

TRIANA, URI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036830- -00004-0000

Fecha: 2012-03-16 15:40:31 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 28

MINISTERIO DE COMERCIO INDUSTRIA Y TURISMO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REFERENCIA : SOLICITUD DE REGISTRO DE LA PATENTE
**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL USO
EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE
TRANSMISIÓN SEXUAL.**

EXPEDIENTE No. : 11-036830

CODIGO : 01-01-08

JUAN CARLOS URIBE RESTREPO mayor de edad, domiciliado en la ciudad de Bogotá D.C, República de Colombia, abogado titulado e identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de la sociedad **LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V.**, existente y organizada conforme a las leyes mexicanas, con domicilio en la ciudad de México Distrito Federal, México, por medio del presente escrito doy respuesta al oficio No. 20442, notificado por fijación en lista de fecha 28 de diciembre de 2011, para ello me permito manifestar:

1. ARGUMENTOS DE RESPUESTA AL OFICIO NO. 20442:

1.1 Modificación de las reivindicaciones.

En primer lugar, previo a dar respuesta a la oposición presentada por **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.**, me permito mencionar que el solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se han eliminado las cláusulas que hacían alusión a un uso, es decir, las antiguas reivindicaciones 11 a 13, quedando el nuevo capítulo reivindicatorio conformado por un total de 12 reivindicaciones, dirigidas a una combinación, una composición farmacéutica y el proceso para su preparación.

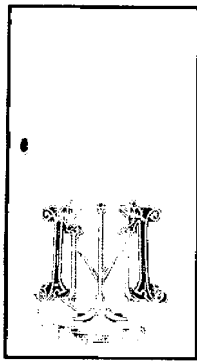
1.2 Argumentos contra los fundamentos de la oposición

1.2.1 Equivocada interpretación de la norma.

En primer lugar el opositor afirma que de ser concedida la presente solicitud, afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular Fluconazol y Tinidazol.

Tal interpretación es absolutamente errada, pues ignora las disposiciones del artículo 51 de la Decisión 486 que establece: “El alcance de la protección conferida por la patente estará determinado por el tenor de las reivindicaciones. La descripción y los dibujos, o en su caso, el material biológico depositado, servirán para interpretarlas.”

Una correcta interpretación permitiría al opositor establecer que de otorgarse el privilegio de patente a la invención reivindicada, es decir, a la composición que comprende fluconazol, tinidazol y **Clindamicina**, el titular podría impedir que se introduzca en el mercado una combinación o una composición que comprenda los tres compuestos antes



mencionados, pero de ninguna manera podría oponerse a que un tercero comercialice composiciones farmacéuticas que comprendan Fluconazol y Tinidazol. Siendo así, no es cierto que la concesión de la presente solicitud afecte los intereses del opositor.

1.2.2 Objeto de la invención.

El oponente menciona en el inciso 2.2 en que la solicitud se refiere a una composición oral sólida que comprende la combinación fluconazol, tinidazol y clindamicina, y al uso de dicha composición para el tratamiento de infecciones de transmisión sexual. Al respecto, me permito aclarar que la presente solicitud además se refiere a un proceso para elaborar la composición farmacéutica mencionada, así como a una combinación farmacéutica constituida por fluconazol, tinidazol y clindamicina.

1.2.3 Reivindicaciones de uso, métodos de tratamiento y falta de aplicación industrial.

El opositor advierte que el capítulo reivindicatorio contiene reivindicaciones de uso y otras que se refieren a métodos terapéuticos. Dichos objetos de ninguna manera pueden obtener patente, toda vez que los usos no están incluidos dentro de la materia que puede gozar de este tipo de privilegios según el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, y los métodos de tratamiento o métodos terapéuticos hacen parte de las invenciones que se encuentran excluidas de patente.

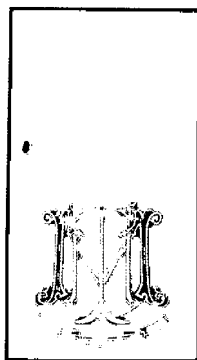
El solicitante ha presentado un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se han eliminado en su totalidad las reivindicaciones relativas a usos y métodos de tratamiento, y se ha limitado el alcance de la invención a reivindicaciones de producto y procedimiento. En vista de esta nueva situación, los argumentos del opositor en relación con la existencia de reivindicaciones exceptuadas de patentabilidad o carentes de aplicación industrial son improcedentes.

1.2.4 Nivel inventivo

En primer lugar es preciso aclarar que las combinaciones farmacéuticas constituyen materia patentable, siempre y cuando cumplan con los requisitos de patentabilidad. En palabras del Doctor Carlos Correa, “en algunos países, no se aceptan las reivindicaciones de combinaciones salvo que la combinación genere un efecto sinérgico nuevo y no obvio...” (Pautas para el examen de patentes farmacéuticas, CEIDIE, pág. 8).

Efectivamente, la combinación formada por fluconazol-tinidazol-clindamicina de la presente invención presenta un nuevo efecto sinérgico que no resulta evidente para una persona con habilidad en la técnica, tal como se demuestra a lo largo de la descripción de la presente solicitud, y también a partir del documento *“EFICACIA CLÍNICA DE FLUCONAZOL MAS TINIDAZOL MAS CLINDAMICINA VS FLUCONAZOL MAS TINIDAZOL MAS AZITROMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES CÉRVICO-VAGINALES MIXTAS”*, que acompaña al presente escrito y constituye evidencia para demostrar la altura inventiva de la presente solicitud, pues se trata de un documento que contiene los resultados de un estudio clínico que demuestra que la triple combinación clindamicina-fluconazol-tinidazol:

- a) es sumamente eficaz para atacar infecciones vaginales en un solo día de tratamiento; y



- b) tiene una mayor eficacia de cura microbiológica que la triple combinación azitromicina-fluconazol-tinidazol.

Los resultados del estudio clínico antes mencionado demuestran que la combinación reclamada en la presente solicitud tiene un efecto sinérgico que no resulta evidente para un experto en la técnica. Cabe precisar que la evidencia experimental presentada no añade materia adicional a la originalmente descrita y reivindicada.

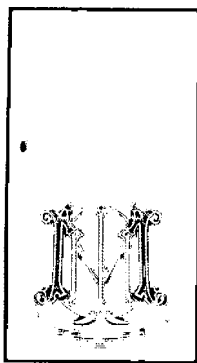
En los incisos 2.5 a 2.9.1 el oponente explica las razones por las cuales considera que los documentos D1 (Jacques et al.) y D2 (WO2007079391) afectan a la actividad inventiva de la presente solicitud.

De acuerdo con el enfoque problema-solución, una técnica conocida mundialmente para determinar si la invención tiene nivel inventivo y mencionada tanto en el numeral 2.13.5.1 de la *"GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD"*, emitida por la Superintendencia de Industria y Comercio en diciembre de 2011, como en el Apéndice del Capítulo 13 de las Directrices de Búsqueda Internacional y de Examen Preliminar Internacional del PCT, es imprescindible identificar el problema técnico que resuelve la invención reivindicada y determinar si dicha invención, partiendo del arte previo más cercano y del problema técnico que resuelve, habría sido evidente para el experto en la materia. Siguiendo este enfoque para efectuar la evaluación del nivel inventivo de la invención bajo estudio, se tiene lo siguiente:

La presente invención se refiere a una **combinación** formada por fluconazol-tinidazol-clindamicina, así como a una composición farmacéutica que contiene dicha combinación y a un proceso para elaborar dicha composición. El problema técnico que resuelve la presente invención consiste en proporcionar una combinación y una composición que permitan tratar una gama amplia de agentes infecciosos, **en un solo día de tratamiento**, y empleando **dosis considerablemente reducidas de clindamicina**, comparada con las cantidades habituales sugeridas para este tipo de padecimientos (véase por ejemplo, la tabla 1 de la página 3 de la presente solicitud, en donde se menciona el tratamiento usual para Chlamydia, consistente en 450 mg de clindamicina, 4 dosis al día, por 10 a 14 días).

Ninguno de los documentos citados en la oposición que se contesta, ni cualquier otro documento del arte previo, proporciona la solución al problema planteado anteriormente. Es bien conocido que el uso habitual de clindamicina para atacar infecciones vaginales consiste en un esquema de tratamiento de **siete días por vía oral**, y de tres a cinco días por vía vaginal, tal como se menciona en la descripción de la presente solicitud, específicamente en la tabla 1 de la página 3. No existe evidencia alguna en el arte previo de una combinación o composición farmacéutica eficaz para tratar las infecciones vaginales empleando clindamicina **en un solo día de tratamiento**.

Adicionalmente, para el tratamiento de la vaginosis bacteriana, se recomienda administrar una cantidad total de clindamicina por vía oral igual a **4200 mg** (300 mg dos veces al día por 7 días), lo cual es absolutamente mayor a los **1250 mg** de clindamicina que se manejan en la modalidad preferida de la presente invención. Este efecto no podría ser esperado o inferido por una persona con habilidad en la técnica, en vista del documento D1 ó D2, solos o en combinación.



El documento D1 se refiere al uso de la combinación tinidazol-fluconazol comparado con un tratamiento de metronidazol-clotrimazol. En el documento D1 no existe mención o sugerencia alguna acerca de emplear clindamicina dentro de un esquema de tratamiento de un solo día. Además, tampoco se podría inferir de este documento cuál es la cantidad efectiva de clindamicina para este esquema de tratamiento.

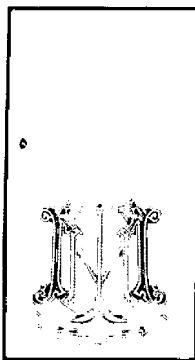
Por su parte, la reivindicación 1 del documento D2 deja en claro que el objeto de dicha solicitud es una composición farmacéutica **de aplicación vaginal**, es decir una **crema vaginal**, que comprende un primer agente activo y un segundo agente activo, la composición: (i) que comprende un componente adaptado para la bioadhesión a una superficie vulvovaginal, y (ii) proporciona una liberación diferencial de los agentes activos en dicha superficie, en donde el segundo agente activo exhibe un perfil de liberación que está sustancialmente retardado, extendido o invertido con relación al perfil de liberación del primer agente activo. Como se puede observar, la invención reportada en D2 no es específicamente una composición que comprenda fluconazol y clindamicina.

Según la reivindicación 15, el primer y el segundo agente activo se seleccionan independientemente del grupo que consiste de anti-infecciosos, antiinflamatorios, analgésicos, relajantes musculares, anestésicos, hormonas, moduladores inmunes y antineoplásicos. Complementado esta información, la reivindicación 16 indica que el primer ingrediente activo es un agente antibacteriano y/o antiprotozoario y el segundo agente activo es un agente antifúngico.

Ahora bien, entre el amplio número de compuestos activos antibacteriales o antiprotozoario que pueden hacer parte de la composición el opositor selecciona la clindamicina y entre un extenso número de probabilidades, escoge como agente antifúngico el fluconazol, simplemente porque son los que menciona la solicitud en estudio. Sin embargo, una persona versada en la materia que contara con la información reportada en D2 y se enfrentara al problema de obtener una composición que permitiera tratar infecciones vulvovaginales no tendría ninguna razón para tomar la información del documento D2 y seleccionar a partir de un extenso número de compuestos, precisamente la combinación de clindamicina y fluconazol.

En este orden de ideas y en procura de no caer en un análisis retrospectivo, un correcto análisis de la información suministrada por el opositor debería llevar a preguntarse ¿por qué razón una persona versada en la materia que tuviera acceso a la información de D1 y D2 pensaría en combinar precisamente fluconazol-tinidazol-clindamicina, en lugar de optar por cualquier otra combinación de compuestos mencionados en D2? La respuesta es solo una, **dicha persona ya conocía la información suministrada en la presente solicitud, está haciendo un estudio retrospectivo y está armando la invención reivindica como si fuera el resultado de piezas sueltas que conforman un rompecabezas.**

Así las cosas, es evidente que la selección de los compuestos fluconazol-tinidazol-clindamicina es un claro ejemplo de la selección no obvia y por tanto inventiva, mencionada en la página 129 de la *"GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD"* de la SIC, pues es una invención que consiste en la selección de ciertos compuestos químicos o composiciones (incluyendo combinaciones) a partir de un amplio campo, donde estos compuestos dan lugar a una composición que tiene ventajas inesperadas, como es la obtención de una



composición oral para un solo día de tratamiento y empleando dosis considerablemente reducidas de clindamicina.

Continuando con el análisis del documento D2 y partiendo del hecho que dicho documento describe cómo lograr una liberación diferenciada de principios activos, entre ellos fluconazol y clindamicina; es claro que la invención D2 implica que uno de los principios activos se libera en forma retardada con respecto al otro principio activo. Evidentemente, en D2, aunque la administración de los principios activos sea en la misma unidad de dosis, la liberación de principios activos no es simultánea. Además, el documento D2 señala que la composición está diseñada para permitir la bioadhesión a la superficie vaginal, logrando periodos de liberación de principios activos que van desde 12 horas hasta 10 días.

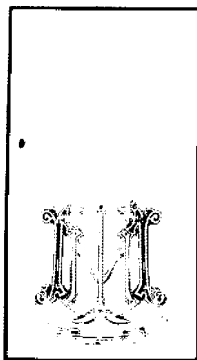
Sea este el momento para subrayar que al combinar las enseñanzas de D1 y D2, se tiene que: a) tinidazol y fluconazol administrados conjuntamente son efectivos para el tratamiento de infecciones vulvovaginales, y b) un antibiótico y un antifúngico pueden incluirse en una misma composición farmacéutica, pero esta composición está diseñada para lograr bioadhesión a la superficie vulvovaginal y para liberar secuencialmente los principios activos.

En contraste, la combinación de mi representada necesariamente requiere de una liberación simultánea de principios activos, de otro modo, el efecto sinérgico de los tres activos no tendría lugar. De manera que con la información proporcionada en D2, una persona con habilidad en la técnica no podría deducir la conveniencia de suministrar simultáneamente la clindamicina con otros principios activos. Tampoco es evidente inferir de las enseñanzas de D1 y D2 que la combinación de clindamicina con fluconazol y tinidazol permite atacar eficazmente las enfermedades de transmisión sexual e infecciones vulvovaginales mixtas en un solo día de tratamiento y con cantidades de clindamicina infinitamente menores a las que maneja el arte previo.

Considerando la información anterior es claro que D2 se refiere a cremas, ungüentos o medicamentos de uso intravaginal, pues de lo contrario no existe razón para incluir en la invención una composición para lograr la bioadhesión a la superficie vulvovaginal. Partiendo de este hecho, la segunda pregunta que cualquier evaluador debería hacerse es ¿Cuál sería la secuencia lógica que seguiría una persona versada en la materia para considerar que entre todos los compuestos que se mencionan en el documento D2, que se refiere a una crema vaginal, era la clindamicina el compuesto que debería adicionarse a la combinación reportada en D1 para generar la composición farmacéutica oral que se reclama en la presente solicitud? La respuesta es no existe una secuencia lógica que lleve a tal conclusión.

En suma, no existe evidencia alguna en los documentos citados, ni en cualquier otro documento del estado de la técnica, acerca del uso de clindamicina para tratamientos de un sólo día contra infecciones del tipo de vaginosis bacteriana, candidiasis, chlamydia, tricomoniasis, micoplasma y/o infecciones vulvovaginales mixtas.

A la luz del arte previo, ya sea la composición de D1 o la crema vaginal de D2, resulta impredecible determinar cuál es la dosis efectiva de clindamicina que sea eficaz para atacar enfermedades de transmisión sexual e infecciones vulvovaginales mixtas en un tratamiento oral de un sólo día. Tampoco existe evidencia en el estado de la técnica



acerca del uso de dosis tan reducidas de clindamicina como las que maneja la presente solicitud.

Resulta entonces sorprendente la eficacia de la combinación fluconazol-tinidazol-clindamicina sobre las infecciones vaginales en un solo día de tratamiento, aunado al hecho de que las cantidades de clindamicina que se manejan en la modalidad preferida de la presente solicitud, son óptimas para atacar de manera eficaz la infección, pero considerablemente reducidas en comparación con las dosis habituales. Puesto que la presente invención produce un efecto inesperado, la solución técnica que ofrece la invención no es obvia. Por lo tanto, la invención cumple con el requisito de actividad inventiva.

1.2.5 Conclusión

En el inciso 2.10 el oponente deduce que lo reivindicado no es objeto de patentabilidad ya que la solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad. Al respecto es preciso manifestar que el requisito de aplicabilidad industrial sí se cumple puesto que la invención reivindicada, consistente en una combinación farmacéutica y una composición que contiene dicha combinación y el proceso para elaborar la composición farmacéutica, son todas aplicables industrialmente. De hecho, las combinaciones y composiciones están incluidas en la categoría de producto y son perfectamente patentables -aun cuando se trate de combinaciones de principios activos previamente conocidos.

De igual manera, el requisito de actividad inventiva también se cumple, como ha quedado demostrado con la evidencia experimental que acompaña al presente escrito y que acredita el efecto inesperado de la combinación reclamada, y habiéndose demostrado que el problema técnico que resuelve la presente invención, no podría haber sido evidente a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

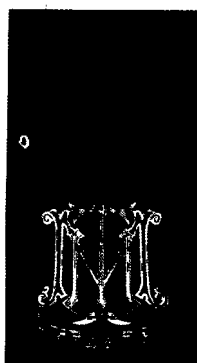
Finalmente, ha quedado demostrado a lo largo de la presente contestación y por medio de evidencia experimental, que la presente solicitud cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, exigidos en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

2. ANEXOS

- 2.1 Me permito anexar el **nuevo capítulo reivindicatorio**, por medio del cual se evidencian los ajustes realizados, conforme a los argumentos expuestos en la actual respuesta.
- 2.2 Copia del estudio clínico titulado: *“Eficacia clínica de Fluconazol mas Tinidazol mas Clindamicina vs. Fluconazol mas Tinidazol mas Azitromicina en el tratamiento de las infecciones cérvico-vaginales mixtas”*.

3. PETICIÓN

De acuerdo a lo manifestado en el numeral 1 del presente escrito, así como el nuevo capítulo reivindicatorio que se anuncia en el numeral 2, hemos cumplido con los requerimientos exigidos por su Despacho, por lo que me permito elevar mi respetuosa petición de practicar el examen de fondo, en concordancia con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, reconocer el cumplimiento de la totalidad de los



requisitos de patentabilidad y en consecuencia, otorgar el privilegio de patentes para la presente invención, de acuerdo al nuevo capítulo reivindicatorio.

Del Señor Jefe,


JUAN CARLOS URIBE RESTREPO
C/C. No. 79.159.313 de Bogotá
T.P.A. 54.493 de Min. Justicia

4290210218147/aml
Colo 5575 0301 48168

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica caracterizada porque comprende tinidazol, fluconazol y clindamicina o sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. Una combinación farmacéutica caracterizada porque comprende tinidazol, fluconazol y clindamicina o sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de infecciones de transmisión sexual e infecciones vulvovaginales mixtas.
3. La combinación farmacéutica según la reivindicación 2, caracterizada porque la combinación es adecuada para usarse en un tratamiento de un solo día.
4. Una composición farmacéutica para administración oral caracterizada porque comprende tinidazol, fluconazol y clindamicina o sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de infecciones de transmisión sexual e infecciones vulvovaginales mixtas.
5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada por que la composición es adecuada para usarse en un tratamiento de un solo día.

6. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada por que la composición es adecuada para administrarse en forma sólida.
7. La composición farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizada por que la composición es adecuada para administrarse en forma de tableta.
8. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada porque la clindamicina o sus sales farmacéuticamente aceptables, se encuentran entre 30% y 65% en peso por unidad de dosis.
9. La composición farmacéutica según la reivindicación 4 caracterizada porque comprende fluconazol, tinidazol y entre 300 y 2400 mg de clindamicina y sus sales farmacéuticamente aceptables.
10. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada porque comprende excipientes farmacéuticamente aceptables o al menos uno de los siguientes excipientes: celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, crospovidona, lauril sulfato de sodio, polivinil pirrolidona, estearato de magnesio, derivados de metacrilato (Opadry blanco) y alcohol isopropílico.

11. Un proceso para la elaboración de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, caracterizado por los siguientes pasos:
 - a. Se prepara una solución aglutinante mezclando fluconazol, polímero ligante aglutinante, celulosa microcristalina, desintegrante, antiestático y un lubricante;
 - b. Por separado se incorporan tinidazol y clindamincina con excipientes como celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, desintegrante, polímero ligante aglutinante y antiestático;
 - c. Se adicionan los componentes a un mezclador y se obtiene un granulado
12. El proceso según la reivindicación 11, caracterizado además porque el granulado se comprime.

- 4.- McMahon Group. Infectious Diseases Special Edition: Overview of Antifungal Agent, 2007:10-43
- 5.- Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, et al. Maintenance Fluconazole Therapy for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. *N Engl J Med* 2004;351:876-83
- 6.- Okun N, et al. Antibiotics for Bacterial Vaginosis or *Trichomonas Vaginalis* in Pregnancy; A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2005;105:857-868
- 7.- Villagrana-Zesati R, Reyna-Figueroa J, Ortiz-Ibarra J. Short-term therapy for mixed vaginal infections. *Int J Gynecol Obstet* 2006;92:149-150
- 8.- Lau C-Y, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transmit Dis* 2002;29:497-502.
- 9.- Sobel J, Peipert JF, McGregor JA, et al. Efficacy of clindamycin vaginal ovule (3-day treatment) vs. clindamycin vaginal cream (7-day treatment) in bacterial vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001;9:9-15.
- 10.- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2006 Supplement, Chlamydia Prevalence Monitoring Project Annual Report 2006. Rev ed Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; May 2008
- 11.- Figueroa-Damián R, Narcio-Reyes L. Frecuencia de Infecciones de Transmisión Sexual. *Ginec Obstet Mex* 1994;62:93-97
- 12.- Rivera-Rivera L, Quiterio-Trenado M, Cruz-Valdez A, Conde-González C. Prevalencia de vaginitis y vaginosis bacteriana: asociación con manifestaciones clínicas, de laboratorio y tratamiento. *Ginec Obst Mex* 1996;64:26-35
- 13.- Villagrana-Zesati JR. Etiología de las infecciones de transmisión sexual en la adolescente. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 2001;21:69
- 14.- Baltazar-Reyes MC, Rivera L, Cruz A, Hernández C. Prevalencia de infecciones de transmisión sexual y factores de riesgo concomitantes e sexo servidoras de Cuautla, Morelos. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:36-47
- 15.- Debata NK, Venkatesh, Ohri VC. Prevalence of mycoplasmas in female genital tract. *Ind J Med Microbiol* 1997;15(1):25-7
- 16.- Brunton L, Lazo J, Parker K. Clindamicina en: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica de Goodman y Gilman*. Undécima edición, Ed. McGraw-Hill México, D.F. 2008 p 1188
- 17.- Hillier S, Holmes KK. Bacterial Vaginosis in Sexually Transmitted Diseases Fourth edition, Ed. McGraw-Hill, 2003 p 563-572

18.- Brunton L, Lazo J, Parker K.
Macrólidos (Eritromicina, Claritromicina
y Azitromocina en: Las Bases
Farmacológicas de la Terapéutica de

Goodman y Gilman. Undécima edición,
Ed. McGraw-Hill México, D.F. 2008 p
1182 - 86

Eficacia clínica de Fluconazol mas Tinidazol mas Clindamicina vs Fluconazol mas Tinidazol mas Azitromicina en el tratamiento de las infecciones cérvico-vaginales mixtas

Introducción

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) reporta que en los Estados Unidos de América 19 millones de personas adquieren una infección de transmisión sexual (ITS) al año. La transmisión sexual incluye, el coito, el sexo oral y anal sin protección.¹

La repercusión de las ITS se da a nivel ginecológico ya que favorece la esterilidad, infertilidad y el embarazo ectópico, a nivel obstétrico, puede causar aborto, parto inmaduro, ruptura prematura de membranas, parto pretérmino, infección intraamniótica e infección puerperal, en el producto: neumonía, meningitis, sépsis in útero, sépsis neonatal ya sea temprana o tardía y tracoma, entre otras.^{2,3}

De tal manera que si no se previenen, diagnostican o tratan oportunamente, contribuyen al incremento de la morbilidad y mortalidad del hombre, la mujer y su producto.

Resulta importante contar con esquemas de amplio espectro que cubran los gérmenes habitualmente implicados en las infecciones cérvico-vaginales (ICV) mixtas, eficaces, seguros y cortos que favorezcan el cumplimiento.

El fluconazol mas el tinidazol

individualmente y en combinación han demostrado en ensayos clínicos ser eficaces para el tratamiento de infecciones cérvico-vaginales mixtas por *Candida*, vaginosis bacteriana y *Trichomonas*.^{4,5,6,7}

La azitromicina es el primer miembro de un grupo denominado azálidos resultado de la inserción de un átomo de nitrógeno en el anillo lactona de la eritromicina A, su mecanismo de acción se da mediante la inhibición de la síntesis proteica al unirse a la subunidad 50S ribosomal.⁸

La clindamicina pertenece, junto a la lincomicina, al grupo de las lincosaminas, es un derivado sintético de la lincomicina, que se obtuvo en 1968. Está constituido por un ácido aminado (metilprolina) y un azúcar (piranosa) unidos por una amida.⁹

En la clindamicina se sustituye el hidroxilo en posición 7 por un átomo de cloro actuando inhibiendo la síntesis proteica bacteriana al unirse a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, impidiendo la iniciación de la cadena peptídica, el sitio de unión en el ribosoma es el mismo que para los macrólidos. Ha resultado un antibiótico eficaz para combatir infecciones por aerobios y anaerobios, incluyendo *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma*

hominis y *Chlamydia trachomatis*, sin embargo, no se ha utilizado combinado para tratar las infecciones cérvico-vaginales mixtas.^{9,10}

La combinación de fluconazol mas tinidazol mas azitromicina o clindamicina, fueron evaluadas y comparados en un ensayo clínico, demostrando su eficacia, combatiendo los microorganismos causales de éstas infecciones.

Objetivo

Comparar la eficacia de dos combinaciones de tres antimicrobianos para el tratamiento de las infecciones cérvico-vaginales mixtas.

Pacientes y métodos

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego que incluyó a 50 pacientes que acudieron a la consulta de infectología cuyo diagnóstico fue infección cérvico-vaginal mixta. A las candidatas se les realizó examen en fresco: para el diagnóstico de candidiasis, se busco la presencia de levaduras o pseudohifas y se corroboró por cultivo, para tricomoniasis, se busco el parásito: *Trichomonas vaginalis*. El diagnóstico de vaginosis bacteriana se basó en: la presencia de secreción blanco grisácea homogénea, la identificación de células guía, prueba positiva al KOH para la determinación de liberación de aminas, un pH mayor a 4.5, todos ellos constituyentes de los criterios de

Amsel, los cuales se encuentran validados y son aceptados internacionalmente para establecer diagnóstico clínico de las patologías mencionadas.¹⁻⁴ La infección cérvico-vaginal mixta se definió, como la presentación de dos o más posibles combinaciones de infecciones vaginales por *Candida sp*, *Trichomonas vaginalis*, Vaginosis bacteriana, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* y *Chlamydia trachomatis*, se les tomaron cultivos vaginales para diagnóstico microbiológico, y las muestras correspondientes para identificar *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis* en caldo urea y caldo arginina respectivamente.

Para el diagnóstico de *Chlamydia trachomatis* se utilizó reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, longitud de los fragmentos de restricción (PCR-RT).

Una vez que la paciente se declaró elegible, se le invitó a participar firmando el consentimiento informado, se realizó historia clínica resumida en el formato de reporte de caso (FRC), así como exploración ginecológica y toma de muestras pre y postratamiento para diagnóstico y valorar evolución.

Tratamiento

El tratamiento fue asignado de acuerdo a la tabla de números aleatorios, en forma consecutiva. Los tratamientos administrados fueron los siguientes:

Grupo A (referencia) Fluconazol 37.5 mg + Tinidazol 500 mg + Azitromicina 250 mg: dos tabletas vía oral cada 12 horas durante 1 día

Grupo B (prueba) Fluconazol 37.5 mg + Tinidazol 500 mg + Clindamicina 312.5 mg: dos tabletas vía oral cada 12 horas durante 1 día

Analisis Estadístico

Para el análisis de los datos se utilizaron, medidas de tendencia central, de dispersión y para diferencias de proporciones Xi cuadrada y exacta de Fisher.

Resultados

Un total de 50 sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión fueron ingresados, se asignaron aleatoriamente los tratamientos dividiéndose en dos grupos: **grupo A** y **grupo B**: formados por 25 pacientes cada uno.

Datos demográficos

Las pacientes del grupo A mostraron un promedio de edad de 33.4 años con una desviación estandar de +/- 5.3, mientras que las del grupo B fue de 34.5 años en promedio con una desviación estándar de +/- 4.6. El peso fue de 64 kg, en promedio, con una desviación estándar de +/- 9.2 para ambos grupos y la talla de 158.3 cm en promedio, con una desviación estándar de +/- 6.6. Cuadro 1

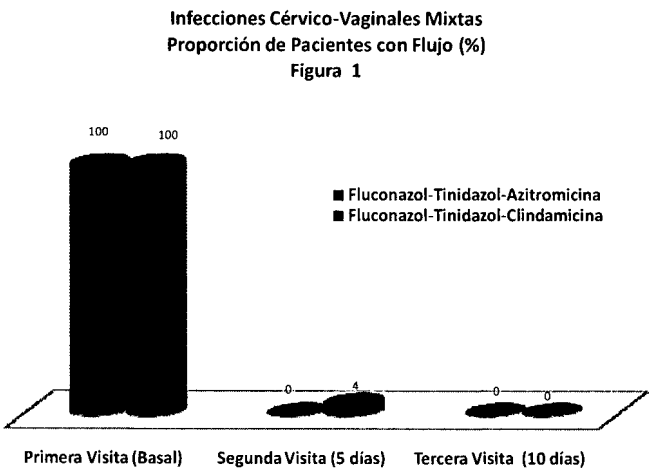
Datos demográficos
Cuadro 1

Variable Demográfica (promedio +/- DE)	Fluconazol-Tinidazol-Azitromicina Grupo A	Fluconazol-Tinidazol-Clindamicina Grupo B
Edad (años)	33.4 (5.3) años	34.5 (4.6)
Peso (Kg)	64.9 (9.3)	64.0(9.2)
Talla (cm)	158.3 (6.6)	154.6 (5.6)

Dentro de los criterios de inclusión el principal síntoma fue la presencia de secreción vaginal, la cual estuvo presente en el 100 % de los casos al

momento de captarlos. Solamente una paciente (4%) del grupo B, continuó con flujo en su segunda revisión, pero en la tercera visita, es decir a los 10

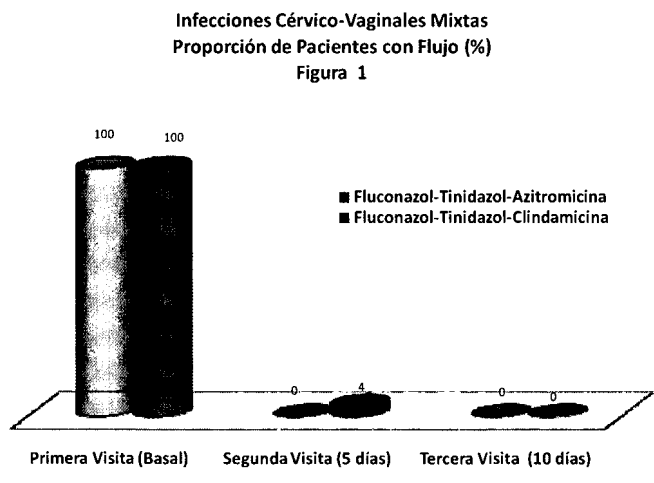
días, dicho síntoma ya no se encontró. Figura 1



El síntoma de fetidez estuvo presente en el grupo A en el 72% (18) mientras que en el grupo B, en el 84 % (21) de

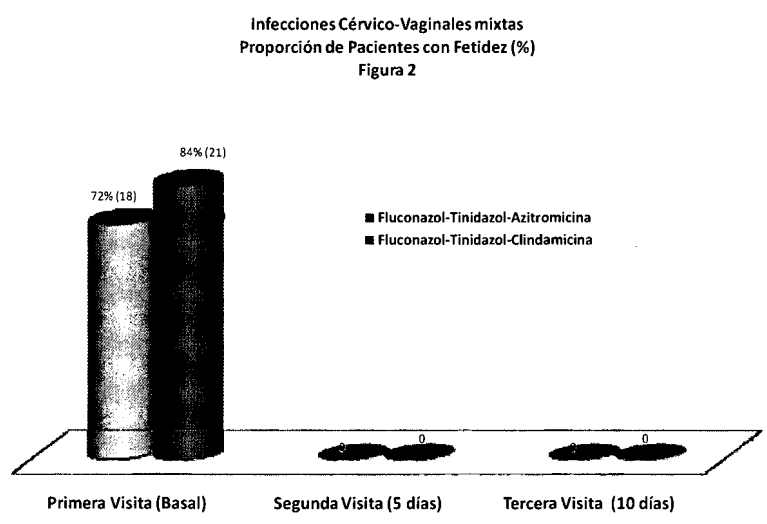
los casos. Desapareciendo desde la segunda visita en ambos grupos. Figura 2

días, dicho síntoma ya no se encontró. Figura 1



El síntoma de fetidez estuvo presente en el grupo A en el 72% (18) mientras que en el grupo B, en el 84 % (21) de

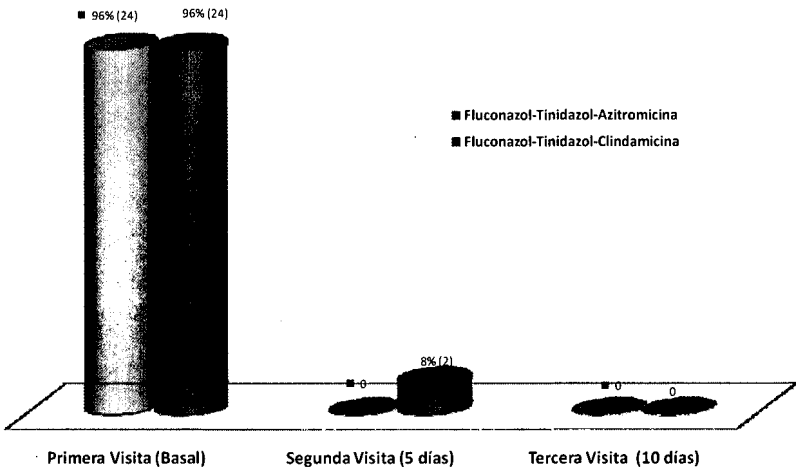
los casos. Desapareciendo desde la segunda visita en ambos grupos. Figura 2



Veinticuatro pacientes es decir, el 96 % en ambos grupos, reportaron la presencia de prurito, mismo que continuó en la segunda visita en 2 (8 %)

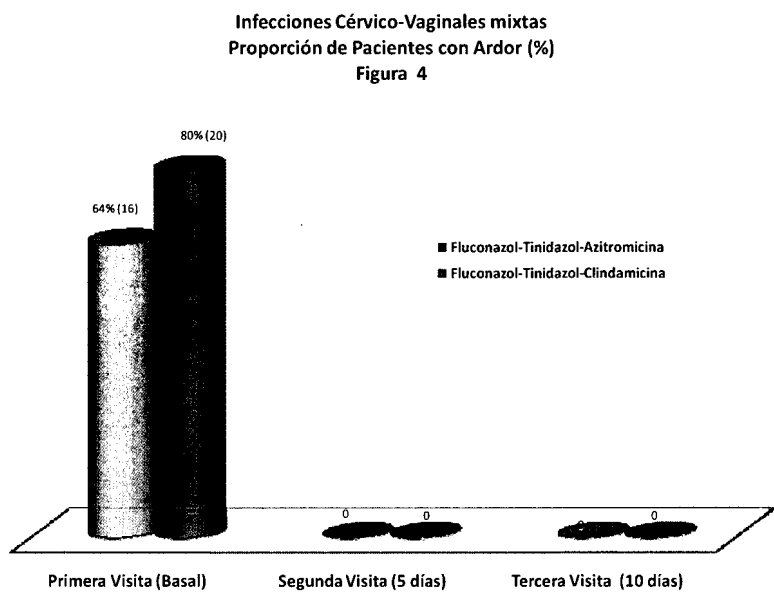
pacientes del grupo B, sin embargo en la tercera visita, desapareció en ambos grupos en el 100 %. Figura 3

Infecciones Cérvico-Vaginales mixtas
Pacientes con Prurito (%)
Figura 3



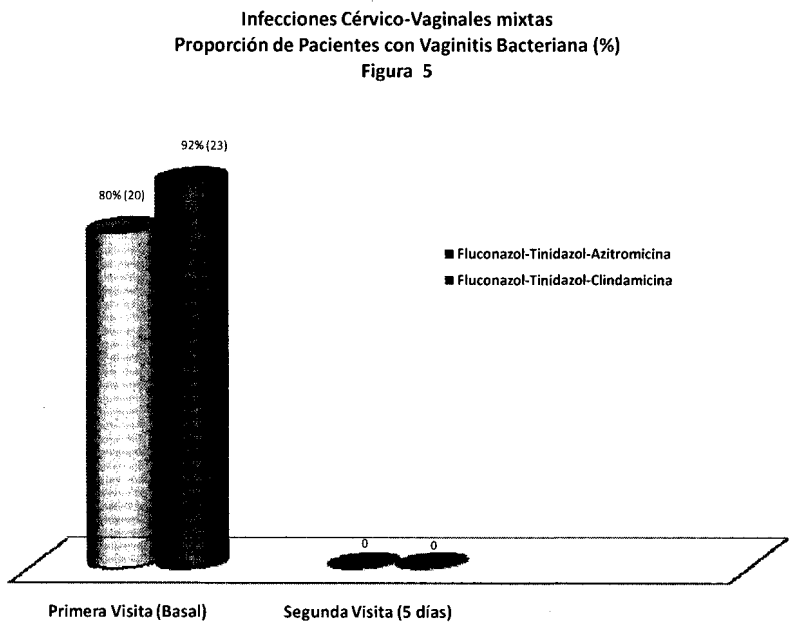
El ardor fue referido en el 64% (16) y 80% (20) de los casos; grupo A y grupo B, respectivamente, síntoma que

desapareció en su totalidad en la visita subsecuente. Figura 4



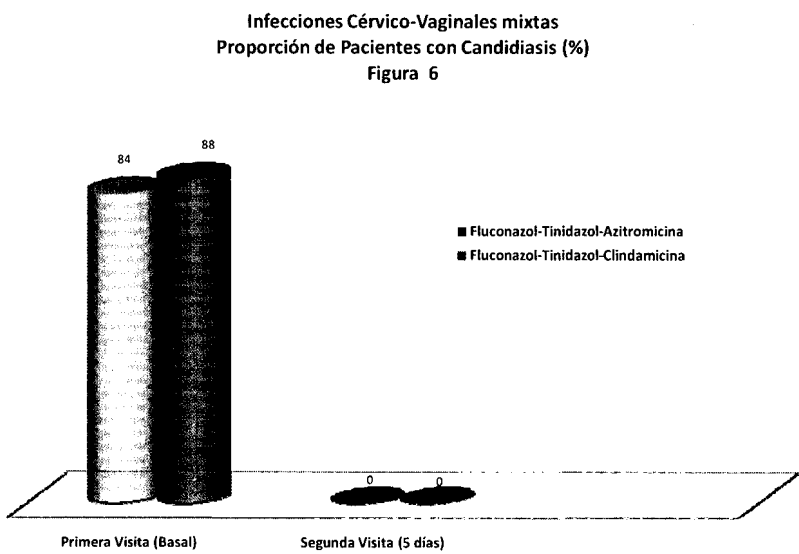
Con base en los criterios de Amsel y cultivo, se hizo diagnóstico de vaginosis bacteriana en 20 pacientes (80 %) del grupo A y 23 (92%)

correspondientes al grupo B, En ambos grupos, los estudios de control fueron negativos. Figura 5



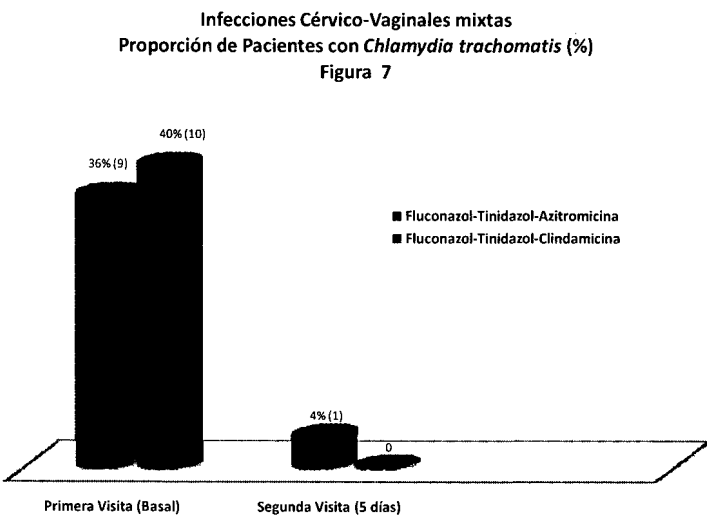
La candidiasis cérvico-vaginal estuvo presente en 84 % de las pacientes del grupo A y en el 88 % de las del grupo B,

remitiendo el proceso infeccioso desde la segunda visita de control. **Figura 6**



Respecto a la infección por *Chlamydia trachomatis*, con la técnica de biología molecular PCR-RT fue posible diagnosticar 9 casos (36%) en el grupo A, en lo que se refiere al grupo B, 10 (40%) fueron positivos. Del grupo de

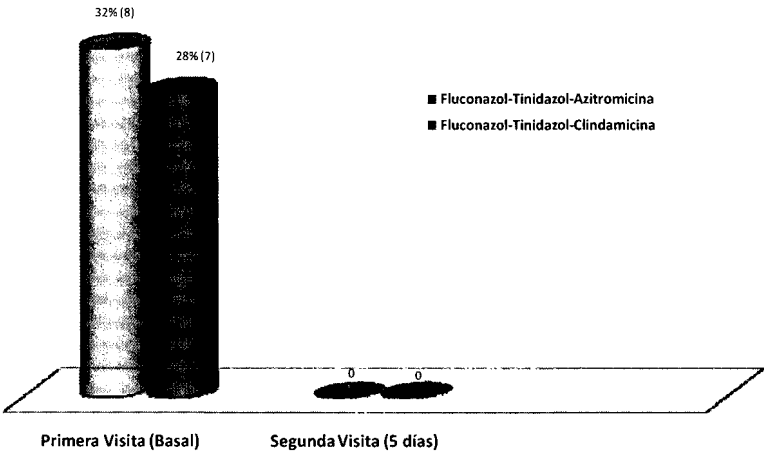
fluconazol + tinidazol + azitromicina, un paciente resulto positivo en su visita de control. La sensibilidad de la prueba fue del 90 al 95% con una especificidad del 97 al 98%. Figura 7



Se identifico *Ureaplasma urealyticum* en 8 pacientes del grupo A y en 7 del grupo B, los resultados del estudio de

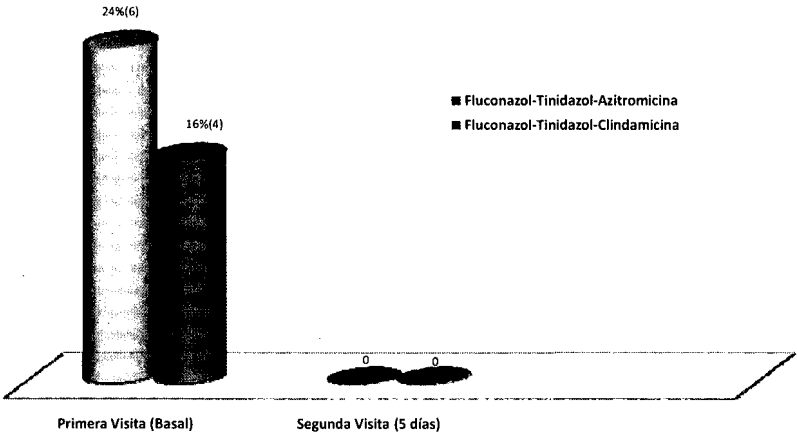
control, mostrarón erradicación completa del microorganismo. Figura 8

Infecciones Cérvico-Vaginales mixtas
Proporción de Pacientes con *Ureaplasma urealyticum* (%)
Figura 8



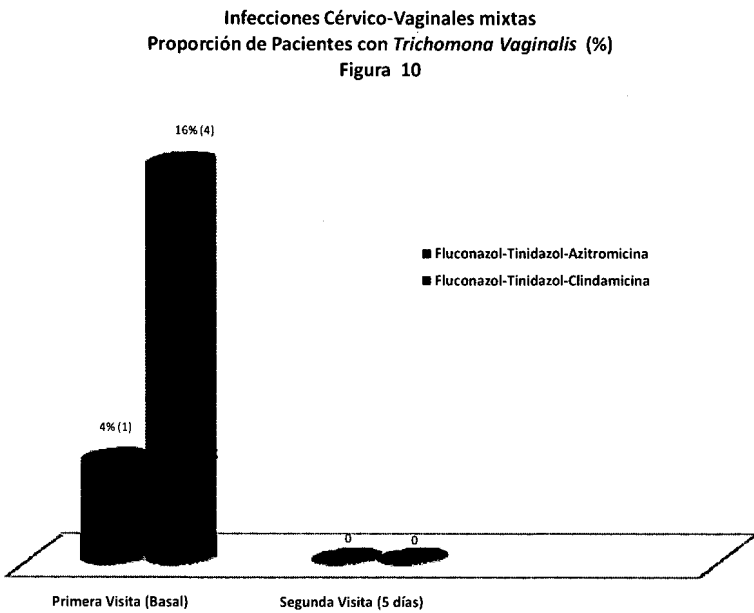
El *Mycoplasma hominis* fue el agente causal en el 24 % de los pacientes del grupo A y en el 16 % de los del grupo B. Figura 9

Infecciones Cérvico-Vaginales mixtas
Proporción de Pacientes con *Mycoplasma hominis* (%)
Figura 9



El diagnóstico de tricomoniasis se realizo en un paciente del grupo A que correspondió al 4 % y en 3 pacientes

del grupo B, 12%, en la segunda visita postratamiento, se logró su erradicación total. Figura 10



Los agentes causales identificados según frecuencia y grupo de tratamiento fueron: en primer lugar, los causantes de vaginosis bacteriana, seguida de *candidiasis cérvico-vaginal*

y *Chlamydia trachomatis*, los tres últimos fueron *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* y *Trichomonas vaginalis*. Cuadro 2

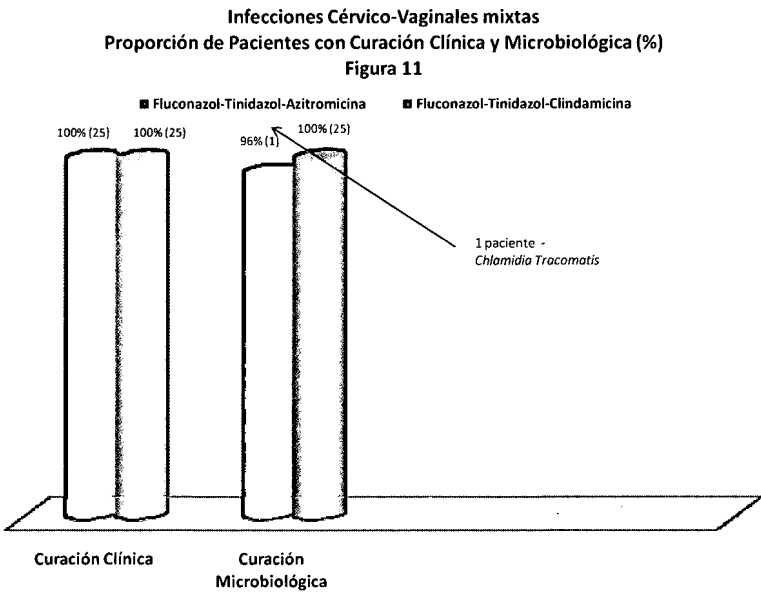
Tipo y frecuencia de microorganismos causales de infección cérvico-vaginal mixta, según tratamiento.

Cuadro 2

Microorganismo Tipo	Grupo A (Fluconazol + Tinidazol + Azitromocina)	Grupo B (Fluconazol + Tinidazol + Clindamicina)
Vaginosis bacteriana	20	23
Candidiasis	21	22
Chlamydia trachomatis	9	10
Ureaplasma urealyticum	8	7
Mycoplasma hominis	6	4
Trichomonas vaginalis	1	4

La proporción de pacientes que mostraron cura clínica en ambos Grupos fue del 100 %. Sin embargo en lo que se refiere a la erradicación

microbiológica, se identifico un caso positivo en el grupo de fluconazol + tinidazol + azitromicina, que ameritó tratamiento de rescate. Figura 11



En el cuadro 3, se expone la proporción de pacientes con presencia del microorganismo antes del tratamiento y al final del estudio, también se muestra el porcentaje de curación microbiológica.

Eficacia Microbiológica
Proporción de pacientes con presencia del microorganismo

Cuadro 3

Microorganismo	Tratamiento			
	Fluconazol-Tinidazol-Azitromicina		Fluconazol-Tinidazol-Clindamicina	
	Basal	Final del estudio	Basal	Final del estudio
<i>Trichomonas vaginalis</i>	4%	0%	16%	0%
<i>Vaginosis bacteriana</i>	80%	0%	92%	0%
<i>Ureoplasma urealyticum</i>	32%	0%	28%	0%
<i>Mycoplasma hominis</i>	24%	0%	16%	0%
<i>Candidiasis</i>	84%	0%	88%	0%
<i>Chlamydia trachomatis</i>	36%	4%	40%	0%
Cura Microbiológica	96%		100%	

La remisión de la sintomatología se hizo evidente en ambos grupos de tratamiento llegando al 100 % de curación clínica. El análisis estadístico

de los resultados observados para eficacia clínica y microbiológica no mostró diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento. Cuadro 4

Eficacia Clínica
Proporción de pacientes con presencia del síntoma
Cuadro 4

Síntoma	Tratamiento			
	Fluconazol-Tinidazol-Azitromicina		Fluconazol-Tinidazol-Clindamicina	
	Basal	Final del estudio	Basal	Final del estudio
Flujo	100%	0%	100%	0%
Fetidez	72%	0%	84%	0%
Prurito	96%	0%	96%	0%
Edema	12%	0%	12%	0%
Ardor	64%	0%	80%	0%
Cura Clínica	100%		100%	

Eventos adversos

Cuatro pacientes que recibieron la combinación de fluconazol + tinidazol + azitromicina presentaron efectos adversos leves, en 3 casos de relacionó directamente con el

tratamiento, la duración de los efectos duró 24 horas y solo la paciente 2 ameritó la administración de un inhibidor H2 por la epigastralgia que presentaba, los pormenores se describen en el Cuadro 5

Eventos adversos
Cuadro 5

Paciente ID	Tratamiento	Evento adverso	Serio	Relacionado con el medicamento	Fecha de inicio	Fecha de terminación	Acción tomada
2	Fluconazol + tinidazol + azitromicina	Epigastralgia	No	Si	28/02/09	01/03/09	administración de un antagonista H2
8	Fluconazol + tinidazol + azitromicina	Vértigo, Insomnio	No	Si	12/03/09	13/03/09	Ninguna
33	Fluconazol + tinidazol + azitromicina	Ansiedad / Taquicardia/ Insomnio	No	Si	07/05/09	08/05/09	Ninguna
49	Fluconazol + tinidazol + azitromicina	Gastritis / Nausea / Vertigo	No	No	23/05/09	24/05/09	Ninguna

Discusión

La etiología de las infecciones de transmisión sexual no sufrió modificaciones, los agentes identificados en este estudio son similares a los reportados por otros autores nacionales, al igual que los detectados en la literatura internacional.

De un total de 167 pacientes estudiadas con secreción vaginal, 50 (30%) cumplieron con los criterios de infección cervico-vaginal mixta, esta incidencia es comparable a lo identificado por Figueroa y cols, Rivera-Rivera y cols, Villagrana y cols, cuyos porcentajes son 31.8%, 26% y 30.1% respectivamente, destacando como dos principales infecciones: la candidiasis cérvico-vaginal y la

vaginosis bacteriana, Baltazar-Reyes en un estudio realizado en sexoservidoras de la Cd. de Cuautla en Morelos, México, identifica igualmente las mismas patologías en un porcentaje de 22% y 18% respectivamente. La prevalencia de las infecciones mixtas en mujeres latinoamericanas, no difiere mucho de lo reportado en mujeres anglosajonas, en las que se describen frecuencias que van del 10 al 30 %.^{11,12,13,14}

Al identificar 2 o más agentes causales en la ICV mixta, para su tratamiento se requiere del uso de dos o más fármacos, lo que ha favorecido la tendencia mundial de administrar combinaciones de fármacos cuya utilidad ya ha sido probada al administrarlos individualmente.

En un estudio previo Villagrana-Zesati y colaboradores, probaron la eficacia de la combinación de dos fármacos: fluconazol más tinidazol obteniendo porcentajes de curación del 100%.⁷

En este ensayo clínico, se buscó ampliar las expectativas de curación con una nueva combinación de fluconazol + tinidazol + clindamicina, que permita extender el efecto terapéutico a microorganismos como la *Chlamydia trachomatis*, el *Mycoplasma hominis* y el *Ureaplasma urealyticum*, que ocuparon el 4°, 5° y 6° lugares en frecuencia, identificados en nuestra serie.^{11,12,13,15}

Fue evidente la homogeneidad de ambos grupos comparados, tanto en los datos demográficos, como con los microorganismos identificados. Esto permitió obtener resultados más confiables por tratarse de grupos muy semejantes.

Los tratamientos administrados, de un día de duración, favorecieron el cumplimiento y por lo tanto el porcentaje de apego fue del 100%. En la literatura mundial se hace referencia de la asociación de medicamentos y de corta duración para favorecer la adherencia.^{3,17}

Los eventos adversos fueron de intensidad leve y todos se presentaron en el grupo A, mientras que en el grupo de fluconazol + tinidazol + clindamicina, no se reportó ninguno.

Conclusiones

Nuestro estudio concluye, que el uso de combinación de antibióticos, es de alta utilidad en el tratamiento de las infecciones cérvico- vaginales mixtas.

La administración de un esquema corto resultó en una eficacia clínica del 100% para ambos tratamientos.

La eficacia microbiológica fue del 96% para la combinación de fluconazol + tinidazol + azitromicina y del 100% para fluconazol + tinidazol + clindamicina, con la ventaja éste último, de ser mejor tolerado.

REFERENCIAS

- 1.- Center for Diseases Control and Prevention (CDC). Trends in Reportable Sexually Transmitted Diseases in the United States, December 2006.
- 2.- McMillan HM, O'Carroll H, Lambert JS, Grundy KB, O'Reilly MS, et al. Screening for *Chlamydia trachomatis* in asymptomatic women attending outpatient clinics in a large maternity hospital in Dublin, Ireland. *Chlamydia Screening* 2006;82(6):503-505
- 3.- Bakken IJ. *Chlamydia trachomatis* and ectopic pregnancy: recent epidemiological findings. *Sexually transmitted diseases and urinary tract infections*. 2008;21(1):77-82