



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 355 754**

51 Int. Cl.:

A61K 31/70 (2006.01)

A61K 31/715 (2006.01)

A23L 1/053 (2006.01)

A23L 1/0522 (2006.01)

A23L 1/308 (2006.01)

A23L 1/0528 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01969415 .7**

96 Fecha de presentación : **17.07.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1305036**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2003**

54

Título: **Composición nutricional.**

30

Prioridad: **24.07.2000 EP 00115850**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.03.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.03.2011

73

Titular/es: **Société des produits NESTLÉ, S.A.**
Case Postale 353
1800 Vevey, CH

72

Inventor/es: **Rochat, Florence;**
Ballevre, Olivier y
Jann, Alfred

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 355 754 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición nutricional

5 La presente invención está relacionada con una composición nutricional que comprende carbohidratos funcionales sinérgicos para la prevención o tratamiento de infecciones por bacterias patógenas y/o para la promoción del equilibrio y salud de la flora intestinal; y el uso de la composición en la fabricación de un alimento funcional o medicamento para la prevención o tratamiento de infecciones por bacterias patógenas y/o para la promoción del equilibrio y salud de la flora intestinal.

Dentro del contexto de esta especificación la palabra "comprende" quiere indicar "incluye, entre otras cosas". No pretende significar "consiste sólo en".

10 Dentro del contexto de esta especificación la expresión "efectos secundarios" quiere indicar efectos secundarios indeseados que ocurren a menudo tras el consumo de fibra. Estos efectos secundarios incluyen, por ejemplo, flatulencias, hinchazón y dolor intestinal.

15 Se ha sugerido que existen beneficios para la salud asociados con el crecimiento de las poblaciones de bifidobacterias en el intestino. Estos beneficios incluyen un aumento de las defensas frente a bacterias patógenas, estimulación del sistema inmunitario, y beneficios para la salud relacionados con la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), así como una menor sensación abdominal. Todo esto influye en el equilibrio y salud de la flora intestinal.

Se conoce que la infección por bacterias patógenas puede perjudicar la salud. Ejemplos de estas bacterias incluye *Clostridium perfringens*, *C. difficile*, *Salmonella* y otros enteropatógenos.

20 En el pasado, la infección por estas bacterias dañinas se dejaba proceder hasta que debían tratarse con antibióticos. Los antibióticos poseen un buen efecto sobre bacterias dañinas. No obstante, el problema es que también matan a las poblaciones de bacterias intestinales que no son dañinas y que ayudan a la digestión de los alimentos. Estas poblaciones de bacterias se denominan a menudo como "amigables".

25 La patente US 5.444.054 describe composiciones que contienen fructooligosacáridos y goma arábiga y su uso en el tratamiento de la colitis ulcerosa.

La patente PE 0756828 describe composiciones que contienen fructooligosacáridos, goma arábiga y almidón resistente.

30 Por lo tanto, existe una necesidad para una composición que sea capaz de prevenir o combatir una infección por bacterias patógenas, aumentar las defensas frente a bacterias patógenas, estimular el sistema inmunitario, y/o aumentar la producción de ácidos grasos de cadena corta, ya que todos ellos conducen a la promoción de equilibrio y salud de la flora intestinal.

La presente invención está dirigida a los problemas descritos anteriormente.

De forma remarcable, se ha encontrado que los carbohidratos funcionales específicos son capaces de tener un efecto sinérgico sobre el crecimiento de poblaciones de bifidobacterias *in vitro* e *in vivo* en el intestino.

35 En consecuencia, en un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición nutricional para la prevención o tratamiento de infecciones por bacterias patógenas que comprende al menos dos carbohidratos en los que un primer carbohidrato se selecciona de entre el grupo que consiste en inulina o fructooligosacárido (FOS), y un segundo carbohidrato que es xilooligosacárido (XOS).

40 En un segundo aspecto, la invención proporciona el uso de un primer carbohidrato seleccionado de entre el grupo que consiste en inulina o fructooligosacárido (FOS), y un segundo carbohidrato que es un xilooligosacárido (XOS), para la fabricación de un alimento o medicamento funcional para la prevención o tratamiento de una infección por bacterias patógenas.

Los carbohidratos pueden obtenerse comercialmente o más fácilmente, mediante el uso de una fuente natural (por ejemplo: chicoria como fuente de inulina).

45 Preferiblemente, el alimento o medicamento funcional o composición comprende fructooligosacárido y xilooligosacárido.

50 Preferiblemente, el alimento o medicamento funcional o composición comprende entre alrededor de 1 g a alrededor de 20 g de un primer carbohidrato y entre alrededor de 0,1 a alrededor de 20 g de un segundo carbohidrato. Más preferiblemente, comprende entre alrededor de 1 g a alrededor de 3 g de un primer carbohidrato y entre alrededor de 0,2 g a alrededor de 3 g de un segundo carbohidrato para niños. Lo más preferible, comprende entre alrededor de 2 g a alrededor de 5 g de un primer carbohidrato y entre alrededor de 2 g a alrededor de 5 g de un segundo carbohidrato para adultos. Aunque puede ser evidente, no hay limitaciones específicas excepto por lo referente al consumo razonable

y al precio. Las cantidades proporcionadas corresponden a una dosis diaria, que puede dividirse en varias tomas en un día.

Preferiblemente, en una realización de la invención una proporción en peso del primer y segundo carbohidrato funcional es 1-20 : 0,1 - 20. Más preferiblemente, está entre 0,05 - 10: 1, y aún más preferiblemente, entre 0,1 - 10: 1.

5 Preferiblemente, una realización de la invención se formula para consumo y/o administración en humanos. Preferiblemente, una realización alternativa se formula para consumo y/o administración en animales de compañía.

Una ventaja de la presente invención es que proporciona una composición que puede proporcionarse en un producto alimenticio funcional y que por lo tanto no requiere una administración especial.

10 Otra ventaja de la presente invención es que, no afecta adversamente a bacterias intestinales no dañinas ni mata bacterias amigables presentes en el intestino.

15 Aún otra ventaja de la presente invención es que proporciona un descenso de la dosis diaria de carbohidratos necesarios en el intestino para obtener la estimulación de bifidobacterias intestinales y para la promoción del beneficio para la salud asociado. Las ventajas que este descenso proporciona incluye la reducción de los efectos secundarios (molestias abdominales) inducidas por el consumo de algunos carbohidratos fermentables, y en algunos casos una reducción del coste.

Aún otra ventaja de la presente invención es que proporciona una composición de carbohidratos que poseen varias longitudes de cadenas de carbohidrato. Estos proporcionan la ventaja de modular la fermentación a través del colon a medida que la composición lo atraviesa.

20 Otras características adicionales y ventajas de la presente invención se describen en, y serán evidentes a partir de la descripción de las presentes realizaciones preferibles que se describen más adelante con referencia a las figuras en las que:

la Figura 1 muestra el efecto de varios carbohidratos o mezclas de los mismos en las bifidobacterias fecales en humanos.

25 De acuerdo con la invención es posible estimular específicamente el crecimiento de bifidobacterias intestinales u otras bacterias de ácido láctico mediante el uso de carbohidratos específicos no digeribles (fibra o sustancias similares a la fibra), in vivo e in vitro. En humanos y animales, la población de bifidobacterias no es la misma de un individuo a otro y a menudo comprende varias especies diferentes de bifidobacterias.

30 Las enzimas de bifidobacterias implicadas en la fermentación de realizaciones de una composición de acuerdo con la invención no son idénticas y se diferencian dependiendo de las estructuras físicas y químicas de los carbohidratos. Además, las bifidobacterias no se parecen respecto a su capacidad enzimática, y así, la capacidad de fermentar una u otra fibra no es la misma de una bacteria a otra.

35 Así, una composición de acuerdo con la invención que comprende una mezcla de dos o más carbohidratos promueve el crecimiento de más especies de bifidobacterias que un solo carbohidrato. Sorprendentemente, existe una sinergia entre carbohidratos sobre la estimulación de bifidobacterias y sus beneficios para la salud (ejemplos de carbohidratos incluyen: fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, goma de semilla de soja, goma, almidón.

40 A continuación se proporcionan características adicionales de las composiciones de acuerdo con la invención. Los datos comparativos que muestran los resultados en los estudios en humanos para el uso de fructooligosacáridos más goma de acacia o más xilooligosacáridos se proporcionan en los Ejemplos. Los datos demuestran un mayor aumento de bifidobacterias con una mezcla sinérgica de carbohidratos que con tan sólo un carbohidrato. Estos ejemplos se describen a continuación.

45 En una realización, una composición nutricional comprende preferiblemente una fuente de proteínas. La proteína dietética es preferible como fuente de proteínas. La proteína dietética puede ser cualquier proteína dietética adecuada; por ejemplo proteína animal (como proteína de la leche, proteína de carne o proteína de huevo); proteína vegetal (como proteína de soja, proteína de trigo, proteína de arroz, y proteína de guisantes); una mezcla de aminoácidos libres; o una combinación de los mismos. Las proteínas de la leche como la caseína, las proteínas de suero o las proteínas de soja son particularmente preferibles.

La composición puede también comprender una fuente de carbohidratos y/o una fuente de grasas.

50 Si la fórmula nutricional incluye una fuente de grasas, la fuente de grasas proporciona preferiblemente entre alrededor de un 5% a alrededor de un 55% de la energía de la fórmula nutricional; por ejemplo entre alrededor de un 20% a alrededor de un 50% de la energía. Los lípidos que componen la fuente de grasas pueden ser cualquier grasa adecuada o mezcla de grasas. La grasa vegetal es particularmente adecuada; por ejemplo aceite de soja, aceite de palma, aceite de coco, aceite de cártamo, aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de canola, lecitinas, y similares. Otras grasas animales como la grasa de leche puede también añadirse si se desea.

Puede añadirse una fuente adicional de carbohidratos a la composición nutricional. Ésta preferiblemente proporciona entre alrededor de un 40% y alrededor de un 80% de la energía de la composición nutricional. Cualquier carbohidrato adecuado puede utilizarse, por ejemplo sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa, sólidos de jarabe de maíz, maltodextrina, o una mezcla de los mismos.

5 También puede añadirse fibra dietética adicional si se desea. Si se añade, comprende preferiblemente hasta alrededor de un 5% de la energía de la composición nutricional. La fibra dietética puede ser de cualquier origen adecuado, incluyendo por ejemplo soja, guisante, avena, pectina, goma guar, goma arábica, fructooligosacárido o una mezcla de los mismos.

10 Pueden incluirse vitaminas y minerales adecuados en la composición nutricional en una cantidad que cumple con las guías apropiadas.

Uno o más emulsificantes de calidad alimentaria pueden incluirse en la composición nutricional si se desea; por ejemplo tartaratos de diacetilo de mono- y diglicéridos, lecitina y mono- o diglicéridos o una mezcla de los mismos. De forma similar pueden incluirse sales adecuadas y/o estabilizantes.

15 La composición nutricional se administra preferiblemente por vía enteral; por ejemplo en forma de polvos, un concentrado líquido, o un brebaje listo para tomar. Si se desea producir una fórmula nutricional en polvo, la mezcla homogénea se transfiere a un aparato de secado adecuado como un secador por pulverización o un liofilizador y convertirlo en polvo.

20 Alternativamente, un producto alimentario común puede enriquecerse con una realización de la composición. Por ejemplo, una leche fermentada, un yogur, un queso fresco, una leche cuajada, una barra de confitería, copos o barras de cereales para el desayuno, una bebida, leche en polvo, un producto basado en soja, un producto no lácteo fermentado o un suplemento nutricional para nutrición clínica, fórmulas infantiles o comida para bebés. Entonces, la cantidad de la composición añadida es preferiblemente de al menos alrededor de un 0,01% en peso.

Una realización de la composición puede incluirse en un producto de confitería, por ejemplo un dulce o bebida dulce.

25 Los siguientes ejemplos se proporcionan sólo a modo de ilustración y de ninguna manera deben entenderse como limitantes del objeto de la presente solicitud. Los porcentajes y partes son en peso a no ser que se indique de otra manera.

Ejemplo 1: Composición nutricional.

Se utilizó un diseño paralelo, que consiste en 3 grupos de 29 voluntarios cada uno:

30 **FOS:** 6 g diarios de (Raftilosa P95N) durante 6 semanas.

XOS: 0,4 g diarios de Xilo-oligo P95 durante 6 semanas

XOS FOS: 4 g diarios de FOS y 0,2 g diarios de XOS, durante 6 semanas

35 Antes de las 6 semanas de tratamiento, se observó un periodo de lavado de 3 semanas. Se hizo un seguimiento de los participantes durante 5 semanas adicionales tras la finalización del tratamiento. Durante el periodo de lavado y de seguimiento, los voluntarios recibieron un placebo.

Durante el periodo completo de ensayo, los sujetos se abstuvieron de comer yogures fermentados y productos que contuvieran bifidus.

40 En general los sujetos en ensayo mostraron un aumento del número de bifidobacterias, particularmente de aquellas que presentan un valor inicial bajo. También se calcularon la media y mediana que también aumentaron. Un análisis estadístico formal proporcionó el siguiente resultado:

| FOS [\log_{10} ufc/g] | Inicio | +1 Semana | Diferencia | valor p |
|--------------------------------------|--------|-----------|------------|---------|
| Media (test t) | 8,41 | 9,02 | +0,61 | 0,019 |
| XOS [\log_{10} ufc /g] | | | | |
| Media (test t) | 7,43 | 8,11 | +0,68 | 0,042 |
| XOS FOS [\log_{10} ufc /g] | | | | |
| Media (test t) | 7,39 | 8,85 | +1,45 | <0,001 |

Existen diferencias en el número de bifidobacterias entre la semana de inicio y la primera semana de

tratamiento.

Los resultados mostrados en la tabla proporcionan una evidencia clara que FOS y XOS FOS aumentan significativamente el número medio de bifidobacterias. Este también es el caso de XOS, pero en menor medida. El aumento obtenido con la mezcla XOS FOS es de forma sinérgica superior.

5 **Ejemplo 2** : (comparativo)

El ensayo se diseñó, de acuerdo con el protocolo, para comparar tres grupos de 32 respondedores a 31 sujetos en paralelo:

FOS: 200 ml de leche descremada con Raftilosa P95®, 6 g por porción.

Fibergum: 200 ml de leche descremada con Fibergum AS IRX®, 6 g por porción.

10 **FOS + Fibergum**: 200 ml de leche descremada con Raftilosa P95® (3 g por porción) y Fibergum TX® (3 g por porción).

Se analizaron muestras de heces a los 7, 21, 28, 49 y 71 días tras el inicio del estudio. El periodo de intervención está entre el día 21 y el día 49. El cambio del día 21 al día 28 es de particular interés.

15 De acuerdo con el protocolo, se espera un aumento de $+1.35 \log_{10}$ ufc/g de Bifidobacterias en heces tras una semana de tratamiento para el grupo de **FOS + Fibergum**.

Los cambios individuales en el grupo **FOS + Fibergum** desde el día 21 al día 28 se resumen a continuación:

| Mín. | 1er Qu. | Media | 3er Qu. | Máx. |
|-------|---------|-------|---------|------|
| -0,33 | 0,07 | 1,384 | 1,42 | 6,73 |

20 Las diferencias se analizaron de dos formas, primero desde un punto de vista cuantitativo, después desde un punto de vista cualitativo:

El uso de un estimador robusto de localización, por ejemplo el estimador M que utiliza la función bicuadrado de Turkey proporciona una "media" de $0,307 \log_{10}$ ufc/g de heces, cercano al valor de la mediana. Se calculó un intervalo de confianza del 95% mediante un bootstrap de 1000 veces (esto es porque el estimador M es preferible comparado con la mediana en este caso). Esto proporciona como límites 0,14 y 1,00, que es un intervalo que no incluye el valor 0, indicando que el aumento fue estadísticamente significativo.

25 Se determinaron los "respondedores": se escogió un criterio de aumento de al menos $+0,5 \log_{10}$ ufc/g de heces. Esto se observó en 13 de los 29 sujetos, que representaban el 44,8% de los voluntarios. El intervalo de confianza del 95% para esta proporción fue del 27 al 64%. Podemos decir que al menos el 27% de los sujetos responden a la dieta proporcionada, y que podría ser de hasta el 64%.

30 Usando ambas aproximaciones, obtenemos un resultado significativo.

Para el grupo de la **Fibergum**, obtenemos las siguientes diferencias:

| Mín. | 1er Qu. | Media | 3er Qu. | Máx. |
|-------|---------|--------|---------|------|
| -6.26 | 0 | 0.6678 | 0.875 | 6.6 |

35 Aquí, las diferencias en la mediana y la media estaban cercanas, y un test t fue apropiado. El aumento medio estaba en el límite de la significancia estadística (valor $p = 0,09$, IC 95%: [-0,11, 1,45]).

Finalmente, para el grupo FOS, las diferencias se distribuyeron como sigue:

| Mín. | 1er Qu. | Media | 3er Qu. | Máx. |
|-------|---------|--------|---------|------|
| -4.04 | 0.0625 | 0.2853 | 0.655 | 4.31 |

Ejemplo 3 : (comparativo)

40 Se asignaron 100 voluntarios de forma aleatoria a 4 grupos de dieta, pero se estratificaron según la cantidad de Bifidobacterias nativas intestinales antes del ensayo, sexo, edad y media de las porciones de fibra en la dieta diaria. Los 4 grupos de dieta se describen a continuación:

- **Control** Producto de referencia
- **FOS+GUM** Raftilosa® 3 g y Fibergum 3,56 g por porción

- **Almidón** Almidón resistente 10g por porción
- **Mezcla** Raftilosa® 3 g + Fibregum 3,56 g + Almidón resistente 10 g por porción

5 El análisis primario es el resultado del efecto sobre la cantidad de Bifidobacterias en las heces. También se analizó el número de otros microorganismos. Otro análisis se llevó a cabo para determinar los cambios de sensación abdominal (flatulencias, calidad y número de deposiciones) según la evaluación de los voluntarios, seguido por el análisis de varios ácidos grasos de cadena corta medidos en las heces.

Los 100 voluntarios se distribuyeron en 4 grupos como sigue:

- Control: 13 sujetos (8 mujeres, 5 hombres)
- FOS+GUM: 29 sujetos (19 mujeres, 10 hombres)
- 10 • Almidón: 29 sujetos (19 mujeres, 10 hombres)
- Mezcla: 29 sujetos (19 mujeres, 10 hombres)

La cantidad media de bifidobacterias, edad y porciones de fibra fue similar. Hay un sujeto que claramente no fue cumplidor (Grupo "FOS+GUM"), y sus datos se han omitido.

15 Se propuso demostrar que tras 4 semanas de tratamiento, el 50% de los sujetos muestran un aumento de al menos $+0,5 \log_{10}$ ufc/g de heces de Bifidobacterias. Los límites inferiores de un intervalo de confianza de 95% (IC) para la proporción estimada debe estar por encima del 25%.

Para la duración "Día 20 a día 48", se obtuvieron los siguientes resultados de \log_{10} ufc bifidobacterias/g de heces (p) en (n) número de personas. El número de (n) con al menos un $0,5 \log_{10}$ ufc/g se muestra en la primera columna (+0,5).

20 Bifidobacterias: Día 48 menos día 20

| | +0,5 | n | p | Inferior | superior |
|-----------|------|----|------|----------|----------|
| Control | 3 | 13 | 23,1 | 6,2 | 54,0 |
| FOS+GUM | 9 | 27 | 33,3 | 17,2 | 54,0 |
| Almidón | 7 | 27 | 25,9 | 11,9 | 46,6 |
| 25 Mezcla | 13 | 27 | 48,1 | 29,2 | 67,6 |

En la tabla anterior, vemos que en el grupo control, hay 3 de 13 sujetos que presentan un aumento de la menos $0,5 \log_{10}$ ufc/g de heces. Esto representa un 23,1%, con un intervalo de confianza de 95% (IC) en un rango entre 6,2% y 54,0%. Para la mezcla, la proporción fue cercana al 50%, y el límite inferior del IC 95% es de alrededor del 25%. Claramente hay un efecto significativo tras 4 semanas de consumición de la mezcla.

30 Tras 1 semana, se obtuvieron los siguientes resultados:

Bifidobacterias: Día 27 menos día 20

| | +0,5 | n | p | Inferior | superior |
|------------|------|----|------|----------|----------|
| Control | 5 | 13 | 38,5 | 15,1 | 67,7 |
| FOS+GUM | 12 | 26 | 42,9 | 25,0 | 62,6 |
| 35 Almidón | 9 | 28 | 32,1 | 16,6 | 52,4 |
| Mezcla | 11 | 29 | 37,9 | 21,3 | 57,6 |

Aquí, el efecto de FOS+GUM fue significativo, y la mezcla estaba en el límite de la significancia estadística.

40 Los cambios en las cantidades de bifidobacterias se revisaron tras 1 y 4 semanas de tratamiento para evaluar si está relacionado con la media de las porciones de fibra ingerida por el sujeto. No se encontró una asociación sorprendente.

45 Se llevaron a cabo experimentos similares para determinar las cantidades de lactobacilus, bacteroides, enterobacterias y clostridium perfringens. Se encontró sorprendentemente que el número de estas bacterias no cambia significativamente con respecto a las diferentes dietas. Esto demostró el resultado sorprendente que una realización de la invención afecta específicamente en el aumento de las bifidobacterias. Este resultado afecta positivamente a la digestión, combate la infección por bacterias patógenas, estimula el sistema inmunitario, aumenta la producción de ácidos grasos de cadena corta y conduce a la promoción del equilibrio y salud de la flora intestinal.

REIVINDICACIONES

1. Una composición nutricional para la prevención o tratamiento de infecciones por bacterias patógenas, en la que la composición comprende al menos dos carbohidratos en los que un primer carbohidrato se selecciona de entre el grupo que consiste de inulina o fructooligosacárido (FOS), y un segundo carbohidrato es xilooligosacárido (XOS).
2. Una composición nutricional de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la chicoria es la fuente de inulina.
- 5 3. Una composición nutricional de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el primer carbohidrato es fructooligosacárido.
4. Una composición nutricional de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la proporción en peso del primer y segundo carbohidrato es 1-20: 0,1-20.
- 10 5. Una composición nutricional de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que está formulada para el consumo y/o administración en humanos o animales de compañía.
6. Una composición nutricional de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende un tercer carbohidrato, que es almidón resistente.
- 15 7. El uso de un primer carbohidrato seleccionado de entre el grupo que consiste de inulina o fructooligosacárido (FOS), y un segundo carbohidrato que es xilooligosacárido (XOS), para la fabricación de un alimento o medicamento funcional para la prevención o tratamiento de infecciones por bacterias patógenas.
8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la chicoria es la fuente de inulina.
9. El uso de acuerdo con la reivindicación 7 o 8, en el que el primer carbohidrato es fructooligosacárido.
10. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que la proporción en peso del primer y segundo carbohidrato es 1-20: 0.1-20.
- 20 11. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que un alimento o medicamento funcional está formulado para el consumo y/o administración en humanos o animales de compañía.
12. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en el que un alimento o medicamento funcional comprende un tercer carbohidrato, que es almidón resistente.

Figura 1

Efecto de varios CHO o mezclas de éstos en las bifidobacterias fecales en humanos

