

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 926**

51 Int. Cl.:

**A61B 19/04** (2006.01)

**A61B 10/00** (2006.01)

**G01N 33/52** (2006.01)

**A61P 15/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2004 E 04806885 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 1827284**

54 Título: **Dispositivo y procedimiento para identificar afecciones vaginales**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.12.2013**

73 Titular/es:

**ACTIAL FARMACÊUTICA, LDA. (100.0%)  
Praça Severiano Ferra 258  
9000-082 Funchal, PT**

72 Inventor/es:

**DE SIMONE, CLAUDIO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 433 926 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

Dispositivo y procedimiento para identificar afecciones vaginales

5 La presente invención se refiere a un dispositivo y a un procedimiento que usa dicho dispositivo para la detección de afecciones vaginales, tales como infecciones, en particular vaginosis bacteriana, o vaginitis, en mujeres usando un indicador identificable. En particular, la presente invención se refiere a un guante de análisis de pH que porta una sustancia informadora que indica la posible presencia de una infección vaginal.

Antecedentes de la invención

10 La presente invención se refiere a la mejora de la salud de mujeres que tienen afecciones vaginales y a procedimientos para determinar la presencia de una afección vaginal y, si está presente, al uso tópico de una composición ginecológica, que comprende preferentemente cepas de *Lactobacillus* y/o bifidobacterias. En un aspecto preferente, la invención se refiere a un procedimiento para determinar la presencia de una afección vaginal en un sujeto usando un indicador identificable, y si la indicación es positiva, al uso de una composición que comprende una o más cepas de *Lactobacillus* y/o bifidobacterias que se administra localmente en una cantidad eficaz para tratar la afección vaginal. También se describen envases o kits que incluyen una sonda o herramienta tal como un guante que porta una sustancia informadora que indica la presencia de una afección envasado junto con una composición ginecológica para tratar las afecciones vaginales, si se encuentra que hay presencia de las mismas.

20 La expresión afecciones vaginales, tal como se usa en el presente documento, incluye infecciones vaginales, tales como vaginosis bacterianas, infecciones fúngicas y víricas, y vaginitis. La presencia de una afección vaginal puede venir indicada por un cambio en el pH del fluido vaginal, flujo vaginal, posible presencia de células indicadoras u olor fuerte o mal olor, molestias vaginales, tales como picor y escozor. Las composiciones ginecológicas de la invención también son beneficiosas en la prevención o el tratamiento de dispareunia de la que una infección vaginal es una de las causas.

25 La vaginitis es una inflamación del revestimiento de la vagina, que puede ser consecuencia de un agente físico, químico o biológico. La presente invención se aplica a todas las formas de vaginitis.

La vaginosis bacteriana (BV) es el trastorno vaginal más común entre mujeres en edad fértil, con una prevalencia del 10 % al 40 % en la totalidad de la población femenina y del 5 % al 50 % entre mujeres embarazadas.

La BV no está causada por un microorganismo patógeno específico, sino que más bien por un desequilibrio de la flora microbiana vaginal.

30 Los lactobacilos, que representan los microorganismos prevalentes de la vagina humana sana, han disminuido o están ausentes en BV, particularmente las cepas productoras de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, y están reemplazados por *Gardnerella vaginalis* y otros microorganismos anaerobios, tales como *Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp., *Prevotella* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis*, la mayor parte de los cuales se encuentra normalmente en una vagina sana en cantidades pequeñas.

35 Las mujeres con afección vaginal, en particular BV, padecen normalmente molestias vaginales y síntomas clínicos, tales como flujo vaginal homogéneo maloliente, más notable después de mantener relaciones sexuales sin protección, aunque algunas mujeres son asintomáticas.

A menudo previamente ignorada o subestimada, ahora se comprende cada vez mejor la importancia de la flora vaginal en el mantenimiento de otros aspectos de la salud.

40 Se han asociado alteraciones significativas de la microflora vaginal, tales como las que tienen lugar en BV, con una infección ascendente, incluidas enfermedades inflamatorias de la pelvis y complicaciones obstétricas tales como la ruptura prematura de membranas, amnionitis, endometritis posparto, aborto tardío y riesgo elevado de nacimiento prematuro.

45 Datos crecientes también sugieren que la flora vaginal anormal puede ser un factor de riesgo para infecciones recurrentes del aparato urinario y las complicaciones provocadas por la BV incluyen el riesgo aumentado de enfermedades de transmisión sexual, incluido el virus de la inmunodeficiencia humano.

50 Los lactobacilos, particularmente los productores de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, tienen un papel principal en el control de microentornos de la vagina e inhiben el sobrecrecimiento de organismos potencialmente patógenos. Los mecanismos posibles para esta protección incluyen la inactivación de patógenos mediante diferentes subproductos metabólicos de lactobacillus (ácido láctico, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, bacteriocinas), la competencia por sitios de unión de células epiteliales y la estimulación del sistema inmunitario local. Las cepas de lactobacillus productoras de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> se han encontrado en el 70-96 % de mujeres sanas con una flora normal, pero solo en el 5 % de mujeres con BV.

La infección por BV está caracterizada por la presencia de tres de cinco criterios: liberación de un olor a amina similar al pescado, liberación de olor a amina después de la adición de solución de hidróxido de potasio al 10 %, pH

vaginal superior a 4,5, cuando el pH normal se encuentra entre 3,8 y 4,5, presencia de células indicadoras en el fluido vaginal y flujo vaginal homogéneo lechoso.

En la mayor parte de los casos, el pH vaginal proporciona una indicación temprana de cualquier anomalía en el entorno vaginal que a menudo promueve el desarrollo de infecciones.

- 5 La colonización aumentada de la vagina por bacterias infecciosas no la nota frecuentemente la mujer embarazada. Si una infección de este tipo se detecta de forma temprana, puede realizarse un tratamiento médico inmediato y reducirse el riesgo de un nacimiento prematuro.

Por esto es tan importante empezar la medición del pH de la vagina regularmente tan pronto como sea posible en el embarazo y para asegurar que está comprendido entre 3,8 y 4,5.

- 10 Están disponibles en el mercado diferentes productos para este fin.

Dichos productos que incluyen guantes de examen ginecológico desechables que portan un indicador de análisis sensible al pH en los mismos, tales como los guantes de examen ginecológico CarePlan<sup>®</sup> VpH comercializados por Selfcare Inc, están disponibles comercialmente. Alternativamente, FemExam<sup>®</sup>, una tarjeta de análisis de pH y amina combinados está disponible de CooperSurgical, Inc.

- 15 El análisis CarePlan<sup>®</sup> VpH está diseñado para medir la acidez del entorno vaginal. El guante está recubierto con un indicador de pH en el dedo índice y hay una escala de colores en la parte trasera del envase para leer el resultado del análisis. El problema con este producto es que el dedo índice, recubierto con un indicador del pH, se inserta en la vagina y, de este modo, podrían penetrar sustancias químicas en la vagina y causar inflamación y/o daños tóxicos. Además, el exceso de moco y/o flujo a menudo presente en la vagina permanece sobre el dedo del guante y este exceso podría cambiar los resultados del analizador del pH.

El análisis CarePlan<sup>®</sup> VpH está hecho de polietileno, un material de baja calidad que no es adherente a los diferentes tamaños de la mano de diferentes usuarios, no siendo adecuado, por lo tanto, para una recogida de muestra precisa en la vagina.

- 25 El FemExam<sup>®</sup> es un dispositivo del tamaño de una tarjeta de crédito que tiene áreas circulares de análisis colorimétrico para distinguir un pH de 4,7 o superior, así como la presencia de aminas volátiles, ambos indicadores de una infección bacteriana vaginal.

En el uso de este dispositivo, se usa una escobilla con punta de algodón o disposición similar para recoger y aplicar una muestra de fluido vaginal a las zonas de análisis. Si está presente, indica un pH vaginal elevado y en una zona de análisis separada también se informa de la presencia de aminas volátiles.

- 30 El uso de diferentes componentes del dispositivo, la escobilla y la tarjeta con zonas de análisis, puede hacer el uso del dispositivo difícil. Además, la escobilla podría dañar el orificio externo de la uretra o dejarse de forma no deliberada en la vagina.

Además, el FemExam<sup>®</sup> solo distingue valores del pH de 4,7 o superiores, mientras que un pH de 4,5 ya es un signo de presencia de BV, por lo que puede perderse un signo de infección por parte del sujeto que realiza el autoexamen.

- 35 Es importante saber que un pH de 4,5 es una señal para distinguir una afección fisiológica de una patológica.

Por lo tanto, existe todavía la necesidad de un dispositivo de autoexamen para detectar una afección vaginal que sea fácil de usar, seguro, preciso y capaz de detectar signos tempranos de presencia de una afección.

#### Sumario de la invención

- 40 La presente invención proporciona un modo sencillo, exento de riesgos e indoloro para medir el pH vaginal, uno de los signos más importantes para determinar cualquier anomalía en la vagina y la presencia y el desarrollo de una afección vaginal, tal como una infección vaginal y vaginitis, en particular infecciones de vaginosis bacterianas.

La presente invención proporciona un guante que porta una sustancia informadora que indica la presencia de una afección vaginal, estando caracterizado dicho guante porque está provisto de unos primeros medios para detectar el pH y de unos segundos medios para recoger una muestra vaginal en posiciones separadas unos de otros.

- 45 Mediante la construcción del guante según la presente invención, puede realizarse un autoexamen de un modo sencillo y relajado y, lo más importante, sin que se introduzcan en la vagina productos químicos, tales como los presentes en los medios de detección del pH según la construcción de guantes de la técnica anterior. Además, los medios de detección del pH no se alteran con la presencia posible de un exceso de moco y/o flujo, que está a menudo presente en la vagina. No existe el riesgo de dañar la vagina y no puede dejarse material extraño dentro de la misma.

#### Descripción detallada de la invención

5 Según la presente invención, el guante está provisto de unos primeros medios para detectar el pH y unos segundos medios para recoger una muestra vaginal, estando dispuestos dichos medios en el guante de un modo separado de modo que los medios de recogida puedan usarse sin interferir con los medios para detectar el pH y dichos medios de recogida, que tienen la muestra vaginal sobre los mismos, puedan ponerse en contacto subsiguientemente con dichos medios para detectar el pH.

Según la presente invención, el término "provistos" se usa con el significado de que los primeros y los segundos medios están dispuestos en el guante y "dispuestos" significa bien "unidos a" o bien "insertados en" o bien "recubren" o bien "embebidos en".

10 En una realización de la presente invención, dichos segundos medios están dispuestos o recubren un dedo del guante, preferentemente el dedo índice o el dedo medio y dichos primeros medios están dispuestos en cualquier posición del guante que pueda ponerse en contacto con el dedo que porta dichos segundos medios. Por ejemplo, dichos primeros medios pueden disponerse en el dedo pulgar o en la superficie del guante de modo que el dedo que porta dichos segundos medios pueda ponerse en contacto con dichos primeros medios, por ejemplo en la palma o en cualquier otro dedo oponible.

15 Puede ponerse en práctica cualquier otra disposición para permitir que dichos primeros y segundos medios se pongan en contacto después de tomar la muestra vaginal.

Una realización preferente proporciona dichos primeros medios dispuestos en el dedo pulgar y dichos segundos medios dispuestos en el dedo índice o el dedo medio.

20 Puede usarse cualquiera de los medios para detectar el pH disponibles normalmente dispuestos en el dedo pulgar del guante de la presente invención, tal como un papel de tornasol.

Los medios de detección del pH pueden cubrir todo el intervalo de pH. De forma conveniente, los medios de detección del pH se ajustan para cubrir un intervalo de pH de 3,8 a 4,5. De forma más conveniente, dichos medios de detección del pH se ajustan para detectar valores del pH superiores a 4,5.

25 Una realización preferente de la presente invención proporciona una mezcla de indicadores de pH constituida por naranja de metilo y verde de bromocresol en una proporción de 1:5 (p/p). El intervalo de cambio de color está entre un pH de 3,8 y uno de 4,5.

30 Puede acompañar al guante de la presente invención cualquier elemento de información sobre la lectura del pH, tal como una escala de colores. El elemento de información también puede contener advertencias sobre el intervalo o valor del pH superior al sugerido por el consejo médico. Un valor del pH de 4,5 o superior es una advertencia de afección, en particular de BV.

Los medios para recoger muestra vaginal, en un dedo oponible, están hechos de un material adecuado para recoger fluido y/o moco vaginal. En una realización preferente de la presente invención el material es una gasa absorbente de una capa de material no tejido.

35 En una de las posibles realizaciones de la presente invención, los medios para recoger muestra vaginal se disponen en el dedo índice.

40 En otra realización posible de la presente invención, el guante puede conformarse de cualquier modo diferente al guante de cinco dedos. Es importante que el guante porte medios de detección del pH y medios de recogida de muestras vaginales por separado, es decir, de un modo tal que los medios de recogida y los medios de detección no entren en contacto durante la operación de recogida de muestra, pero que puedan ponerse en contacto subsiguientemente. Por ejemplo, un guante conformado por dos dedos, un pulgar y una parte única para todos los dedos restantes, es una realización conveniente.

Debido a que los medios para recoger muestras vaginales y los medios para detectar el pH están separados, los primeros pueden drenarse del exceso de muestra, proporcionando de este modo una detección del pH precisa.

45 El guante está hecho de cualquier material compatible. Un material adecuado es polietileno de baja densidad (LDPE), pero son materiales preferentes el vinilo o el látex. De forma conveniente, no existe la necesidad de proporcionar guantes estériles y preferentemente, el guante se pretende para un único uso.

En una realización posible de la invención, el guante está envasado y cada envase contiene dos guantes de análisis envasados de forma higiénica, en los que el papel de análisis tiene un intervalo de detección del pH de 3,8 a 4,5.

50 El guante según la presente invención puede equiparse también con otros dispositivos adecuados para realizar otros análisis útiles para determinar la presencia de una afección vaginal usando la misma muestra. Por ejemplo, el guante puede equiparse, bien en el mismo guante o bien mediante un dispositivo aparte, con un análisis de aminas volátiles, tal como el proporcionado por FemExam<sup>®</sup>. Alternativa o adicionalmente, pueden proporcionarse otros dispositivos de análisis, por ejemplo para determinar la cantidad de ácido láctico y/o para analizar la actividad de enzimas (sialidasa, prolidasa, etc.) de interés como marcadores de un estado patológico, y/u otros indicadores

biológicos (por ejemplo, citocinas, calprotectina) o marcadores de una infección (vírica, bacteriana, fúngica). Dichos análisis son bien conocidos por los expertos en la técnica y están normalmente disponibles en la práctica clínica. Como análisis ejemplar, se menciona el que usa sales de tetrazolio como sustancia activa rédox.

5 Según la presente invención, el guante es adecuado para la detección de afecciones vaginales. En una realización preferente de la invención, la afección vaginal detectada es una infección vaginal tal como, por ejemplo, vaginosis bacteriana, vaginitis aerobia, infección fúngica o infección vírica, o es vaginitis.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para detectar una afección vaginal, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

- (a) obtener una muestra vaginal con los medios de recogida del guante descrito anteriormente,
- 10 (b) poner en contacto dichos medios de recogida con los medios de detección del pH,
- (c) leer la sustancia señal indicadora expuesta y determinar la presencia predicha de una afección vaginal.

15 Según este procedimiento, los medios de recogida, dispuestos, por ejemplo, en el dedo índice, deben insertarse en la vagina y aplicarse rápidamente a los medios de detección, dispuestos en el dedo pulgar. Los indicadores de pH cambian el color dependiendo del pH vaginal y el resultado debe compararse inmediatamente con un papel de análisis, que puede estar contenido en cada envase. La gasa absorbente del dedo índice es útil para absorber el exceso de modo aplicándose en la tira de análisis. De este modo, no pueden penetrar productos químicos en la vagina y no existen riesgo de alergias o inflamación.

20 Un pH normal no significa una protección total, pero el procedimiento según la presente invención es particularmente conveniente si la mujer ha experimentado infecciones vaginales y le permite analizar si la acidez de la vagina es normal entre chequeos de su médico.

25 El dispositivo según la presente invención es útil, conveniente y más eficaz con respecto a otros productos disponibles, tales como los mencionados anteriormente CarePlan<sup>®</sup> VpH y FemExam<sup>®</sup>, en particular porque el papel de análisis de pH entra en contacto con la vagina, por lo que ningún producto químico se introduce en la vagina y no existe riesgo de alergias o inflamación. El resultado se lee inmediatamente gracias a una escala de colores presente en el envase.

Cuando se observa una anomalía o cambio de la condición y su terapia aparente es aconsejable, se establece un tratamiento.

Otra divulgación es un procedimiento de tratamiento de una afección vaginal que comprende las etapas de:

- 30 a) determinar la presencia de una afección vaginal por medio del guante divulgado anteriormente y, si hay presencia de afección,
- b) aplicar por vía tópica a la zona afectada una composición ginecológica.

35 Aunque puede usarse cualquier composición ginecológica conocida en la técnica y adecuada para el tratamiento de una afección vaginal, los ingredientes activos preferentes para combatir la afección pueden seleccionarse a partir de una amplia serie de bacterias ácido-lácticas y/o bifidobacterias tales como *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus buchneri*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus cateniforme*, *Lactobacillus cellobiosus*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus leichmannii*, *Lactobacillus minutus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rogosae*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium angulatum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium catenulatum*, *Bifidobacterium dencium*, *Bifidobacterium eriksonii*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium plantarum*, *Bifidobacterium pseudo-catenulatum*, *Bifidobacterium pseudolongum*, *Streptococcus lactis*, *Streptococcus raffinolactis*, *Acidaminococcus fermenta*, *Cytophaga fermentans*, *Rhodoferax fermentans*, *Cellulomonas fermentans*, *Zymomonas mobilis* y *Streptococcus thermophilus*.

45 Preferentemente, estos se eligen de entre las especies *Lactobacillus brevis* y *Lactobacillus salivarius* subesp. *salicinius* opcionalmente usadas en combinación con una o más especies de lactobacilos seleccionadas de entre *Lactobacillus salivarius* subesp. *salivarius*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus cateniforme*, *Lactobacillus minutus*, *Lactobacillus gasseri* y *Lactobacillus plantarum*. La más preferente es la combinación que consiste esencialmente en *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus salivarius* subesp. *salicinius* y *Lactobacillus plantarum*

50 Otra combinación preferente es la que consiste esencialmente en las especies *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius* subs. *salicinius* y *Lactobacillus gasseri*.

Preferentemente, la asociación de bacterias usadas en la composición farmacéutica comprende o consiste esencialmente en *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus salivarius* subs. *salicinius* y *Lactobacillus gasseri*. Ejemplos

particulares de lactobacilos que se pueden usar son *Lactobacillus brevis* *Lactobacillus salivarius* subesp. *salicinius* y *Lactobacillus gasseri*.

5 Preferentemente, en la asociación de bacterias usada la concentración de bacterias es de  $10^7$  a  $10^{13}$  UFC/g, más preferentemente de  $10^8$  a  $10^{12}$  UFC/g, del modo más preferente más de  $10^9$  a  $10^{12}$  UFC/g. Preferentemente, en la asociación de bacterias cada especie está presente en una concentración de  $10^8$  a  $10^{12}$  UFC/g. Los cultivos bacterianos están preferentemente en forma liofilizada.

Las composiciones que contienen lactobacilos también pueden usarse para tratar todas las formas de vaginitis, en particular, pero sin limitación, vaginitis alérgica, vaginitis aerobia u otras vaginitis fúngicas.

10 El envase que comprende el guante tal como se ha divulgado anteriormente y la composición ginecológica se usa para prevenir la recurrencia de vaginitis bacteriana o vaginosis en mujeres que ya estaban afectadas por dicha enfermedad y se habían trataron con terapia convencional. El sujeto analizará regularmente el pH vaginal y, en caso de detectar una afección bacteriana, según las instrucciones proporcionadas en el envase o según la propia experiencia del sujeto, se establecerá un tratamiento adecuado. Puede usarse cualquier tratamiento convencional. Es bien conocido el uso de un tratamiento farmacológico combinado con fármacos antibacterianos y antifúngicos. La esterilización del entorno vaginal o cualquier otra alteración de la flora vaginal natural puede ser un efecto secundario de esta clase de tratamiento. En particular, las bacterias ácido-lácticas presentes de forma natural en la vagina pueden sucumbir a la presencia de fármacos antibacterianos. Además, si los lactobacilos están reemplazados por bacterias diferentes a las anaerobias que son típicas de BV, puede observarse un tipo distinto de vaginitis. Esta afección es conocida como vaginitis no específica, vaginitis de origen desconocido, vaginitis descamativa o, recientemente, vaginitis aeróbica (AV). En casos de AV, se aíslan a menudo microorganismos aerobios tales como *Escherichia coli* y estreptococos del grupo B (GBS), y la leucocitosis vaginal grave está acompañada por un olor a podredumbre y un flujo pegajoso.

25 Hay disponibles procedimientos de tratamiento adecuados para casos de vaginosis bacteriana anaerobia clásica, para su administración por vía oral y por vía intravaginal. Se logran tasas de curación iniciales del 85 al 95 por ciento, pero las tasas de curación a largo plazo son bajas, con hasta el 80 % de recurrencias en un intervalo de un año. Para la vaginitis con flora vaginal alterada (AV), no hay un procedimiento de tratamiento eficaz no uniforme disponible, y la enfermedad permanece generalmente durante varios meses a años. Las penicilinas y los macrólidos por vía oral causan un alivio a corto plazo, solo para reaparecer después de interrumpir el tratamiento antibiótico.

30 Ambos tipos de vaginitis implican una alteración grave de la flora de lactobacilos. Por lo tanto, puede ser una alternativa razonable la reintroducción de *Lactobacillus acidophilus* vaginal para prevenir la recurrencia de estas afecciones. Se cree que los lactobacilos son el factor principal de resistencia vaginal frente a la infección por otras bacterias comensales y patógenos similares. Se ha comprobado que la pérdida de la flora de lactobacilos está asociada a los síntomas de vaginitis, a un riesgo de transmisión aumentado de enfermedades de transmisión sexual, especialmente VIH, y a complicaciones en el embarazo como nacimientos prematuros. Pueden usarse grados de lactobacilos como herramienta de precribado durante el embarazo, para posibilitar una investigación posterior de casos con una alta probabilidad de infección y de parto prematuro.

35 Evidencias preliminares sugieren que una microflora vaginal alterada puede restaurarse a su equilibrio fisiológico mediante la aplicación de comprimidos vaginales que contienen probióticos. No obstante, no está nada claro que tipo de producto probiótico puede usarse, y el modo ideal de aplicación de los productos para prevenir recurrencias también es ampliamente desconocido.

40 Una vez se ha detectado una afección vaginal, se establece el tratamiento adecuado. El tratamiento comprende la administración combinada de un agente antibacteriano y un agente antifúngico, por ejemplo metronidazol y fluconazol, respectivamente. Un tratamiento adecuado es, por ejemplo, 2 g de metronidazol por vía oral y 200 mg de fluconazol por vía oral. Puede usarse otros tipos de administraciones, por ejemplo aplicación por vía tópica, tales como cremas, pomadas, pesarios, comprimidos, óvulos. Después del tratamiento, determinado según el consejo médico o la propia experiencia del sujeto, se establece un tratamiento de recolonización adecuado con una composición que contiene ácido láctico tal como se ha divulgado anteriormente. Durante el tratamiento, el pH vaginal se autocomprobará sobre una base regular hasta la restauración de un pH normal, es decir, de aproximadamente 3,8 a aproximadamente 4,5, por medio del guante de la presente invención. Un ejemplo de tratamiento adecuado es un comprimido vaginal cada dos días durante 8 días (4 comprimidos en total) que contenga lactobacilos viables según la presente invención. La inserción debe realizarse después de la menstruación o, en mujeres con amenorrea, mensualmente, en la noche antes de retirarse. Si la aparición de menstruación permanece durante el periodo de tratamiento, el tratamiento debe interrumpirse y reiniciarse después de que haya cesado la menstruación. El tratamiento puede detenerse una vez el pH vaginal está ajustado en el intervalo fisiológico (de aproximadamente 3,8 a aproximadamente 4,5).

55 Por lo tanto, se divulga un procedimiento para el tratamiento y la recolonización del entorno vaginal, comprendiendo dicho procedimiento:

- a) determinar la presencia de una afección vaginal por medio del guante divulgado anteriormente y, si hay presencia de afección,
- b) aplicar por vía tópica a la zona afectada una composición ginecológica para tratar la afección vaginal,
- c) comprobar la desaparición de la afección vaginal, y

5 d) aplicar por vía tópica una composición ginecológica que comprende bacterias ácido-lácticas, comprobar el pH vaginal por medio del guante divulgado anteriormente.

La composición ginecológica que comprende bacterias ácido-lácticas y/o bifidobacterias puede ser cualquier composición divulgada. Una de las composiciones preferentes comprende la combinación de las cepas siguientes: *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus salivarius* subesp. *salicinius* y *Lactobacillus plantarum*.

10 Según esta realización, la presente invención también proporciona un envase que comprende:

- a) al menos un guante;
- b) una composición ginecológica para el tratamiento de una afección vaginal;
- c) una composición ginecológica que comprende bacterias ácido-lácticas y/o bifidobacterias; y
- d) instrucciones para usar el guante a), la composición b) y la composición c).

15 Una realización conveniente de la presente invención proporciona un envase que contiene: a) una composición que comprende una combinación de un agente antibiótico, por ejemplo metronidazol, con un agente antifúngico, por ejemplo fuconazol, en una forma farmacéutica adecuada para el tratamiento de una afección vaginal, tal como vaginosis bacteriana o vaginitis aeróbica; b) una composición ginecológica para la aplicación por vía tópica que comprende bacterias ácido-lácticas y/o bifidobacterias en una forma farmacéutica adecuada para la recolonización del entorno vaginal; c) un número suficiente de guantes según la presente invención para detectar una afección vaginal, para comprobar la eficacia del tratamiento establecido con la composición del punto a) y para comprobar la eficacia del tratamiento establecido con la composición del punto b); y d) instrucciones de uso del envase.

20 Esta forma de envase es adecuada para mujeres que sufren afección vaginal y desean adoptar un autotratamiento. Este envase puede ser muy conveniente para mujeres que están viajando o para mujeres que no pueden ver a un médico muy a menudo o que padecen afecciones vaginales recurrentes y tienen experiencia en el autodiagnóstico y el autotratamiento. Otro producto terapéutico útil para el tratamiento de afecciones vaginales, particularmente infecciones vaginales, es aceite del árbol del té, un producto natural extraído de las hojas de *Melaleuca Alternifolia*, un aceite extraído por destilación que contiene tupinen-4-ol. El aceite de árbol de té puede tomarse por vía oral en una solución acuosa solubilizada o aplicarse por vía tópica o en un comprimido vaginal cuando está(n) incluido(s) el/los agente(s) de formulación apropiado(s).

30 Otros productos de uso para los trastornos vaginales son soja y sus derivados. La soja contiene fitoestrógenos, polifenoles de origen natural que pueden ser de ayuda en el tratamiento de trastornos hormonales posmenopáusicos, incluida osteoporosis.

35 Para el uso práctico, las composiciones usadas, incluidas las composiciones ginecológicas, cosméticas y farmacéuticas, se preparan de cualquier forma conveniente para la administración por vía tópica tales como en una forma líquida, en forma de cremas o pomadas, o en una forma sólida, es decir, como pesarios o comprimidos vaginales, paquetes y similares. Las composiciones fabricadas en forma de comprimidos vaginales pueden tener al menos una capa o al menos dos capas que tengan tiempos de liberación diferenciados.

40 Las composiciones pueden prepararse en forma de comprimidos hechos de dos o más capas. También pueden incluirse aceite del árbol de té y/o soja en una o ambas capas del comprimido. Dichas dos capas, que contienen ambas una especie de lactobacilos, unidas con excipientes y aditivos habituales, pueden disponerse de modo que las bacterias se liberen en un lapso de tiempo de 10-25 minutos, aproximadamente 15-20 minutos, por ejemplo, mientras que las bacterias de la capa interior se liberen subsiguientemente en un lapso de tiempo de 25-50 minutos, aproximadamente 30-40 minutos, por ejemplo.

45 Las composiciones también puede contener un agente tampón capaz de mantener un pH intravaginal estabilizado en el intervalo entre 3 y 5,5 durante algunas horas después de la administración. El agente tampón es un sistema tampón que consiste en un ácido débil seleccionado entre cualquier ácido débil inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable, tal como ácido bórico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido cítrico o ácido acético, por ejemplo, en combinación con la sal de sodio respectiva u otra sal farmacéuticamente aceptable de la base conjugada del ácido débil usado. Preferentemente, el pH se tampona en un intervalo de 4,2 a 4,5 y preferentemente el agente tampón usado es un sistema tampón hecho de ácido láctico y lactato de sodio o ácido ascórbico y ascorbato de sodio. Estas composiciones y composiciones relacionadas se describen por De Simone y col. documento U.S. 6.277.370, la totalidad de cuyo contenido se incorpora por referencia.

Las composiciones farmacéuticas usadas para terapia en el presente documento se describen por De Simone en el documento WO 00/78322 A2 y su complemento la solicitud de Estados Unidos con el número de serie 10/024.199, presentada el 21 de diciembre de 2001. Esta realización usa una combinación de bacterias ácido-lácticas que incluyen (a) un primer componente que consiste en al menos una cepa de una bacteria ácido-láctica productora de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y (b) un segundo componente que consiste en una cepa de bacterias que usan arginina.

La bacteria ácido-láctica del componente (b) es la cepa de *Lactobacillus brevis* CD2 depositada en el Tratado de Budapest con el número de acceso DSM 11988. La relación de las cantidades de bacterias en los componentes (a):(b) variarán de 100:1 a 1:100, preferentemente de 1:5 a 5:1 y de forma deseable en una relación sustancialmente similar de 1:1. Generalmente una dosificación unidad contendrá de  $1 \times 10^2$  a  $5 \times 10^{11}$  bacterias de componente (a) y de  $1 \times 10^2$  a  $5 \times 10^{11}$  bacterias de componente (b) siendo las cantidades preferentes de  $1 \times 10^9$  bacterias para el componente (a) y de  $3 \times 10^9$  bacterias para el componente (b).

Una combinación preferente de bacterias ácido-lácticas contiene (a) un primer componente constituido por al menos una cepa de bacterias ácido-lácticas productoras H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, y (b) un segundo componente constituido por al menos una cepa de bacterias ácido-lácticas que usan arginina, en la que el componente (a) se selecciona de cepas de las especies *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus salivarius*, preferentemente subesp. *salicinius* y *Lactobacillus casei*, y el componente (b) se selecciona de cepas de las especies *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus gasseri* y *Lactobacillus fermentum*.

Esta combinación particular de bacterias ácido-lácticas productoras de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y bacterias que usan arginina puede comprender adicionalmente una o más de las cepas siguientes: *Lactobacillus salivarius* subs. *salivarius*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus catenaformis*, *Lactobacillus minutus* y *Lactobacillus plantarum*.

Composiciones particularmente preferentes son cuando el componente (a) es *Lactobacillus crispatus* y el componente (b) es *Lactobacillus brevis* o cuando el componente (a) es *Lactobacillus salivarius* y el componente (b) es *Lactobacillus brevis*.

También pueden estar presentes adicionalmente vitaminas, bases de amonio cuaternario, sales minerales, aceite de árbol de té, soja y sus derivados, agentes antioxidantes, antiinflamatorios, antihistaminas y sustancias liberadoras de NO (tales como sildenafil).

Un procedimiento para identificar y tratar una afección vaginal comprende las etapas de:

(a) obtener una muestra de fluido vaginal,

(b) exponer el fluido recogido a una sustancia señal indicadora,

(c) leer la sustancia señal indicadora expuesta y determinar la presencia predicha de una afección vaginal en dicha muestra, en la que las etapas (a)-(c) se realizan por medio del guante divulgado en el presente documento y si hay presencia de una afección,

(d) aplicar a la zona afectada una composición ginecológica.

La composición preferente comprende bacterias ácido-lácticas y/o bifidobacterias tal como se ha divulgado anteriormente.

En lo referente a la aplicabilidad industrial, el guante anterior y la composición ginecológica pueden proporcionarse en forma de un envase que comprende:

a) al menos un guante;

b) una composición ginecológica;

c) instrucciones para usar el guante a) y la composición b).

Se pretende que "un guante" del punto a) en el envase puede ser un único guante o un conjunto de guantes. El número de guantes puede determinarse de forma adecuada para llevar a cabo el procedimiento para detectar una afección vaginal y, si está presente, establecer un tratamiento de la afección con la composición b), y usar los guantes restantes periódicamente para comprobar el efecto del tratamiento, hasta la desaparición de la afección, detectado con un pH normal, tal como más del 4,5.

Las instrucciones como para el punto c) no están asociadas a ninguna forma particular. Proporcionan esencialmente una guía para el usuario para interpretar los resultados dados por la sustancia indicadora después de poner en contacto la muestra vaginal obtenida con los medios de recogida provistos en el guante.

Un primer punto de las instrucciones es una lectura interpretativa del pH, de forma conveniente por medio de una escala de colores.



Un segundo punto de las instrucciones es una correlación entre la lectura del pH y la condición de salud general o la posible presencia de una afección.

5 Por ejemplo, un pH entre 3,8 y 4,5, con ningún signo o síntoma significa una condición normal y sana. Un pH inferior a 3,8, junto con descargas blancuzcas y/o síntomas, tales como escozor y picor, significa una posible infección vaginal por *Candida*. Un pH superior a 4,5 con ningún signo o síntoma significa un microentorno vaginal que es potencialmente favorable al desarrollo de infecciones vaginales. Un pH superior a 4,5, junto con descargas vaginales posiblemente malolientes significa dismicrobismo con bacterias ácido-lácticas productoras de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> reducidas o ausentes. Un pH superior a 4,5, junto con descargas vaginales posiblemente malolientes y/o irritación, el picor significa una infección posible por *Trichomonas vaginalis*.

10 Una vez se identifica la afección, el tratamiento puede establecerse por medio de la composición ginecológica, en particular la que contiene bacterias ácido-lácticas y/o bifidobacterias, tal como se ha divulgado anteriormente. En algunos casos, tales como infección sospechosa de *Candida albicans* o *Trichomonas vaginalis*, se sugiere un consejo médico.

15 Normalmente, el usuario verá un médico, que decidirá la posología para usar la composición. No obstante, una mujer que ya padece afección vaginal puede autoadministrarse la composición ginecológica proporcionada en el envase, según su experiencia.

Un posible tratamiento puede ser, por ejemplo, una aplicación por vía vaginal, por ejemplo un comprimido, por día, durante 8 días consecutivos o, alternativamente, una aplicación por vía vaginal cada dos días durante 16 días.

Típicamente, un envase puede contener 8 comprimidos vaginales, dos guantes e instrucciones de uso.

20 Para fines de aplicabilidad industrial, la presente invención también se refiere al uso del guante tal como se ha divulgado anteriormente y de las composiciones que comprenden bacterias ácido-lácticas y/o bifidobacterias para la detección de una afección vaginal. Otro objeto de la presente invención es el uso del guante tal como se ha divulgado anteriormente y de las composiciones que comprenden bacterias ácido-lácticas y/o bifidobacterias y otra composición usada en el tratamiento de vaginosis bacteriana o vaginitis aeróbica, tal como se ha descrito para la  
25 detección de una afección vaginal, el tratamiento de la misma y la recolonización del entorno vaginal.

Aunque la invención se ha descrito con respecto a lo que se considera ahora que es lo más práctico y la realización preferente, debe entenderse que la invención no está limitada a la realización divulgada, sino que por el contrario, se pretende que cubra diversas modificaciones y disposiciones equivalentes incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

30

**REIVINDICACIONES**

- 5 **1.** Un guante para detectar la presencia de una afección vaginal, estando provisto dicho guante de primeros medios para detectar el pH y segundos medios para recoger una muestra vaginal, estando **caracterizado el guante porque** dichos primeros medios están provistos de una sustancia informadora para medir el pH, dichos segundos medios para recoger muestra vaginal están dispuestos en un dedo del guante y dichos primeros y segundos medios están dispuestos en el guante en posiciones separadas.
- 2.** El guante según la reivindicación 1, en el que dichos medios para detectar pH están dispuestos en el dedo pulgar y dichos segundos medios están dispuestos en el dedo índice o el dedo medio.
- 10 **3.** El guante según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que dichos medios para detectar pH están adaptados para cubrir un intervalo de pH de 3,8 a 4,5 o más de 4,5.
- 4.** El guante según la reivindicación 3, en el que dichos medios para detectar pH son una mezcla de naranja de metilo y verde de bromocresol en una proporción de 1:5 (p/p).
- 5.** El guante según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que se incluye un elemento de información sobre la lectura del pH.
- 15 **6.** El guante según la reivindicación 5, en el que dicho elemento de información es una escala de colores.
- 7.** El guante según la reivindicación 4, en el que dichos valores iguales o superiores a 4,5 están configurados como advertencia.
- 8.** El guante según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que dichos medios para recoger muestra vaginal están hechos de un material adecuado para recoger fluido y/o moco vaginal.
- 20 **9.** El guante según la reivindicación 8, en el que el material de dichos medios es una gasa absorbente de una capa de material no tejido.
- 10.** El guante según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que está hecho de vinilo o de látex.
- 11.** El guante según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que además comprende un dispositivo aparte para la determinación de un análisis adicional útil para determinar la presencia de una afección vaginal.
- 25 **12.** El guante según la reivindicación 11, en el que dicho análisis adicional se selecciona del grupo constituido por un análisis para determinar aminas volátiles, un análisis para determinar la cantidad de ácido láctico, un análisis para determinar la actividad de enzimas de interés como marcadores de un estado patológico y/u otros indicadores biológicos y un análisis para determinar la presencia de marcadores de infección.
- 30 **13.** El guante según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-12, que es útil para determinar la presencia de una afección vaginal seleccionada del grupo constituido por infección vaginal y vaginitis.
- 14.** El guante según la reivindicación 12, en el que dicha infección vaginal se selecciona del grupo constituido por vaginosis bacteriana, vaginitis aeróbica, infección fúngica e infección vírica.
- 15.** Un envase que comprende: a) al menos un guante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 e instrucciones para su uso.
- 35 **16.** El envase según la reivindicación 15, que además comprende:
  - b) una composición ginecológica; y opcionalmente
  - c) instrucciones para usar el guante a) y la composición b).
- 40 **17.** El envase según la reivindicación 16, en el que dicha composición (b) comprende bacterias ácido-lácticas y/o bifidobacterias seleccionadas del grupo constituido por *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus buchneri*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus cateniforme*, *Lactobacillus cellobiosus*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus leichmannii*, *Lactobacillus minutus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rogosae*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium angulatum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium catenulatum*, *Bifidobacterium dencium*, *Bifidobacterium eriksonii*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium plantarum*, *Bifidobacterium pseudo-catenulatum*, *Bifidobacterium pseudolongum*, *Streptococcus lactis*, *Streptococcus raffinolactis*, *Acidaminococcus fermenta*, *Cytophaga fermentans*, *Rhodoferax fermentans*, *Cellulomonas fermentans*, *Zymomonas mobilis* y *Streptococcus thermophilus*.
- 50 **18.** El envase según la reivindicación 17, en el que las bacterias ácido-lácticas se seleccionan del grupo constituido por las especies *Lactobacillus brevis* y *Lactobacillus salivarius*, subesp. *salicinius* , opcionalmente en combinación

con una o más especies de lactobacilos seleccionadas del grupo constituido por *Lactobacillus salivarius*, subesp. *salivarius*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus catenaforme*, *Lactobacillus minutus*, *Lactobacillus gasseri* y *Lactobacillus plantarum*.

- 5 **19.** El envase según la reivindicación 18, en el que las bacterias ácido-lácticas son una combinación constituido por *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus salivarius* subesp. *salicinius* y *Lactobacillus plantarum*.
- 20.** El envase según la reivindicación 17, en el que las bacterias ácido-lácticas son una combinación de especies de *Lactobacillus brevis* y *Lactobacillus salivarius* subesp. *salicinius*.
- 10 **21.** El envase según la reivindicación 17, en el que dichas bacterias ácido-lácticas son una combinación de (a) un primer componente constituido por al menos una cepa de bacterias ácido-lácticas productoras de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y (b) un segundo componente constituido por al menos una cepa de bacterias ácido-lácticas que usan arginina.
- 22.** El envase según la reivindicación 21, en el que dichas bacterias ácido-lácticas (a) se seleccionan del grupo constituido por *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus salivarius* y *Lactobacillus casei*, y el componente (b) se selecciona de cepas de las especies *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus gasseri* y *Lactobacillus fermentum*.
- 15 **23.** El envase según la reivindicación 21, en el que las bacterias ácido-lácticas son una combinación de especies de *Lactobacillus brevis* y *Lactobacillus salivarius* subesp. *salicinius*.
- 24.** El envase según una cualquiera de las reivindicaciones 17-23, en el que la bacteria ácido-láctica es *Lactobacillus brevis* CD2 DSM 11988.
- 20 **25.** El envase según una cualquiera de las reivindicaciones 21-24, en el que dicha composición comprende además una o más especies de lactobacilos seleccionadas del grupo constituido por *Lactobacillus salivarius* subesp. *salivarius*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus catenaforme*, *Lactobacillus minutus* y *Lactobacillus plantarum*.
- 26.** El envase según la reivindicación 17, en el que dichos lactobacilos consisten en especies de *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius* subesp. *salicinius* y *Lactobacillus gasseri*.
- 27.** El envase según una cualquiera de las reivindicaciones 17-26, en el que dichos lactobacilos están presentes en una concentración de 10<sup>7</sup> a 10<sup>13</sup> UFC/g.
- 25 **28.** El envase según una cualquiera de las reivindicaciones 17-27, en el que la composición comprende además al menos una sustancia seleccionada del grupo constituido por vitaminas, bases de amonio cuaternario, sales minerales, aceite del árbol de té, soja y sus derivados, agentes antioxidantes, agentes antiinflamatorios, agentes antihistamínicos y sustancias liberadoras de NO.
- 30 **29.** El envase según la reivindicación 17, en el que la composición (b) comprende al menos una sustancia seleccionada del grupo constituido por aceite del árbol de té y/o soja y sus derivados.
- 30.** El envase según la reivindicación 29, en el que la composición comprende además al menos una sustancia seleccionada del grupo constituido por vitaminas, bases de amonio cuaternario, sales minerales y agentes antioxidantes.
- 35 **31.** El envase según una cualquiera de las reivindicaciones 17-30, en el que dicha composición está en forma líquida o es una crema, pomada, pesario, comprimido vaginal o paquete.
- 32.** El envase según la reivindicación 31, en el que dicho comprimido vaginal comprende al menos una capa de lactobacilos, en forma unida, para controlar la velocidad de liberación de las bacterias.
- 40 **33.** El envase de la reivindicación 32, en el que dicho comprimido comprende al menos dos capas, la capa más exterior y la capa más interior que contienen dichas especies de lactobacilos, en forma unida, de modo que la velocidad de liberación de bacterias de la capa más exterior sea superior a la velocidad de liberación de bacterias de la capa más interior.
- 34.** El envase de la reivindicación 33, en el que en dicho comprimido se liberan bacterias de la capa más exterior en un lapso de tiempo de aproximadamente 10-25 minutos, mientras que se liberan bacterias de la capa interior subsiguientemente en un lapso de tiempo de aproximadamente 25-50 minutos.
- 45 **35.** El envase según una cualquiera de las reivindicaciones 16-34, que además comprende (d) una composición para el tratamiento de vaginosis bacteriana o vaginitis aeróbica y para la recolonización del entorno vaginal.
- 36.** El envase según la reivindicación 35, en el que dicha composición (d) comprende una combinación de un agente antibacteriano y un agente antifúngico.
- 50 **37.** El envase según la reivindicación 36, en el que dicho agente antibacteriano es metronidazol y dicho agente antifúngico es fuconazol

- 38.** El envase según cualquiera de las reivindicaciones 35-37, que además comprende instrucciones de uso del guante (a), la composición (b) y la composición (d).
- 39.** Un procedimiento para determinar la presencia de una afección vaginal, que comprende las etapas de:
- 5 (i) poner en contacto los medios de recogida del guante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 que se han usado para obtener la muestra vaginal con los medios de detección del pH,
- (ii) leer la sustancia señal indicadora expuesta y determinar la presencia predicha de dicha afección vaginal.
- 40.** El procedimiento según la reivindicación 39, en el que dicha afección se selecciona del grupo constituido por infecciones vaginales, vaginitis y dispareunia.
- 41.** El procedimiento según la reivindicación 40, en el que dicha infección vaginal se selecciona del grupo constituido por vaginosis bacteriana, vaginitis aeróbica, infección fúngica e infección vírica.
- 10 **42.** Uso del guante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para el tratamiento de detección de una afección vaginal.
- 43.** Uso del envase de una cualquiera de las reivindicaciones 15-38 para la detección de una afección vaginal.
- 44.** El uso según la reivindicación 43, en el que dicha afección se selecciona del grupo constituido por infecciones vaginales, vaginitis y dispareunia.
- 15 **45.** El uso según la reivindicación 44, en el que dicha infección vaginal se selecciona del grupo constituido por vaginosis bacteriana, vaginitis aeróbica, infección fúngica e infección vírica.