientes con enfermedad diverticular, que con la administración conjunta de fibra (salvado: 20 g/día, durante 14 días) y rifamixina (1.200 mg/día) se incrementaban los efectos beneficiosos para los pacientes, atribuyendo los resultados a una menor degradación bacteriana de la fibra⁴¹.

También se ha estudiado la interacción entre la fibra y el metotrexato, compuesto empleado en quimioterapia y cuyos efectos secundarios resultan tóxicos. Para ello, administraron dietas enriquecidas con fibra soluble (pectina) o fibra insoluble (celulosa) a ratas a las que se les había inyectado el metotrexato, y no observaron una reducción en la incidencia e intensidad de las reacciones adversas, tales como la anorexia o la diarrea⁴².

Otras interacciones

En 1998, se estudió, en perros, la influencia de la ingestión de 15 gramos de goma guar sobre la absorción del paracetamol, de la hidroclorotiazida y de la cimetidina, administrados a la dosis de 500, 50 y 300 mg, respectivamente. El consumo de la fibra condujo, en el caso del paracetamol y de la hidroclorotiazida, a una reducción en C_{max} del 65 y 59%, respectivamente, y en AUC del 28 y 35%, respectivamente, mientras que con la cimetidina solo encontraron diferencias significativas en C_{max} , parámetro que disminuía un 62%. Según los autores, los dos primeros compuestos son más susceptibles a la acción de la fibra, debido a que su absorción se produce en el primer tramo del tracto gastrointestinal, en comparación con la cimetidina, cuya absorción tiene lugar a lo largo de todo el intestino delgado⁴³.

References

1. Welling PG. Influence of food and diet on drug absorption. *J Pharmacokinet Biochem* 1977; 5: 291-334.
2. Thomas JA. Drug-nutrient interactions. *Nutr Rev* 1995; 53: 271-82.
3. Yamreudeewong W, Hennen NE, Fazio A. Drug-food interactions in clinical practice. *J Family Pract* 1995; 40: 376-84.
4. Cardona D. Interacción fármacos-alimentos. *Nutr Hosp* 1999; 14: 129S-140S.
5. Delgado O, Puigventos F, Serra J. Administración de medicamentos por vía oral. *Med Clin* 1997; 108: 426-35.
6. Fernández N, Díez MJ, Terán MT, García JJ, Calle AP, Sierra M. Influence of two commercial fibers in the pharmacokinetics of ethinylestradiol in rabbits. *J Pharm Exp Therap* 1998; 286: 870-4.
7. D'Arcy PF. Nutrient-drug interactions. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1995; 14: 233-54.
8. Gauthier I, Malone M. Drug-food interactions in hospitalised patients. *Drug Safety* 1998; 18: 383-93.
9. Singh BN. Effects of food on clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 213-55.

10. Maka DA y Murphy LK. Drug-nutrient interactions: a review. *Adv Pract Acute Grit Care* 2000; 11: 580-9.
11. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. *Drugs* 2002; 62: 1481-502.
12. Fujita KI. Food-drug interactions via human cytochrome P4503A (CYP3A). *Drug Metab Drug Interact* 2004; 20: 195-217.
13. Rojas E. La fibra dietética. En: Rojas E, ed. Los carbohidratos en nutrición humana. Madrid: Aula Médica, 1994, pp. 121-37.
14. Escudero E, González P. La fibra dietética. *Nutr Hosp* 2006; 21: 61-72.
15. Perlman BB. Interaction between lithium salts and ispaghula husk. *Lancet* 1990; 17: 335.
16. Toutoungi M, Schulz P, Widmer J, Tissot R. [Probable interaction of psyllium and lithium]. [Artículo en francés]. *Therapie* 1990; 45: 358-60.
17. Stewart DE. High-fiber diet and serum tricyclic antidepressant levels. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 438-40.
18. Etman MA. Effect of a bulk forming laxative on the bioavailability of carbamazepine in man. *Drug Dev Ind Pharm* 1995; 21: 1901-6.
19. Astarloa R, Mena MA, Sánchez V, Vega L y Yébenes JG. Clinical and pharmacokinetic effects of a diet rich in insoluble fiber on Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15: 375-80.
20. García JJ, Fernández N, Carriedo D y cols. Hydrosoluble fiber (*Plantago ovata* husk) and levodopa I: experimental study of the pharmacokinetic interaction. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 497-503.
21. Fernández N, Carriedo D, Sierra M y cols. Hydrosoluble fiber (*Plantago ovata* husk) and levodopa II: experimental study of the pharmacokinetic interaction in the presence of carbidopa. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 505-9.
22. Diez MJ, García JJ, Prieto C, Fernández N, Sahagún A, Sierra M. The hydrosoluble fiber *Plantago ovata* husk improves levodopa (with carbidopa) bioavailability after repeated administration. *J Neurol Sci* 2008; 271: 15-20.
23. Ettinger AB, Shinnar S, Sinnott MJ, Moshe SL. Carbamazepine-induced constipation. *J Epilepsy* 1992; 5: 191-3.
24. Issy AM, Lanchote VL, De Carvalho D, Silva HC. Lack of kinetic interaction between valproic acid and citrus pectin. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 516-20.
25. Tuomilehto J, Silvasti M, Manninen V, Uusitupa M, Aro A. Guar gum and gemfibrozil: an effective combination in the treatment of hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1989; 76: 71-7.
26. Spence JD, Huff MW, Heidenheim P y cols. Combination therapy with colestipol and psyllium mucilloid in patients with hyperlipidemia. *Ann Intern Med* 1995; 123: 493-9.
27. Turley SD, Daggy BD, Dietsch JM. Effect of feeding psyllium and cholestiramine in combination on low density lipoprotein metabolism and fecal bile acid excretion in hamster with dietary-induced hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27: 71-9.
28. Richter WO, Jacob BG, Schwandt P. Interaction between fibre and lovastatin. *Lancet* 1991; 338: 706.
29. Shima K, Tanaka A, Ikegami H, Tabata M, Sawazaki N, Kumahara Y. Effect of dietary fiber, glucomannan, on absorption of sulfonylurea in man. *Horm Metab Res* 1983; 15: 1-3.
30. Gin H, Orgerie MB, Aubertin J. The influence of guar gum on absorption of metformin from the gut in healthy volunteers. *Horm Metab Res* 1989; 21: 81-3.
31. Huupponen R, Karhuvaara S, Seppälä P. Effect of guar gum on glipizide absorption in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28: 717-9.
32. Uusitupa M, Sodervik H, Silvasti M, Karttunen P. Effects of a gel forming dietary fiber, guar gum, on the absorption of glibenclamide and metabolic control and serum lipids in patients with non-insulin-dependent (type 2) diabetes. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990; 28: 153-7.
33. Huupponen R, Seppälä P, Iisalo E. Effect of guar gum, a fibre preparation, on digoxin and penicillin absorption in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26: 279-81.
34. Johnson BF, Rodin SM, Hoch K, Secar V. The effect of dietary fiber on the bioavailability of digoxin in capsules. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 487-90.
35. Nordström M, Melander A, Robertsson E y Steen B. Influence of wheat bran and of a bulk-forming ispaghula cathartic on the bioavailability of digoxin in geriatric in-patients. *Drug Nutr Interact* 1987; 5: 67-9.
36. Fassihi AR, Dowse R y Robertson SD. Effects of dietary cellulose on the absorption and bioavailability of theophylline. *Int J Pharmaceutics* 1989; 41: 369-72.
37. Liel Y, Harman-Boehm I, Shany S. Evidence for a clinically important adverse effect of fiber-enriched diet on the bioavailability of levothyroxine in adult hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 857-9.
38. Chiu AC, Sherman SI. Effects of pharmacological fiber supplements on levothyroxine absorption. *Thyroid* 1998; 8: 667-71.
39. García JJ, Fernández N, Diez MJ y cols. Influence of two dietary fibers in the oral bioavailability and other pharmacokinetic parameters of ethinylestradiol. *Contraception* 2000; 62: 253-7.
40. González A, Fernández N, Sahagún AM y cols. Effect of glucomannan and the dosage form on ethinylestradiol oral absorption in rabbits. *Contraception* 2004; 70: 423-7.
41. D'Inca R, Pomerri F, Vettorato MG y cols. Interaction between rifaximin and dietary fibre in patients with diverticular disease. *Aliment Pharmacol Therap* 2007; 25: 771-9.
42. Funk MA, Baker DH. Effect of fiber, protein source and time of feeding on methotrexate toxicity in rats. *J Nutr* 1991; 121: 1673-83.
43. Reppas C, Eleftheriou G, Macheras P, Symillides M, Dressman JB. Effect of elevated viscosity in the upper gastrointestinal tract on drug absorption in dogs. *Eur J Pharm Sci* 1998; 6: 131-9.