

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 838**

51 Int. Cl.:

A61K 35/74 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2007 E 07301736 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012 EP 2072053**

54 Título: **Método para disminuir el contorno abdominal administrando una bacteria del tipo Bifidobacterium**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.02.2013

73 Titular/es:

**COMPAGNIE GERVAIS DANONE (100.0%)
17, BOULEVARD HAUSSMANN
75009 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

**GOUPIL-FEULLERAT, NATHALIE;
GUYONNET, DENIS y
JAKOB, STEFAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 395 838 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

Método para disminuir el contorno abdominal administrando una bacteria del tipo Bifidobacterium

5 La presente invención se refiere a *Bifidobacterium animalis* para uso en la disminución del contorno abdominal en un individuo con IBS que presenta o se ve sometido a aumento del contorno abdominal, en el cual se administran al día al menos 1×10^9 cfu de dicha *Bifidobacterium animalis* a dicho individuo durante al menos 15 días. La presente invención se refiere también a un método no terapéutico para disminución del contorno abdominal en un individuo sano, que comprende el paso de administrar a dicho individuo al menos aproximadamente 1×10^9 cfu al día de una bacteria seleccionada del grupo de bacterias *Bifidobacterium animalis*.

10 El contorno abdominal cambia durante el día en los individuos sanos normales y parece seguir un patrón particular - a saber, aumenta a medida que avanza el día, es más pronunciado después de las comidas y disminuye por la noche.

El aumento del contorno abdominal, especialmente después de las comidas, es para muchos individuos un malestar cotidiano o puntual que dichos individuos querrían hacer desaparecer o al menos reducir.

15 Un aumento importante del contorno abdominal puede indicar también un trastorno funcional del intestino como el síndrome de intestino irritable (IBS).

El síndrome de intestino irritable (IBS) es un trastorno funcional del intestino en el cual el dolor o malestar abdominal está asociado con defecación o cambio en el hábito intestinal y con características de defecación desordenada.

20 Los pacientes pueden presentar estreñimiento (IBS-C) o diarrea (IBS-D), o una mezcla de ambos (IBS-M) o ninguna de estas tres características (IBS-U; U significa "carente de subtipo") (1). El IBS afecta a una proporción comprendida entre 10% y 20% de la población (1-4), y da como resultado un absentismo laboral importante y calidad de vida reducida (5-6). Aunque el mismo da cuenta de aproximadamente la mitad de las referencias clínicas de gastroenterología (7) el tratamiento disponible está lejos de ser adecuado (1,7).

25 Así pues, existe la necesidad de medios para reducir parcial o totalmente pequeños aumentos del contorno abdominal para los individuos sanos, pero también para reducir parcial o totalmente aumentos más importantes del contorno abdominal para los pacientes de IBS.

Se ha demostrado que el uso de ciertas preparaciones probióticas, que contienen bacterias tales como bacterias propiónicas, lactobacilos y/o bifidobacterias, hace posible modificar la flora en el colon de ciertos pacientes (8, 9, 9bis). Además, tanto en el hombre como en modelos animales, se ha demostrado que cierto número de probióticos modifican la contractilidad gastrointestinal o la flatulencia, meteorismo, o dolor abdominal excesivos (10).

30 Guyonnet et al., *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2007, da a conocer los efectos de *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 sobre el IBS. Marteau et al., *Aliment Pharmacol Ther.*, 2002, da a conocer el uso de *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 para acortamiento del tiempo de tránsito por el colon en mujeres sanas.

35 Sorprendentemente, se ha encontrado que la administración de al menos aproximadamente 1×10^9 cfu de *Bifidobacterium animalis* al día durante al menos 15 días puede reducir significativamente el contorno abdominal en un individuo.

Un objeto de la presente invención es por tanto *Bifidobacterium animalis* para uso de acuerdo con la reivindicación 1, y el método no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 14.

En una realización preferida de la invención, dicha bacteria se administra en el método no terapéutico durante al menos 15 días.

40 El término "contorno abdominal" quiere dar a entender la medida de la distancia alrededor del abdomen en un punto específico, usualmente al nivel del botón abdominal (ombigo). Para medir el contorno abdominal puede utilizarse la pletismografía de inductancia abdominal.

La medida del contorno abdominal puede ser útil también para la determinación de una distensión abdominal objetiva.

45 Para la comprensión de la invención, debe entenderse que el aumento del contorno abdominal y el hinchamiento no son sinónimos para los especialistas actuales en gastroenterología.

50 Hasta fechas recientes, la investigación en hinchamiento y distensión ha sido escasa y en gran parte empírica, habiéndose basado además en la suposición de que los dos descriptores describían el mismo fenómeno. Así, la interpretación de los datos de estudios anteriores es difícil e incluso hoy en día los pacientes y sus médicos utilizan a menudo los términos de manera sinónima. Sin embargo, con el desarrollo de vías más objetivas de evaluación de

los mismos tales como la técnica de enfrentamiento a los gases o la pletismografía de inductancia abdominal existen pruebas crecientes de que hinchamiento y distensión pueden tener mecanismos patofisiológicos diferentes.

5 Mientras que el hinchamiento es una sensación subjetiva medida por un cuestionario presentado al paciente, el aumento del contorno abdominal puede medirse por vías objetivas, tales como la pletismografía de inductancia abdominal. Numerosos estudios han demostrado que sólo aproximadamente la mitad de los pacientes que comunican la sensación de hinchamiento exhiben distensión abdominal objetiva más allá de un intervalo de control de 90%, como se mide por la técnica recientemente validada de la Pletismografía de Inductancia Abdominal.

10 Los mecanismos sensoriales parecen ser más importantes en el hinchamiento y por tanto este síntoma puede verse aliviado por fármacos que afectan a esta modalidad (por ejemplo, se ha sugerido el testado de antidepressivos tricíclicos (11). En contraste, la distensión abdominal tiene una base más mecánica y se ha sugerido el testado de laxantes y procinéticos, que son una clase de fármacos utilizados en el sistema digestivo (v.g. Alosetrón o Tegaserod) (11).

15 Así pues, se ha hecho evidente que no todos los individuos que se sienten hinchados exhiben necesariamente un aumento en el contorno abdominal. Esto ha conducido a que el término hinchamiento deba utilizarse para describir la sensación de presión abdominal incrementada, en tanto que el descriptor distensión y contorno abdominal debería utilizarse únicamente cuando existe un cambio real en la circunferencia abdominal (11).

20 Mecanismos complejos que a veces se solapan parecen estar involucrados en la distensión abdominal (11). El aumento del contorno abdominal se observa tanto en IBS-C como en IBS-D, que están asociados con condiciones de tránsito opuestas, es decir respectivamente lentas y rápidas (13). Esto se ve soportado también por el hecho de que otros mecanismos distintos del tránsito están involucrados en el aumento del contorno abdominal, tales como sensación visceral o tratamiento de los gases, así como mecanismos relacionados con el sexo (11).

25 Debe entenderse que el término "administración" significa "administración oral", es decir que el individuo ingerirá por vía oral una bacteria de acuerdo con la presente invención o una composición que comprende las bacterias de acuerdo con la presente invención, o "administración directa", es decir que una bacteria de acuerdo con la presente invención o una composición que comprende las bacterias de acuerdo con la presente invención se administrará directamente in situ, en particular por colonoscopia, o rectalmente mediante supositorios.

La administración oral de una composición que comprende la bacteria para uso de acuerdo con la presente invención puede hacerse en la forma de cápsulas de gelatina, de cápsulas, de tabletas, de polvos, de gránulos o de soluciones o suspensiones orales.

30 En una realización preferida de la invención, dicha composición para uso de acuerdo la invención es una composición alimentaria que puede utilizarse en la producción de nuevos alimentos o ingredientes de alimentos como se define en la Regulación EC No. 258/97, y en particular en la fabricación de alimentos funcionales. Puede considerarse que un alimento es funcional si se demuestra satisfactoriamente que el mismo ejerce un efecto beneficioso sobre una o más funciones diana en el organismo, más allá de los efectos nutricionales usuales, mejorando el estado de salud y de bienestar y/o reduciendo el riesgo de una enfermedad (12).

35 En una realización preferida de la invención, dicha bacteria se administra en la forma de un producto lácteo. En particular, el producto lácteo es un producto lácteo fermentado y más particularmente el producto lácteo fermentado es un yogur.

40 Dicha composición puede constituir en particular un probiótico envasado, por ejemplo, en la forma de una cápsula o una cápsula de gelatina.

En otra realización preferida de la invención, dicha composición para uso de acuerdo con la invención es una composición farmacéutica, combinada también con un portador farmacéuticamente aceptable, que puede comprender excipientes.

Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende también al menos otro agente activo contra el IBS.

45 El término "composición farmacéutica" tiene por objeto significar "fármaco" u "OTC (fármaco de venta sin receta)".

De acuerdo con la invención, la disminución del contorno abdominal del individuo es al menos aproximadamente 1 cm.

Preferiblemente, la disminución del contorno abdominal del individuo es al menos aproximadamente 1,5 cm.

50 Es asimismo posible cuantificar la disminución del contorno abdominal del individuo en porcentaje de disminución del contorno abdominal del individuo.

De acuerdo con experimentos realizados por los inventores (véase la parte "Ejemplos"), los valores medios de contorno abdominal en los individuos observados son aproximadamente 81,5 cm en condiciones basales al comienzo del día (es decir por la mañana) y el aumento medio de contorno abdominal durante el día es 3,5 cm (figura 2A).

5 En una realización de la invención, la disminución de contorno abdominal es una disminución en la distensión relativa abdominal máxima.

El término "disminución relativa de la distensión abdominal máxima" tiene por objeto significar "porcentaje de reducción de la distensión abdominal máxima".

10 La "distensión máxima" o "distensión abdominal máxima" o "aumento máximo del contorno abdominal" se define como el contorno abdominal medio a lo largo de una hora de registro en la cual el contorno alcanzaba su valor máximo.

15 Por ejemplo, un paciente que tenga un contorno abdominal de 81,5 cm en condiciones basales, y que tenga un aumento del contorno abdominal máximo de 6 cm, que tuviera una disminución del contorno abdominal de 3 cm (es decir 3,7% del contorno abdominal) exhibirá una disminución de la distensión abdominal máxima relativa de 50% (3 cm/6 cm).

Preferiblemente, la disminución en la distensión abdominal máxima relativa es al menos aproximadamente 50%.

Además, debe indicarse que se han observado aumentos de este contorno abdominal de hasta 12 cm en algunos pacientes con IBS (13).

La bacteria se selecciona del grupo de bacterias de *Bifidobacterium animalis* y está considerada como un probiótico.

20 El término "probióticos" tiene por objeto significar subproductos dietéticos que contienen bacterias o levaduras potencialmente beneficiosas. De acuerdo con la definición adoptada actualmente por los organismos FAO/WHO, los probióticos son: 'microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del hospedador'. Las bacterias de ácido láctico son el tipo más común de microbios utilizados. Las bacterias de ácido láctico se han utilizado en la industria alimentaria desde hace muchos años, debido a que son capaces de convertir azúcares (con inclusión de la lactosa) y otros carbohidratos en ácido láctico. Esto no sólo proporciona el sabor agrio característico de los productos lácteos fermentados tales como el yogur, sino también que, por disminuir el pH, pueden crear menos oportunidades para el crecimiento de organismos de la pudrición, implicando por tanto beneficios muy importantes para la salud al prevenir las infecciones gastrointestinales. Las bacterias probióticas utilizadas más extensamente son cepas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

35 Los cultivos bacterianos probióticos tienen por objeto ayudar a que la flora intestinal existente naturalmente en el cuerpo se restablezca por sí misma. Los mismos son recomendados a veces por los médicos, y, más frecuentemente, por los nutricionistas, después de un tratamiento con antibióticos, o como parte del tratamiento para la candidiasis relacionada con el intestino. Se han hecho públicas afirmaciones de que los probióticos refuerzan el sistema inmunitario para convertir las alergias y otras enfermedades inmunológicas.

La bacteria se selecciona en el grupo de *Bifidobacterium animalis*.

Más preferiblemente, la bacteria es *B. animalis* CNCM I-2494.

La bacteria de acuerdo con la presente invención es una *Bifidobacterium animalis*.

40 Más preferiblemente, la bacteria de acuerdo con la presente invención es un *Bifidobacterium animalis* depositado bajo el número I-2494 en el CNCM en fecha 20 de junio de 2000. Esta cepa es conocida bajo el código DN-173 010 y está protegida, con su uso como modulador de glicosilación de la superficie de las células intestinales, por la patente europea EP 1.297.176.

45 En una realización preferida de la invención, se administran al individuo aproximadamente 1×10^{10} cfu de bacterias al día durante al menos 15 días, preferiblemente al menos 28 días. Más preferiblemente, se administran al individuo $1,25 \times 10^{10}$ cfu de bacterias dos veces al día durante al menos 15 días, preferiblemente al menos 28 días.

De acuerdo con la invención, el individuo puede ser un niño, un adulto o un anciano, preferiblemente un adulto.

En una realización preferida de la invención, el individuo es una mujer.

De hecho se ha demostrado que los individuos del sexo femenino tienen predisposición para aumento del contorno abdominal, la distensión abdominal y el síndrome de intestino irritable (1, 13).

En una realización preferida del método no terapéutico, el individuo sufre o está sometido a aumento del contorno abdominal.

5 El propósito de dicho método no terapéutico es disminuir el contorno abdominal de los individuos sanos de la población, en particular después de las comidas. Preferiblemente, dicho método no terapéutico consiste en disminuir la distensión máxima relativa de contorno abdominal de dichos individuos.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, la composición para uso de acuerdo con la invención está destinada al tratamiento del síndrome de intestino irritable (IBS).

10 En gastroenterología, el síndrome de intestino irritable (IBS) o colon espástico es un trastorno funcional del intestino caracterizado por dolor abdominal y cambios en los hábitos intestinales que no están asociados con ninguna anomalía observada en los tests clínicos rutinarios. Es bastante común y abarca hasta el 20-50% de las visitas a los especialistas en gastroenterología. El dolor de la parte inferior del abdomen, y el hinchamiento asociado con alteración de los hábitos intestinales y el malestar abdominal aliviado con la defecación son los síntomas más frecuentes. El tipo de dolor abdominal se describe usualmente en un paciente como predominante de estreñimiento (IBS-C) o predominante de diarrea (IBS-D), o una mezcla de ambos (IBS-M) o ninguna de estas tres características (IBS-U; U significa "carente de subtipo").

15 Preferiblemente, la composición para uso de acuerdo con la invención es para tratamiento del IBS-C (predominante de estreñimiento).

Preferiblemente, la composición para uso de acuerdo con la invención es para tratamiento de individuos diagnosticados de acuerdo con los criterios ROME III.

20 ROME es un proceso desarrollado para clasificar los trastornos funcionales gastrointestinales, basado en síntomas clínicos.

El término "criterios ROME III*" tiene por objeto significar criterios para el síndrome de intestino irritable como sigue:

Dolor o malestar abdominal recurrente** al menos tres días por mes durante los tres últimos meses, asociado con dos o más de lo siguiente:

- 25
1. Mejora con la defecación
 2. Comienzo asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones
 3. Comienzo asociado con un cambio en la forma (aspecto) de las deposiciones

* Criterios satisfechos durante los tres últimos meses con comienzo de los síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico.

30 ** "Malestar" significa una situación molesta no descrita como dolor.

Otros síntomas que no son esenciales pero respaldan el diagnóstico de IBS:

- 35
- Frecuencia anormal de las deposiciones (más de 3 movimientos del intestino/día o menos de 3 movimientos del intestino/semana);
 - Forma anormal de las deposiciones (deposiciones grumosas/duras o sueltas/aguanosas);
 - Paso anormal de las deposiciones (esfuerzo, urgencia, o sensación de movimiento intestinal incompleto);
 - Paso de moco;
 - Hinchamiento o sensación de distensión abdominal.

40 Algunos o todos los síntomas de IBS pueden presentarse al mismo tiempo - algunos síntomas pueden ser más pronunciados que otros.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

FIGURA 1: Describe el flujo de pacientes a lo largo del protocolo. De los 41 pacientes inscritos, 38 se distribuyeron aleatoriamente, dando una población ITT de 38. 6 pacientes habían sido excluidos de la población PP (n = 32).

45 FIGURA 2A: Muestra que la distensión media era menor en el grupo de producto frente al control al final del periodo de consumo del producto (-1,5; 95% CI (-3,3, 0,3); p 0,096). Se observó también una tendencia (p = 0,069) en la

población PP (-1,7; 95% CI (-3,6, 0,1). Los datos se expresan como distensión media del contorno (cm \pm SD). Estos datos corresponden a valores AUC a lo largo de este periodo estandarizado de 12 horas durante cada uno de los 2 días de registro (pre- y post-intervención).

5 FIGURA 2B: Cambios relativos en la distensión abdominal máxima en la población ITT. Los datos se expresan como cambio relativo en la distensión máxima del contorno (cm) al final del consumo de producto frente a la línea base. El análisis de la diferencia entre los grupos se realizó con el test Mann-Whitney-U (*p < 0,05).

10 FIGURA 3 A-B: Hinchamiento subjetivo durante un periodo estandarizado de 12 horas antes de iniciarse el consumo del producto (test de referencia, A) y al final del estudio (B) en la población ITT. Los datos se expresan como registro medio de hinchamiento desde la hora 1 a la hora 13, permitiendo la determinación del registro de hinchamiento a lo largo del periodo de 13 horas del día. El registro de hinchamiento se evaluó con una escala Likert de 6 puntos (desde nulo = 1 a muy severo = 6).

FIGURA 3C: Registro medio de hinchamiento (AUC 24 h) en la población ITT. Los datos se expresan como registro de hinchamiento \pm SD. Estos datos corresponden al registro medio de hinchamiento a lo largo del periodo estandarizado de 13 horas durante cada uno de los 2 días de registro (pre- y post-intervención).

15 FIGURA 4 A-B: Dolor/malestar abdominal subjetivo a lo largo de un periodo estandarizado de 12 horas antes de iniciarse el consumo de producto (test de referencia, A) al final del estudio (B) en la población ITT. Los datos se expresan como registro medio de dolor/malestar abdominal desde la hora 1 a la hora 13, permitiendo la determinación del registro de dolor/malestar abdominal a lo largo del periodo de 13 horas del día. El registro de dolor/malestar abdominal se evaluó con una escala Likert de 6 puntos (desde nulo = 1 a muy severo = 6).

20 FIGURA 4C: Registro de dolor/malestar abdominal (AUC 24 h) en la población ITT. Los datos se expresan como registro de dolor/malestar abdominal \pm SD. Estos datos corresponden al registro medio de dolor/malestar abdominal a lo largo del periodo estandarizado de 13 horas durante cada uno de los 2 días de registro (pre- y post-intervención).

25 FIGURA 5: Registro de hinchamiento abdominal a lo largo del periodo de 4 semanas de consumo de producto en la población ITT. Los datos se expresan como registro medio semanal de hinchamiento \pm SD. El registro de hinchamiento se evaluó con una escala Likert de 6 puntos (desde nulo = 1 a muy severo = 6). Test Ancova (*p < 0,05).

30 FIGURA 6: Registro de dolor/malestar abdominal durante un periodo de 4 semanas de consumo de producto en la población ITT. Los datos se expresan como registro medio de dolor/malestar abdominal semanal \pm SD. El registro de dolor/malestar abdominal se evaluó con una escala Likert de 6 puntos (desde nulo = 1 a muy severo = 6). Test Ancova (*p < 0,05).

FIGURA 7: Registro de flatulencia durante un periodo de 4 semanas de consumo de producto en la población ITT. Los datos se expresan como registro medio semanal de flatulencia \pm SD. El registro de flatulencia se evaluó con una escala Likert de 6 puntos (desde nulo = 1 a muy severo = 6). Test Ancova (*p < 0,05).

35 FIGURA 8: Registro de síntomas globales de IBS durante un periodo de 4 semanas de consumo de producto en la población ITT. Los datos se expresan como registro medio semanal de síntomas IBS globales \pm SD. El registro de los síntomas IBS globales se evaluó con una escala Likert de 6 puntos (desde nulo = 1 a muy severo = 6). Test Ancova (*p < 0,05).

40 FIGURA 9: Satisfacción con los hábitos intestinales durante un periodo de 4 semanas de consumo de producto en la población ITT. Los datos se expresan como porcentaje de pacientes satisfechos con sus hábitos intestinales (ligera, moderada o completamente) durante cada semana. Test Chi-cuadrado (**p < 0,005; *p < 0,05).

FIGURA 10: Bienestar global durante un periodo de 4 semanas de consumo de producto en la población ITT. Los datos se expresan como porcentaje de los pacientes satisfechos con su bienestar global (ligera, moderada o completamente) durante cada semana.

45 EJEMPLOS

Materiales y Métodos

Población de Estudio

50 El estudio se realizó en 38 pacientes de sexo femenino con IBS-C de edades comprendidas entre 18 y 70 años, diagnosticadas de acuerdo con los criterios Rome III (1) (19 por grupo de tratamiento). Las pacientes distribuidas aleatoriamente que se retiraron antes de la segunda evaluación de AIP y de tránsito, como estaba planificado en el protocolo, fueron reemplazadas a fin de alcanzar un número total de 34 pacientes con el criterio principal (es decir

distensión abdominal) y evaluación de tránsito disponible para el análisis de la eficacia del producto. Las pacientes se reclutaron de los departamentos de pacientes externos de los Hospitales de la Universidad South Manchester (con exclusión de pacientes terciarios), prácticas generales locales, anuncio en los periódicos regionales, y de un grupo de pacientes voluntarios existentes del departamento.

- 5 Las pacientes cumplían con los criterios Rome III para IBS con estreñimiento predominante basado en el patrón de consistencia de las deposiciones (1). Las pacientes tenían que presentar una frecuencia intestinal de al menos dos por semana a fin de excluir las pacientes con estreñimiento grave. Las pacientes se excluyeron del estudio si padecían cualquier enfermedad importante aparte de IBS. Se excluyeron también las pacientes con historia de abuso de laxantes, así como las pacientes que tomaban fármacos antidepresivos o analgésicos. Fueron excluidas
- 10 asimismo las pacientes que habían tomado antibióticos dentro de los 60 días antes de la entrada en el estudio. Los criterios detallados de inclusión y no inclusión se describen a continuación:

Criterios de Inclusión

- ✓ Mujeres entre las edades de 18 y 70 años.
- ✓ Los criterios de diagnóstico (Rome III)* para IBS-C serán como sigue: dolor o malestar abdominal recurrente ** al menos 3 días por mes en los tres últimos meses, asociado con dos o más de lo siguiente:
 - Mejora con la defecación.
 - Comienzo asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones.
 - Comienzo asociado con un cambio en la forma (aspecto) de las deposiciones.
 - Deposiciones duras y grumosas (escala de deposiciones Bristol 1 ~~y/o 2~~) y deposiciones sueltas (pastosas) o aguanosas (escala de deposiciones Bristol 6 y/o 7 - trozos blandos con bordes deshilachados, una deposición pastosa o aguanosa, sin trozos sólidos, totalmente líquida) < 25% de los movimientos intestinales. ***

* *Criterio satisfecho durante los 3 últimos meses con comienzo de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico. Únicamente se estudiarán pacientes con 'IBS activo' en el momento del cribado; definido como aquéllas que informen de dolor/malestar durante al menos 2 días de la evaluación diaria de los síntomas basales (véase más adelante).*

** *Malestar significa una sensación molesta no descrita como dolor.*

*** *En ausencia de uso de laxantes.*

- Pacientes que son capaces de comunicarse bien con el investigador y cumplir con los requerimientos durante el estudio completo.
- Pacientes que proporcionan consentimiento informado por escrito antes de participar en el estudio después de serles comunicada una descripción completa del estudio.
- Pacientes con peso corporal normal o sobrepeso, es decir no obesas (índice de masa corporal entre 18 y 30 kg/m²).

Criterios de exclusión

- Cualquier enfermedad importante distinta de IBS excluirá a las pacientes del estudio.
- Las pacientes con estreñimiento grave, definido como una frecuencia de deposiciones < 2 movimientos intestinales por semana. Las pacientes deben tener una frecuencia de deposición de al menos 2 por semana.
- Las pacientes con evidencia de colon catártico o una historia de abuso de laxantes, que en opinión del investigador sea consistente con una dependencia severa de los laxantes tal que es probable que el paciente requiera el uso de laxantes durante el estudio.
- Tomar fármacos que podrían modificar la función gastrointestinal.
- Tomar fármacos antidepresivos o analgésicos.
- Tomar antibióticos dentro de los 60 días anteriores a la entrada en el estudio.

- Tomar un fármaco de investigación dentro de los 30 días anteriores a la entrada en el estudio.
- Tomar alcohol por encima del límite de alcohol seguro recomendado (< 21 unidades/semana).
- Las mujeres fértiles* que no estén tomando actualmente píldoras orales de control de la natalidad (al menos 1 ciclo mensual completo antes de la administración de la medicación del estudio y continuado hasta 1 mes después de la última dosis de medicación del estudio) deberían utilizar o cumplir con uno de los otros métodos de contracepción aprobados médicamente tales como, pero sin carácter exclusivo, uno de los siguientes:
 - Dispositivo intra-uterino (DIU)
 - Métodos de doble barrea (tales como preservativos y espermicida)
 - Abstinencia, cuando en la opinión del investigador, su ocupación o estilo de vida proporcione evidencia suficiente de que la abstinencia se mantendrá a lo largo del estudio y durante 1 mes después. En caso de abstinencia, debería registrarse en los documentos originarios que la paciente estaba aconsejada adecuadamente.

* *Mujer fértil se define como una mujer que no es quirúrgicamente estéril (es decir no se le ha practicado histerectomía, ooforrectomía bilateral o ligación bilateral de trompas), o no es pot-menopáusica (una paciente post-menopáusica se define como una paciente que no ha menstruado durante 12 meses o más). Se realizará un test de embarazo en orina en la visita V1 y antes de cada prueba de rayos X abdominal.*

- Todas las medicaciones y fumar cigarrillos estarán prohibidos desde 48 horas antes del estudio, mientras que el alcohol y las bebidas que contienen cafeína se interrumpirán desde 24 horas antes del estudio.
- La actividad física enérgica estará prohibida desde 24 horas antes del estudio.
- Pacientes con alergia a o hipersensibilidad a las proteínas de la leche.
- Pacientes que se hayan sometido a cirugía en el mes anterior a la inclusión.

A lo largo del estudio, las pacientes no tenían que consumir ningún producto lácteo probiótico o fermentado distinto de los proporcionados. Deberían ser estimuladas a continuar con todos los restantes aspectos de sus hábitos dietéticos y de ejercicio físico.

Diseño del estudio

El estudio fue de un solo centro, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, y de grupos paralelos en pacientes femeninos con IBS-C, evaluando el efecto del consumo diario de una leche fermentada que contenía *B. animalis* DN-173 010 (Activia®, grupo de test), frente a un grupo de control.

La participación de los individuos ha durado aproximadamente 50 días. Los 11 primeros días se utilizaron para obtener valores de referencia para los parámetros de resultados. Las 4 semanas subsiguientes (D0 a D28) han constituido la fase experimental. Durante este periodo, las pacientes tenían que consumir 2 productos al día (durante D0 a D27). Los productos tienen que consumirse con una comida dos veces al día, preferiblemente una vez a las 8 de la mañana y una vez a las 8 de la noche (con la excepción del primer día de consumo (t = 0), en el que se pidió a las pacientes que consumieran los 2 potes con su comida nocturna (es decir a las 8 de la noche)). En caso de que las pacientes olvidaran tomar el producto, se les aconsejó que lo consumieran con su comida siguiente. Las mismas habían dejado de consumir el producto del estudio al final de la semana 4 (D27), y se pusieron luego en contacto por teléfono el día 7º después de su última visita (D35).

El protocolo de estudio se condujo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de South Manchester Medical Research. Todos los individuos prestaron su consentimiento informado por escrito antes de la inclusión en el estudio.

Productos

El producto de test era una leche fermentada (Activia®, Danone), que contenía *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 ($1,25 \times 10^{10}$ unidades formadoras de colonias (cfu) por pote) junto con los dos iniciadores de yogur clásicos, *S. thermophilus* y *L. bulgaricus* ($1,2 \times 10^9$ cfu/pote). El producto de test carecía de sabor. El control de placebo es un producto lácteo no fermentado procedente de la leche sin probióticos y con bajo contenido de lactosa, < 4 g/pote como en el producto de test. Cada servicio (un pote) del producto de test o el producto de control de placebo contenía 125 g.

Evaluaciones y puntos finales del estudio*Distensión abdominal*

La distensión abdominal se midió utilizando la técnica de Pletismografía de Inductancia Abdominal (AIP) que se ha descrito con detalle en otro lugar (13, 14-15) pero que resumidamente opera de acuerdo con el principio de que un bucle de alambre forma un inductor, cuya inductancia depende del área confinada por el bucle. Para los propósitos de la AIP, el alambre se cose en una faja de tela elástica (de aproximadamente 8 cm de anchura) en modalidad de zig-zag para permitir expansión (sensor inductivo Respitrace, Ambulatory Monitoring Inc., Nueva York, EE.UU.) que se lleva puesta como cinturón alrededor del abdomen. Unida al alambre se encuentra una pequeña unidad de circuito electrónico, que incorpora un inductor en un circuito resonante cuya frecuencia de salida varía con el área limitada por la faja, y un pequeño microprocesador accionado por batería "registrador de datos" que registra y almacena la frecuencia media del circuito oscilador durante 30 segundos cada minuto. El registrador de datos registra simultáneamente la postura (en pie, sentado y acostado) mediante conmutadores basculantes de mercurio cerrados herméticamente (ASSEMtech Europe Ltd., Essex, Reino Unido) sujetos con cinta adhesiva al tórax y el muslo del individuo. El área de la sección transversal del abdomen registrada por el equipo se convierte luego en una medida circunferencial, como se ha descrito previamente.

Dado que estudios previos han demostrado que no existe ninguna diferencia estadísticamente significativa entre las medidas de contorno tomadas en las posiciones en pie y sentado, el contorno en la posición sentada o en pie se promediará en periodos de una hora a lo largo del día 1.

En lo que respecta a la estandarización del tiempo de registro, para cada individuo, si la duración de registro era diferente entre las dos evaluaciones, se utilizó el tiempo más corto como referencia para los dos registros.

La duración de registro era específica para cada individuo y por consiguiente no era igual para todos los individuos. La misma ha variado de 11 a 14 horas.

Se calcularon los valores AUC, a lo largo de estos datos horarios, durante cada uno de los 2 días de registro (pre- y post-intervención respectivamente) desde la primera hora después de la colocación del cinturón hasta la hora de acostarse por la noche. Los análisis de AUC se realizaron durante el mismo periodo, es decir, el periodo de 12 horas desde la hora 1 (línea base como referencia para el comienzo de la medida en las sesiones pre- o post-intervención) hasta la hora 13, a fin de estandarizar el periodo de medida para cada paciente y para tener los datos completos durante todo el tiempo para todos los pacientes. Este periodo corresponde al periodo mínimo con todos los datos de AIP disponibles para todos los pacientes para las medidas pre- y post-intervención. La expresión principal la expresión principal de este parámetro era una AUC creciente.

Adicionalmente, se determinó el contorno abdominal medio desde el comienzo al final del día 1 referido al comienzo del día 1 (es decir el contorno abdominal medio desde la segunda hora del estudio al final del día 1 menos el contorno medio durante la primera hora del estudio).

La distensión máxima se definió como el contorno medio a lo largo de una hora de registro para la cual el contorno alcanzaba su valor máximo. Si el contorno máximo estaba asociado con el final del día, se anotará la ingestión de comida o no se anotará evento identificable específico alguno.

Evaluación global

La evaluación global del alivio de los síntomas de IBS se realizó por una pregunta global ("¿considera usted que durante la última semana ha experimentado un alivio adecuado de sus síntomas de IBS (dolor o malestar abdominal, hinchamiento o distensión, hábito intestinal alterado, bienestar global) comparado con el periodo antes del comienzo del yogur de estudio?"). Si la respuesta a esta pregunta era afirmativa, se planteó luego a la paciente que contestara a la pregunta siguiente: "¿Cómo describiría usted su alivio?", "ligero", "moderado", "muy importante" o "completo". Esta evaluación se realizó cada 7º día después del comienzo del consumo del producto de estudio.

Satisfacción con el Hábito Intestinal

La satisfacción con los hábitos intestinales o con el bienestar global se evaluó por respuesta a dos preguntas independientes ("¿qué grado de satisfacción ha alcanzado usted con su hábito intestinal durante la última semana, comparado con el periodo anterior al comienzo del yogur de estudio?" y "¿qué grado de satisfacción ha alcanzado usted con su bienestar global durante la última semana, comparado con el periodo anterior al comienzo del yogur de estudio?"). La respuesta a cada pregunta podría ser "insatisfecho", "ligeramente satisfecho", "moderadamente satisfecho" o "completamente satisfecho". Esta evaluación se hizo cada 7º día después del comienzo del consumo del producto de estudio.

Métodos Estadísticos

5 El cálculo del tamaño de la muestra de prueba estaba basado en datos previos obtenidos sobre estudios de contorno abdominal (18, 14-15). Con 17 pacientes por grupo (34 pacientes en total), el estudio tendrá un poder de 80% para detectar diferencias (contorno abdominal medio desde el comienzo al final del día 1 referido al comienzo del día 1) de 2 cm o más, suponiendo una SD común (16) de 2,0 y que se utiliza un test t simple de dos muestras con el nivel de significación convencional de 5%. La aleatorización se estratificó por el estado ciclo menstrual/menopáusico. Las pacientes distribuidas aleatoriamente que se retiraron antes de la segunda AIP y la evaluación del tiempo de tránsito se reemplazaron a fin de alcanzar el número de 34 pacientes evaluables.

10 Se llevaron a cabo dos análisis: uno sobre la población ITT, y otro sobre la población PP. El análisis principal será el análisis sobre la población ITT. Las referencias para los criterios medidos varias veces antes del consumo del producto de estudio eran el valor medio durante los últimos 11 días antes del consumo del producto de estudio, normalizado durante 7 días en caso necesario. La edad y el índice de masa corporal (BMI) se tuvieron en cuenta como factores perturbadores en el análisis de covarianza de acuerdo con la bibliografía de datos disponible. Los cambios de los parámetros evaluados cada hora durante periodos de 24 h (distensión abdominal, es decir AUC, dolor abdominal/malestar medio y máximo, hinchamiento, flatulencia, síntomas globales de IBS, frecuencia de movimiento intestinal, consistencia de las deposiciones, esfuerzo, urgencia, evacuación incompleta) se compararon entre los grupos utilizando análisis de covarianza con las lecturas de referencia como covariante.

15 La expresión principal de la distensión abdominal es una AUC creciente durante un periodo estandarizado de 12 horas, que se consideró como el criterio principal. Para evaluación diaria de los parámetros (registrados a lo largo del estudio en las lecherías), se realizó un análisis de medidas repetidas durante 4 semanas (tiempo = semana) como el análisis principal (promediado a lo largo de 7 días de registro en caso apropiado) para comparar los grupos de test y de control. El análisis del efecto de cada parámetro en cada semana se realizó con un ANCOVA, con ajuste apropiado para tests múltiples, o un test t si no se tenía en cuenta covariante alguna. Se realizó también un análisis longitudinal a lo largo del periodo de tiempo utilizando ecuaciones de estimación generalizadas.

20 El alivio de los síntomas de IBS se evaluará semanalmente excepto durante el tiempo de la línea base. En primer lugar con una respuesta binómica ("sí"/"no") y en caso de que la respuesta sea "sí", con una respuesta polinómica. La satisfacción con los hábitos intestinales y con el bienestar global se evaluó también cada semana. Se realizó un análisis de medidas repetido (tiempo = semana) como el análisis principal. El análisis del efecto en cada semana se realizó con un ANCOVA, o modelos de regresión logísticos en caso adecuado, con ajuste apropiado para testado múltiple, o un test t si no se tiene en cuenta covariante alguna.

25 Los cambios en el registro de la gravedad del IBS entre grupos se compararon utilizando análisis de covarianza con las lecturas de referencia como covariante. La comparación de los cambios para el tránsito intestinal (pequeño y grande) entre los dos grupos se llevó a cabo utilizando ANCOVA.

Resultados

35 Todos los resultados que aparecen en las tablas y figuras son los resultados referidos a la población ITT. Los resultados referidos a la población PP, en caso disponible, se dan en el texto después de la descripción de los resultados ITT.

La figura 1 describe el flujo de pacientes a lo largo del protocolo.

Distensión abdominal

40 Los cambios en la distensión abdominal máxima se muestran en la figura 2B. Existe una disminución porcentual significativa mayor ($p = 0,029$) en la distensión relativa máxima en el grupo de producto en comparación con el grupo de control, -77,1% frente a -28,6% respectivamente. El efecto era similar en la población PP (-77,1% frente a -15,8%, $p = 0,022$).

Síntomas de IBS

45 - Medidas de AUC a las 24 horas

Los resultados de los cambios en el hinchamiento abdominal y el dolor/malestar abdominal a lo largo del mismo periodo de registro del contorno abdominal se muestran en las figuras 3A-C y 4A-C, respectivamente.

50 El registro medio de hinchamiento abdominal era menor en el grupo de producto comparado con el grupo de control al final del periodo de consumo del producto (-0,5; 95% CI (-1,0, 0,1); $p = 0,084$) (Figura 4C). Este efecto era significativo en la población PP (-0,5; 95% CI (-1,0, 0,0); $p = 0,042$).

Este registro más bajo de dolor abdominal/malestar era significativamente diferente del observado en el grupo de control (-0,6; 95% CI (-1,2, -0,1); $p = 0,024$ en la población PP).

- Evaluación a las 4 semanas

5 Los resultados de los cambios en hinchamiento abdominal, dolor/malestar abdominal, flatulencia y síntomas globales de IBS a lo largo del periodo de 4 semanas de consumo del producto se muestran en las figuras 5, 6, 7 y 8, respectivamente.

Los análisis semanales demuestran que la mejora de la disminución del registro de hinchamiento era significativamente mejor ($p = 0,041$, test no ajustado) en el grupo de producto durante la semana 4 (figura 5).

10 El registro de dolor/malestar abdominal mejoraba significativamente ($p = 0,044$) en el grupo de test a lo largo del periodo de 4 semanas de consumo del producto (diferencia global media entre grupos = -0,5; 95% (-1,0, 0,0) (figura 6). Se observa también una mejora significativa ($p = 0,039$, test sin ajustar) en el grupo de test al final del consumo de producto, es decir durante la semana 4, cuando se realizó el análisis semanal.

El análisis semanal demostró que la mejora de la disminución de la flatulencia es significativamente mejor ($p = 0,030$, test sin ajustar) en el grupo de producto durante la semana 1 (figura 7).

15 El registro de los síntomas globales de IBS mejoraba significativamente ($p = 0,032$) en el grupo de test a lo largo del periodo de 4 semanas de consumo del producto (diferencia global media entre grupos = -0,5; 95% (-1,0, -0,05) (figura 8). Se observó también una mejora significativa ($p = 0,031$, test sin ajustar) en el grupo de test al final del consumo de producto, es decir durante la semana 4, en la que se analizaron semanalmente los análisis.

Satisfacción por alivio de los síntomas

20 El cálculo semanal del alivio de los síntomas de IBS demostró una tasa significativamente mayor de pacientes que estaban satisfechos con sus hábitos intestinales (figura 9) durante la semana 1 (82,4% (14/17 pacientes) en el grupo de test frente a 41,2% (7/17 pacientes) en el grupo de control; $p = 0,001$) y la semana 2 (87,5% (14/16 paciente) en el grupo de test frente a 47,1% (8/17 pacientes) en el grupo de control; $p = 0,026$).

25 No se dispone todavía de los resultados del análisis acerca del periodo global de 4 semanas. La tasa media de pacientes satisfechos con sus hábitos intestinales a lo largo del periodo de 4 semanas de consumo del producto era 85% (14/17 pacientes) frente a 53% (9/17 pacientes), para los grupos de test y de control respectivamente.

Bienestar global

30 La tasa media de pacientes satisfechos con su bienestar global a lo largo del periodo de 4 semanas del consumo de producto era 82% (12/15 pacientes) frente a 65% (10/16 pacientes), para los grupos de test y de control respectivamente (figura 10).

Conclusiones

35 Este estudio se diseñó para investigar el efecto del producto lácteo fermentado que contiene la cepa *B. animalis* DN-173 010 y una simbiosis con yogur (a saber, Activia®) sobre la distensión abdominal que es un síntoma molesto particular en el IBS. La evaluación global de los síntomas de IBS se realizó también para determinar el efecto global del producto en una población bien caracterizada de mujeres con IBS.

El presente estudio demostró que el consumo de un producto lácteo fermentado que contiene la cepa *B. animalis* DN-173 010 y una simbiosis con yogur (a saber, Activia®) mejora la distensión abdominal así como la sintomatología general global del IBS (hinchamiento abdominal, dolor/malestar abdominal, flatulencia y síntomas globales de IBS) en mujeres con IBS-C.

40 El punto final primario, y la distensión abdominal, exhibían una disminución porcentual significativamente mayor en la distensión relativa máxima para el grupo de producto frente al grupo de control. De hecho, se observó un efecto notable en la disminución (-77%) de la distensión abdominal máxima (expresión relativa). Es interesante que este efecto sobre la distensión abdominal está asociado con una mejora tanto de la sensación de hinchamiento abdominal como del dolor/malestar abdominal durante el mismo periodo de 12 horas de evaluación.

45 El análisis sobre la población PP, que podía considerarse como análisis de sensibilidad, acusó una mejora significativa del hinchamiento abdominal y el dolor/malestar abdominal. El análisis del periodo de 4 semanas de consumo del producto demostró asimismo efectos beneficiosos sobre la sintomatología global de IBS como se demuestra por la importante mejora de los síntomas globales de IBS a lo largo de este periodo. Este efecto se ve respaldado por una reducción significativa del dolor/malestar abdominal y una tendencia a la mejora del hinchamiento y la flatulencia abdominales.

50

Aunque para evaluación de la relevancia clínica es preciso tener en cuenta el pequeño tamaño de la muestra, las evaluaciones globales del alivio de los síntomas de IBS, la satisfacción con los hábitos intestinales y con el bienestar global están a favor de un cambio clínico importante para las pacientes que han consumido el producto.

Referencias:

1. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller R. "Functional Bowel Disorders"; *Gastroenterology* 2006; 130 (5): 1480-91.
2. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E et al. "US Householder survey of functional gastrointestinal disorders: prevalence, sociodemography and health impact"; *Dig Dis Sci* 1993, 38: 1569-1580.
3. Thompson WG. "A world view of IBS". In: Spiller R and Camilleri M, eds. "The Irritable Bowel Syndrome, Diagnosis and treatment"; WB Saunders, 2002: 17-26.
4. Longstreth GF. "Definition and classification of IBS: current consensus and controversies"; *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 173-187.
5. Longstreth GF, Bolus R, Naliboff B et al. "Impact of irritable bowel syndrome on patient lives: development and psychometric documentation of disease-specific measure for use in clinical trials"; *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 411-420.
6. Wilson A, Longstreth G, Knight K et al. "Quality of life in managed care patients with irritable bowel syndrome"; *Manage Care Interface* 2004; 17: 24-28.
7. Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton LA, Hungin P, Jones R, Kumar D, Rubin G, Trudghill N, Whorwell PJ. "Guidelines for the management of irritable bowel syndrome"; *Gut* 2006 (in press).
8. Bougle et al. "Effect of Propionibacteria Supplementation on Fecal Bifidobacteria and Segmental Colonic Transit Time in Healthy Human Subjects"; 1999 *Scand. J. Gastroenterol.* 34 p144.
9. Fioramonti J, Theodorou V and Bueno L. "Probiotics: what are they? What are their effects on gut physiology?" *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17:711-724.

9bis. Quigley EMM and Flourié B. Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. *Neugastroenterol Motil* 2007; 19:166-172.

10. US 20030147858

11. Agrawal A. and Whorwell P.J., "Abdominal bloating and distension in functional gastrointestinal disorders: epidemiology and exploration of possible mechanisms" ; *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 27:2-10.

12. Diplock et al. "Scientific concepts of functional foods in Europe: consensus document" ; *British Journal of Nutrition*, 1999, 81, S1-S27

13. Houghton LA, Lea R, Agrawal A, Reilly B and Whorwell PJ. "Relationship of abdominal bloating to distension in irritable bowel syndrome and effect of bowel habit" ; *Gastroenterology* 2006; 131:1003-1010.

14. Lewis M, Reilly B, Houghton LA et al. « Ambulatory abdominal inductance plethysmography: towards objective assessment of abdominal distension in irritable bowel syndrome" ; *Gut* 2001; 48: 216-20.

15. Reilly B, Bolton M, Houghton LA et al. « A device for 24 hour ambulatory monitoring of abdominal girth using inductive plethysmography" ; *Physiol Meas* 2002; 23: 661-70.

16 Agrawal A, Whorwell PJ, Houghton LA. "Is abdominal distension related to delayed small and large bowel transit in patients with constipation predominant irritable bowel syndrome?" ; *Gastroenterology* 2006; 130 (No 4, Suppl 2) A93, 632.

REIVINDICACIONES

1. *Bifidobacterium animalis* para uso en la disminución del contorno abdominal en un individuo que padece IBS, que sufre o ha sufrido aumento del contorno abdominal, en donde se administran al menos 1×10^9 cfu de dicha *Bifidobacterium animalis* al día a dicho individuo durante al menos 15 días.
- 5 2. *Bifidobacterium animalis* para uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la disminución del contorno abdominal del individuo es al menos aproximadamente 1 cm durante el día.
3. *Bifidobacterium animalis* para uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la disminución del contorno abdominal es una disminución en la distensión abdominal máxima relativa.
- 10 4. *Bifidobacterium animalis* para uso de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque la disminución en la distensión abdominal máxima relativa es al menos aproximadamente 50%.
5. *Bifidobacterium animalis* para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque dicho *Bifidobacterium animalis* es *Bifidobacterium animalis* depositado con el número CNCM I-2494.
- 15 6. *Bifidobacterium animalis* para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se administra al individuo aproximadamente $1,25 \times 10^{10}$ cfu de dicha bacteria dos veces al día durante al menos 28 días.
7. *Bifidobacterium animalis* para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el individuo es una mujer.
8. *Bifidobacterium animalis* para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque dicha bacteria se administra en la forma de un producto lácteo, preferiblemente un producto lácteo fermentado.
- 20 9. *Bifidobacterium animalis* para uso de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque el producto lácteo fermentado es un yogur.
10. *Bifidobacterium animalis* para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque dicha bacteria se administra en la forma de una composición farmacéutica.
- 25 11. *Bifidobacterium animalis* para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque dicho uso es para tratamiento del síndrome de intestino irritable (IBS).
12. *Bifidobacterium animalis* para uso de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque dicho uso es para el tratamiento de IBS-C.
13. *Bifidobacterium animalis* para uso de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12, caracterizado porque dicho individuo ha sido diagnosticado de acuerdo con los criterios ROME III.
- 30 14. Método no terapéutico para disminución del contorno abdominal en un individuo sano que comprende el paso de administrar a dicho individuo al menos aproximadamente 1×10^9 cfu de una bacteria seleccionada del grupo de bacterias de *Bifidobacterium animalis* al día.
15. Método no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque la bacteria se administra durante al menos 15 días.
- 35 16. Método no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque la disminución del contorno abdominal del individuo es al menos aproximadamente 1 cm durante el día.
17. Método no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque la disminución del contorno abdominal es una disminución de la distensión abdominal máxima relativa.
- 40 18. Método no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizado porque la disminución de la distensión abdominal máxima relativa es al menos aproximadamente 50%.
19. Método no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque la bacteria es *Bifidobacterium animalis* depositada bajo el número CNCM I-2494.
- 45 20. Método no terapéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, caracterizado porque se administran al individuo aproximadamente $1,25 \times 10^{10}$ cfu de dicha bacteria dos veces al día durante al menos 28 días.
21. Método no terapéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20, caracterizado porque el individuo es una mujer.

22. Método no terapéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21, caracterizado porque dicha bacteria se administra en la forma de un producto lácteo, preferiblemente un producto lácteo fermentado.

23. Método no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizado porque el producto lácteo fermentado es un yogur.

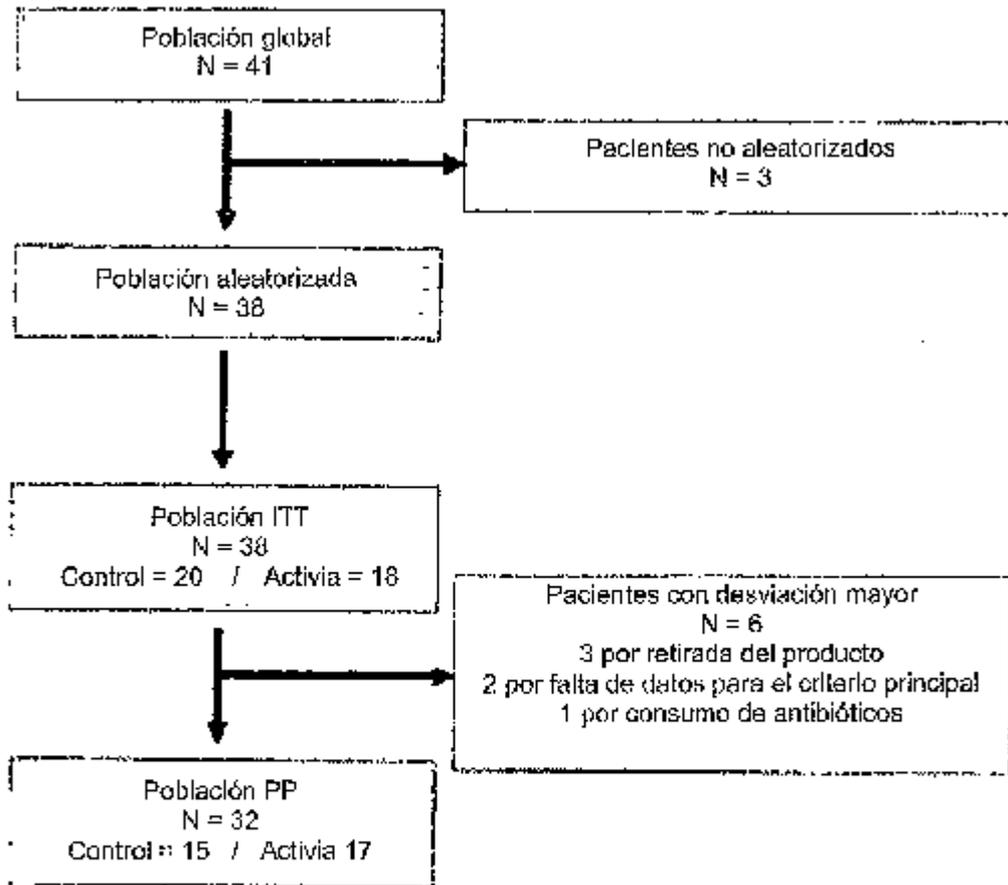


Figura 1

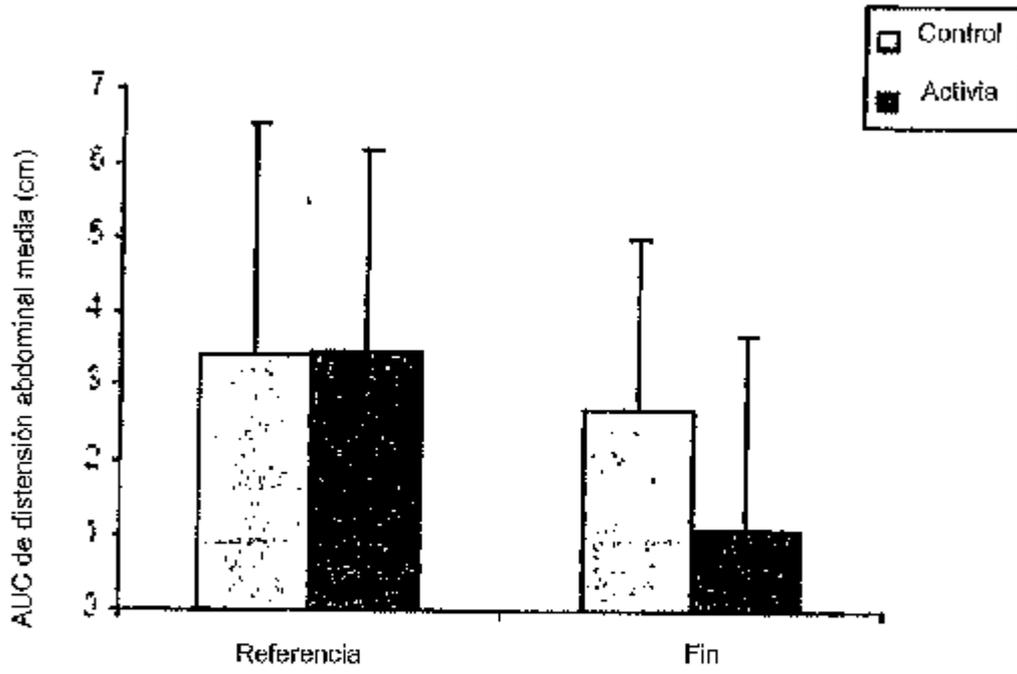


Figura 2A

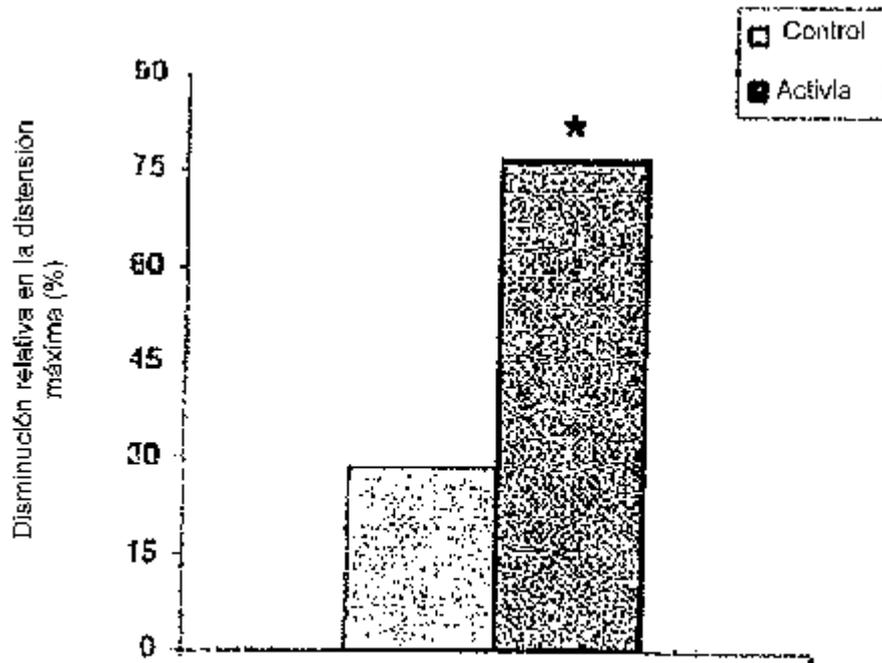
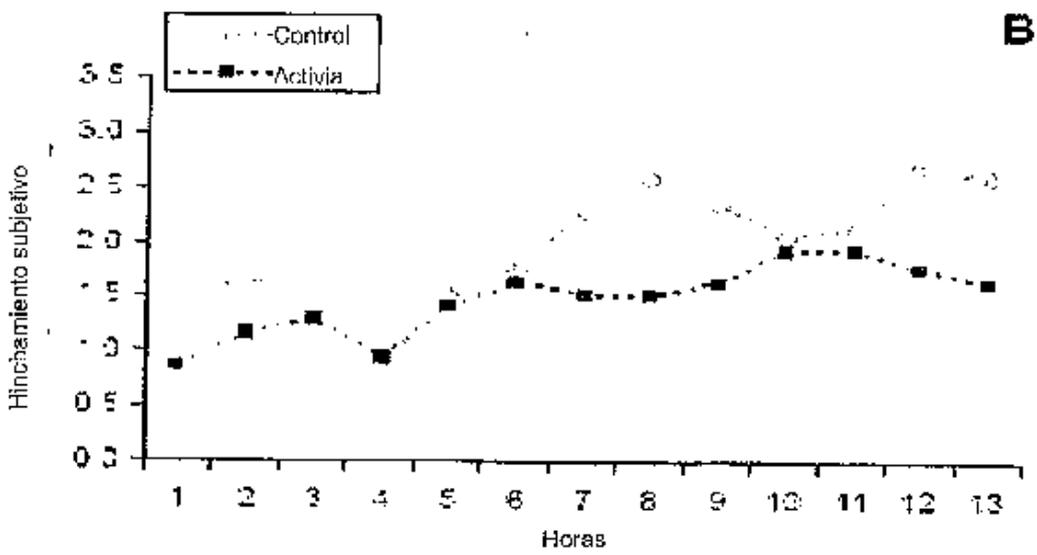
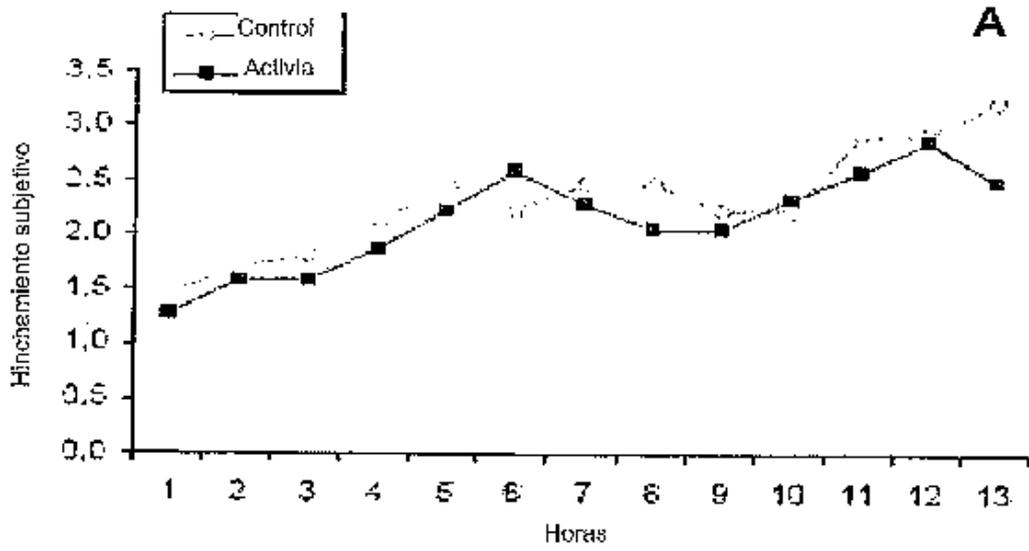


Figura 2B



Figuras 3A y 3B

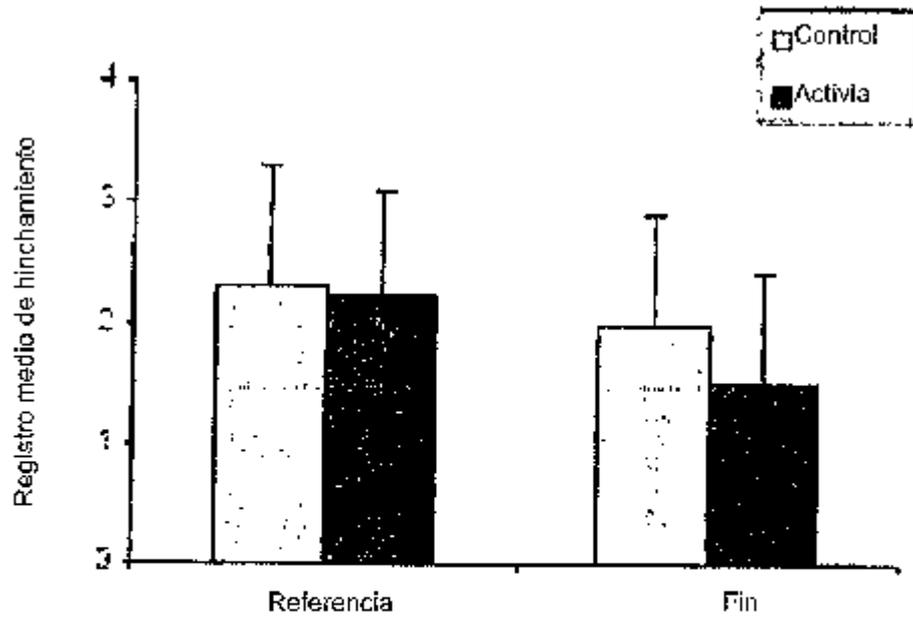


Figura 3C

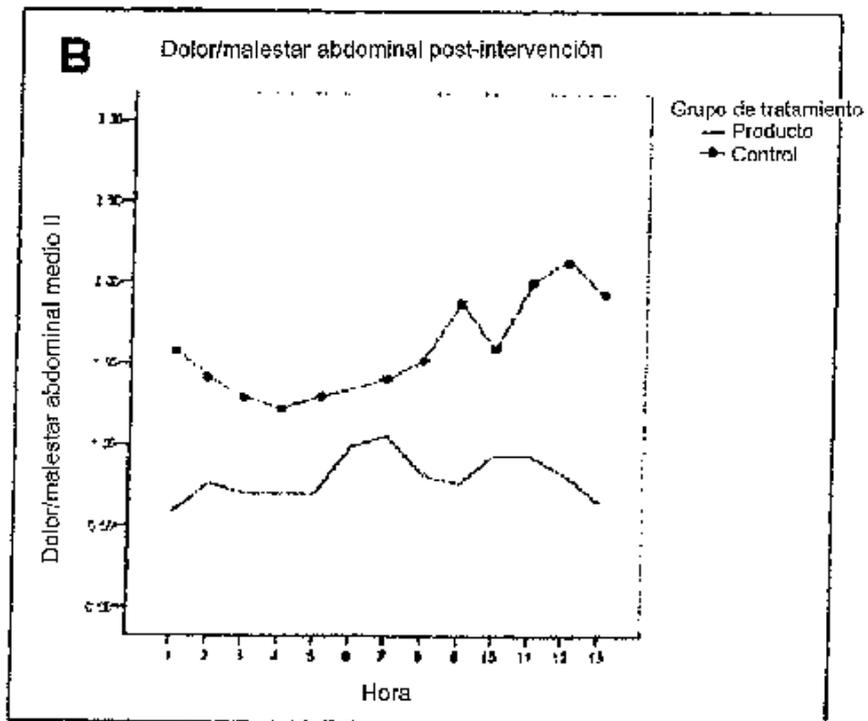
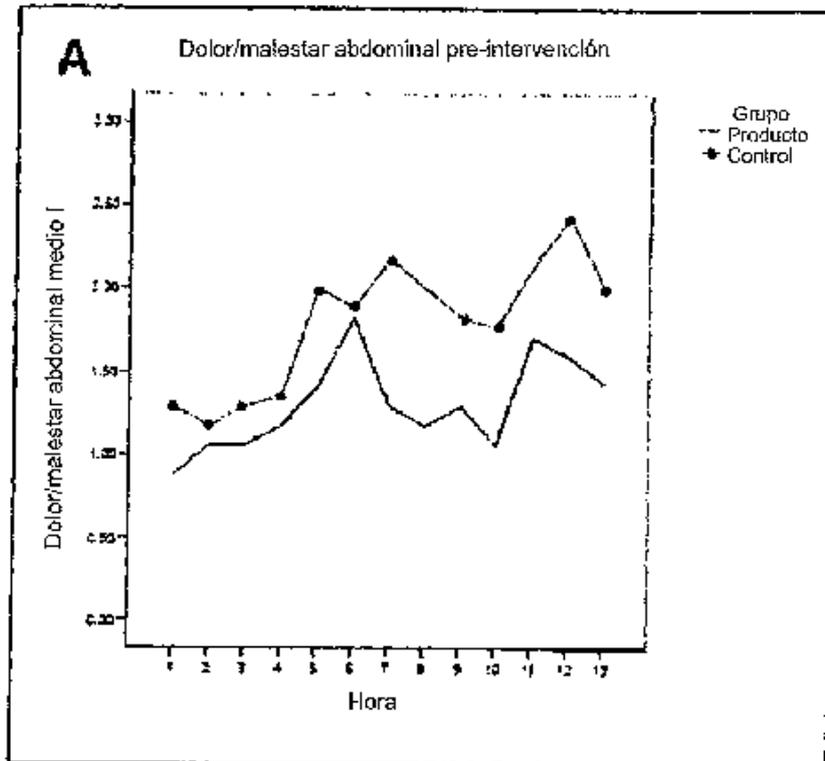


Figura 4A y 4B

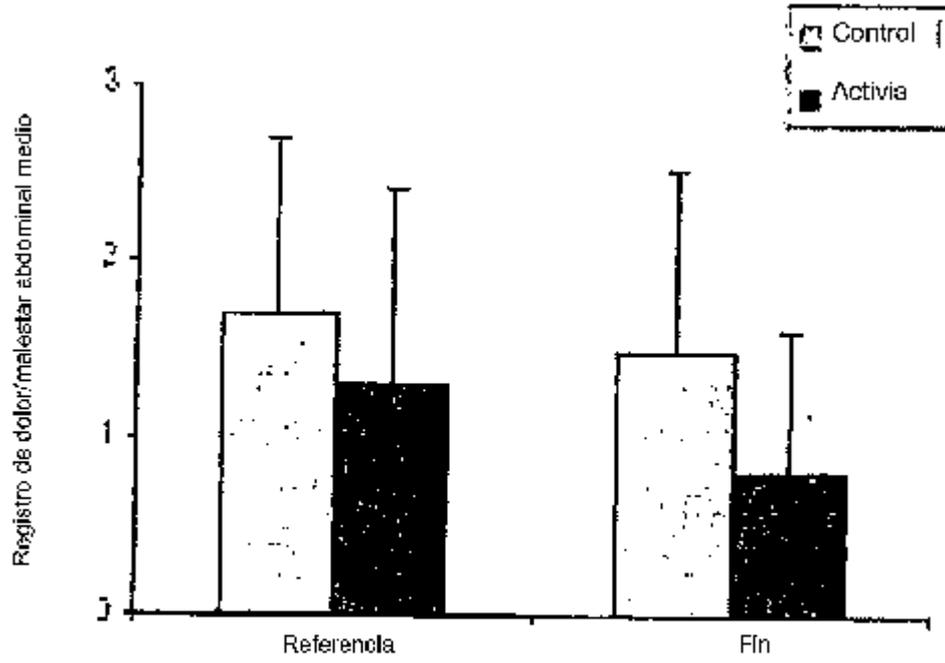


Figura 4C

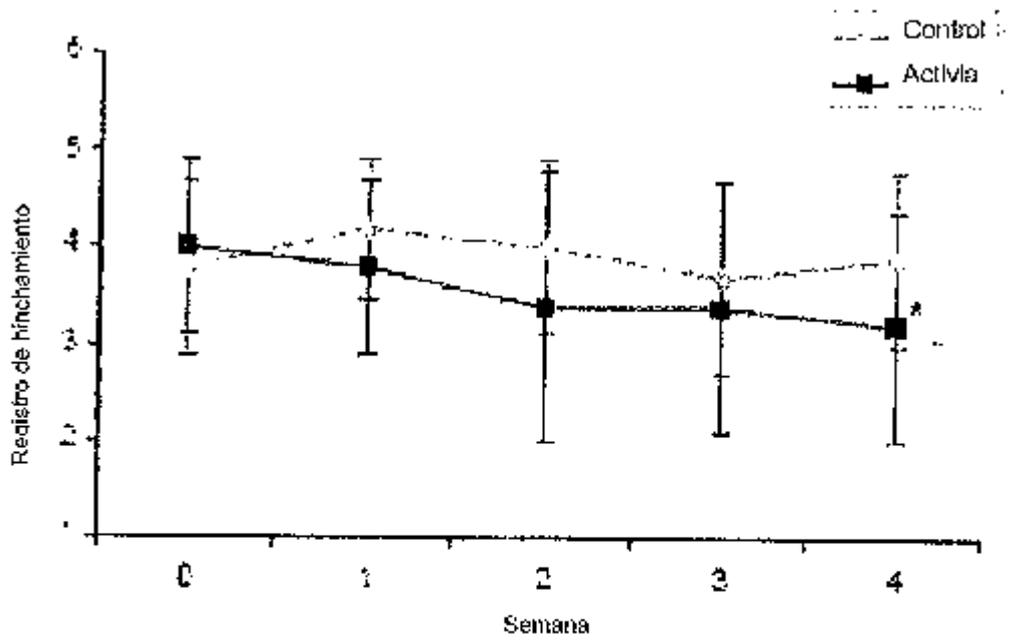


Figura 5

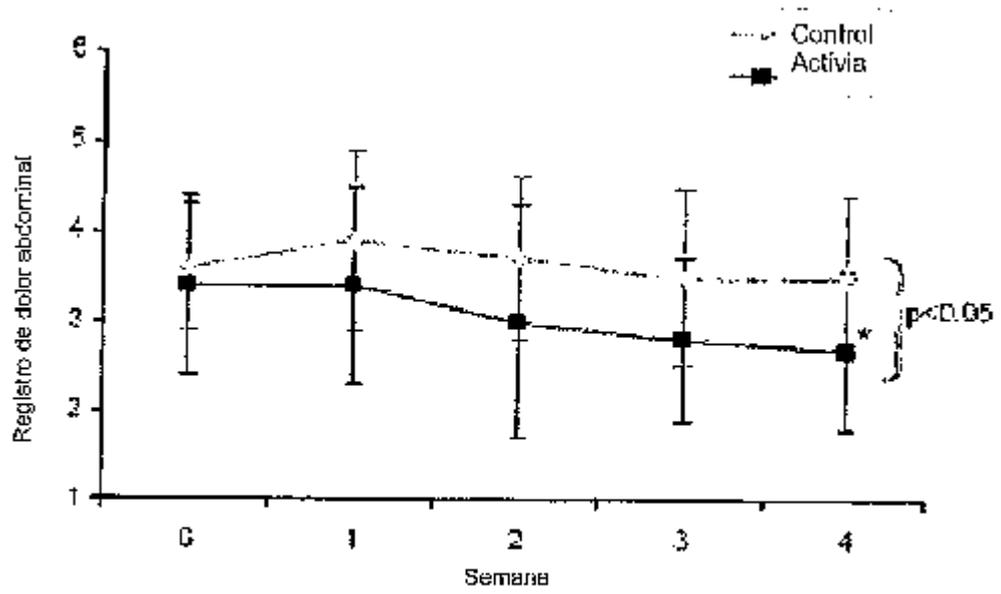


Figura 6

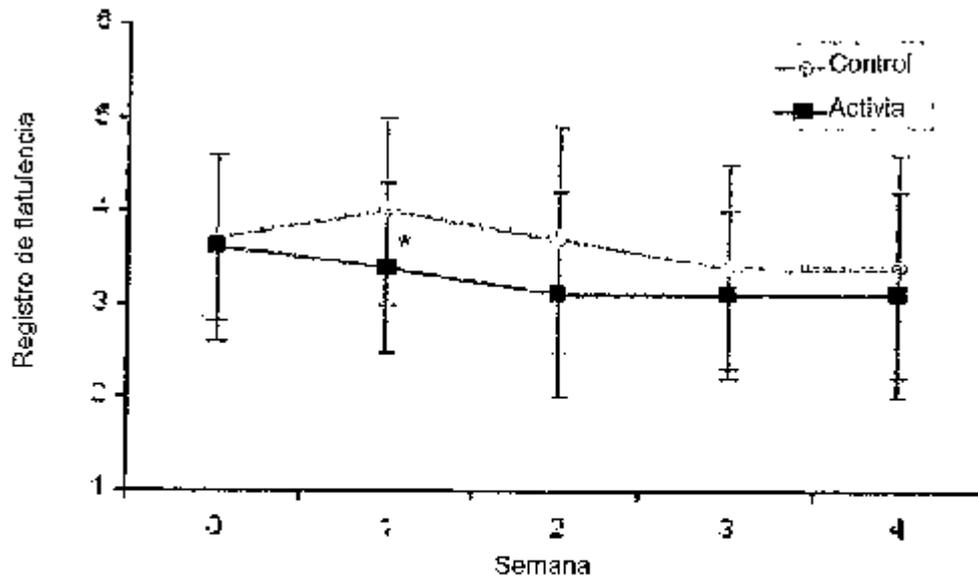


Figura 7

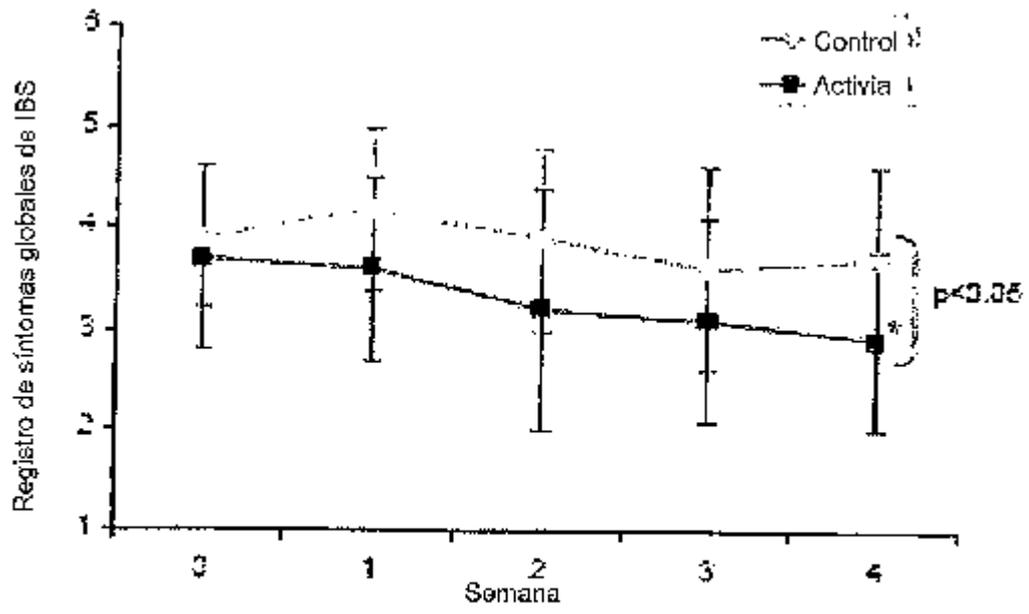


Figura 8

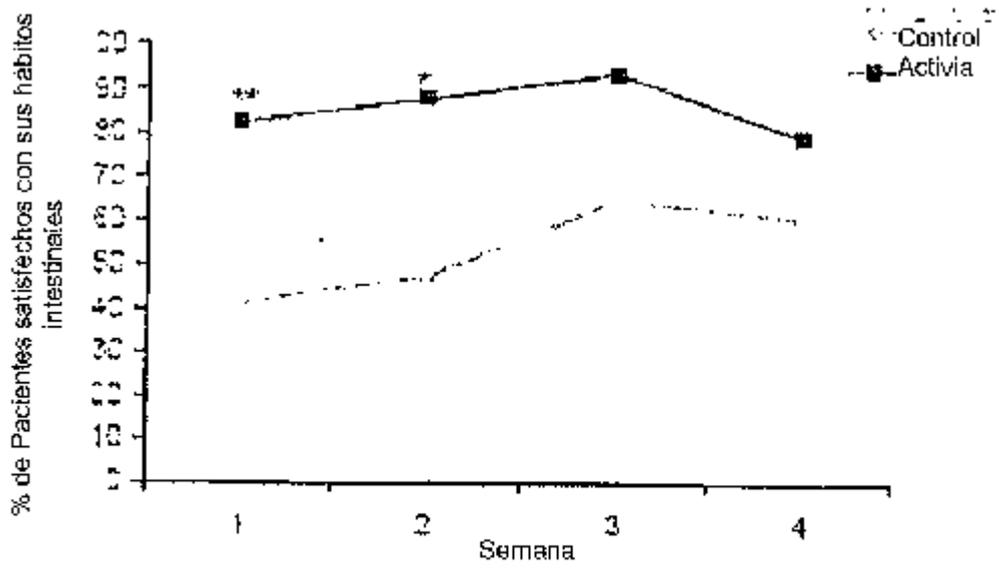


Figura 9

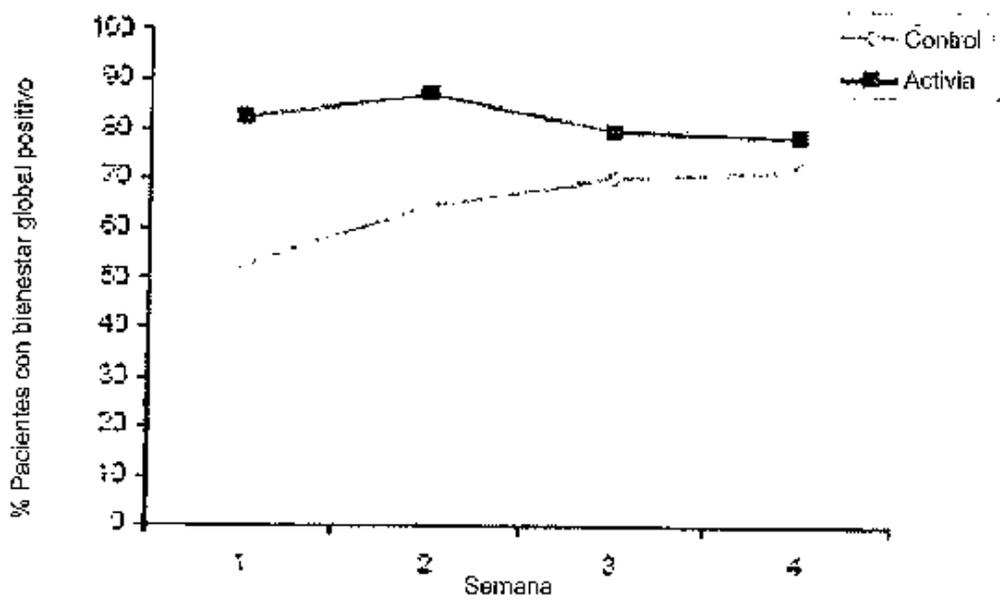


Figura 10