

ORIGINALES

Comparación de fenticonazol frente a sertaconazol en dosis única para el tratamiento de las candidiasis vulvovaginales: estudio prospectivo y multicéntrico de un año

J. López-Olmos^a, E. Lerma^b e I. Parra^c

^aConsulta de Ginecología de Liria. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.

^bPlanificación Familiar. Liria. Valencia. España.

^cPlanificación Familiar. Sueca. Valencia. España.

SUMMARY

A two year prospective multicentre study of 327 women with vulvovaginal candidiasis, comparing 600 mg fenticonazole vaginal pessary (136 cases) with a 500 mg vaginal tablet of Sertaconazole (191 cases) as a single dose.

After one year treatment was evaluated, looking at clinical resolution, recurrences, and side effects. No significant differences were found between the products, and the results were very satisfactory. With fenticonazole there was clinical resolution in 84.56%, recurrence in 15.44% and side effects in 1.47%. With sertaconazol the levels were, respectively, 83.77%, 16.23% and 1.57%.

INTRODUCCIÓN

El 75% de las mujeres padece una candidiasis vaginal (CVV) durante su época reproductiva¹ y el 5% una candidiasis vulvovaginal recidivante (CVVR). *Candida albicans* en la mujer asintomática se aísla en el 20% (10,55%). El 25-40%, con cultivos positivos a *Candida*, son portadoras asintomáticas, con blastosporas. Los micelios son la forma invasora en los tejidos, y aparecen en la enfermedad asintomática. Hay una dependencia hormonal de la infección.

Existe germinación de la *Candida*, colonización e invasión de los tejidos. Los *Lactobacillus* producen bacteriocina, que inhibe el crecimiento de los hongos.

Las candidiasis son la primera infección vaginal en Europa, y han aumentado en la última década. Como señaló Gardner: las vaginitis causan más infelicidad

en la tierra que otras enfermedades ginecológicas, y el costo es astronómico»².

Los factores de riesgo para las CVV son^{1,3}: embarazo, diabetes, antibióticos, corticoides, contraceptivos orales (DIU, diafragma, espermicidas), infección por VIH, productos comerciales de higiene, colonización gastrointestinal, contagio sexual, defectos inmunológicos, dieta, estrés, etc. Aunque en un estudio caso-control⁴, observando los factores de riesgo, se descartó la influencia de los tampones, las bragas de tejido sintético, la dieta y el estrés. Tampoco influirán las relaciones sexuales, con nueva pareja o con parejas múltiples.

Otro estudio caso-control con estudiantes universitarias⁵ indica que la CVV aumenta con mujeres en edad joven, con sexo oral 2 semanas antes (*odds ratio*, OR = 3,5), con la contracepción oral (OR = 1,68), con el uso de espermicidas (OR = 3,3), con diagnóstico previo de CVV en el año anterior (OR = 3), y en la raza negra (OR = 3) y otras (OR = 2,2) frente a la blanca.

Hablamos de CVVR cuando hay 3 o más episodios al año⁶. Aún con tratamiento ocurre en el 50%. En la patogenia de CVVR se habla de reinfección, a partir del tracto gastrointestinal, o por transmisión sexual; y de recurrencia, por la virulencia del organismo, con *Candidas no albicans*, por resistencia antimicótica, y por los factores del huésped, inmunes o no inmunes. En realidad, hay más recurrencia que reinfección, debido a cambios en los mecanismos de defensa protectores del huésped en la mucosa vaginal.

En las vaginitis crónicas, de las que son responsables muchas veces *Candidas no albicans* resistentes a fluconazol, por ejemplo, los cultivos tienen valor, para ayudar al diagnóstico y para la selección de la terapia apropiada⁷. Además, un cultivo negativo tampoco excluye la infección vaginal.

Aceptado para su publicación el 16 de diciembre de 2002.

En las CVVR un aspecto importante es la actividad sexual, y se han señalado como significativas las siguientes conductas⁸: edad precoz al primer coito, sexo casual con parejas en el mes previo, sexo durante la menstruación, sexo oral regular, experiencia de coito anal, sexo oral en el último mes, y frecuencia de sexo oral.

El 40% de mujeres con CVV tendrán una o más recurrencias. El tratamiento de la pareja no evita la recidiva de CVV en la mujer.

Ante esta panorámica, el objetivo de nuestro trabajo, prospectivo y multicéntrico a un año, ha sido estudiar CVV comparando dos tratamientos de dosis única, fenticonazol (Loxomexin, Laurimic) frente a sertaconazol (Ginedermofix), para tratar un episodio agudo o recidivante de la infección. Hemos hecho una evaluación al año para ver la curación clínica y el porcentaje de recidivas, así como los efectos secundarios, siguiendo la misma metodología de nuestros dos trabajos anteriores^{9,10}.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante los años 2000 y 2001, en la consulta de Ginecología de Liria (G-L), dependiente del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia (grupo A), en la consulta de Planificación Familiar de Liria (PF-L) (grupo B), y en la consulta de Planificación Familiar de Sueca (PF-S) (grupo C), se ha estudiado un total de 327 pacientes afectadas de candidiasis vulvovaginal.

Se aleatorizaron para el tratamiento comparativo de dos productos: fenticonazol y sertaconazol, durante un año, con dosis única. Fenticonazol nitrato, un óvulo de 600 mg, y sertaconazol nitrato, un comprimido vaginal de 500 mg. Con fenticonazol se trataron 136 casos, y con sertaconazol, 191 casos.

En el estudio, en la primera visita, se practicó anamnesis y exploración ginecológica, con toma de muestra para citología y flujo en fresco (grupos B y C) con KOH al 10% para ver micelios y esporas. En todos los grupos también se tomó muestra para cultivo de hongos, cuando se consideró necesario. Se indicó el tratamiento de forma aleatoria, y la necesidad de una nueva visita si no mejoraban las molestias. La segunda visita o final fue al año de la primera. Nos interesaba ver la curación clínica y la incidencia de recidivas. En esa visita se valoraron también los efectos secundarios del tratamiento.

No se trató a la pareja sexual, pero a cada paciente se le proporcionaron por escrito consejos de higiene, incluyendo la abstinencia de coito o el uso de preservativo durante los procesos agudos de infección. Cuando existía en la paciente una vulvovaginitis florida, se asoció en ocasiones la correspondiente crema de uso tópico del mismo producto.

TABLA I. Serie

GRUPOS	FENTICONAZOL	SERTACONAZOL	TOTAL
A	37	72	109
B	54	75	129
C	45	44	89
	136	191	327

A: Ginecología Liria; B: Planificación Familiar, Liria; C: Planificación Familiar, Sueca.

TABLA II. Edad y paridad

	FENTICONAZOL			SERTACONAZOL		
	INTERVALO	X	DE	INTERVALO	X	DE
Edad						
A	18-64	45,05	11,43	15-77	42,94	14,40
B	17-60	31-51	9,78	16-54	30,36	8,77
C	18-53	32,55	9,62	18-55	31,29	8,67
Paridad						
Gestaciones						
A	0-6	2,37	1,63	0-6	1,69	1,45
B	0-5	1,09	1,24	0-5	1,05	1,08
C	0-4	1,02	1,23	0-4	1,09	1,19
Partos						
A	0-5	2,00	1,41	0-5	1,47	1,25
B	0-5	0,98	1,17	0-5	0,96	1,01
C	0-4	1,04	1,10	0-3	0,93	0,99
Abortos						
A	0-6	0,37	1,18	0-3	0,20	0,52
B	0-2	0,11	0,36	0-2	0,09	0,33
C	0-2	0,15	0,42	0-1	0,15	0,36

A: Ginecología, Liria; B: Planificación Familiar, Liria; C: Planificación Familiar, Sueca; X: media; DE: desvío estándar.

La respuesta clínica se definió como: *a*) curación, con desaparición de síntomas y signos, y *b*) fracaso, con ausencia de cambios, sin mejora o empeoramiento, y como recidiva antes del año.

Como la mayoría de las pacientes (aproximadamente el 75%) habían tenido episodios previos de CVV, se les aconsejó que en caso de recidiva durante el año acudieran de nuevo a la consulta.

En el estudio estadístico, se analizan porcentajes para los datos cualitativos y para los datos cuantitativos: la *t* de Student para la comparación de medias. El test de Pearson del X² se utilizó para la significación estadística del tratamiento, considerando significativa una *p* < 0,05.

RESULTADOS

En la tabla I se presentan los casos correspondientes a cada grupo. En total, 327 casos, 136 en tratamiento con fenticonazol (F) y 191 en tratamiento con sertaconazol (S).

TABLA IIIA. Características clínicas (I)

	FENTICONAZOL (N = 136)					SERTACONAZOL (N = 191)				
	A	B	C	TOTAL	%	A	B	C	TOTAL	%
Factores										
Antibióticos	0	8	9	17	12,5	3	15	10	28	14,65
Corticoides	0	1	—	1	0,73	2	1	1	4	2,09
ACHO	3	16	14	33	24,26	13	13	14	40	20,94
Diabetes	3	2	1	6	4,41	2	—	—	2	1,04
Otros fármacos	22	1	8	31	22,79	29	1	6	36	18,84
AC actual										
No	—	10	6	15	11,02	—	13	1	14	7,32
CI	—	1	2	3	2,20	—	3	3	6	3,14
Condón	2	15	14	31	22,79	—	23	—	34	17,80
ACHO	2	17	15	34	25,00	11	15	15	41	21,46
DIU	—	7	7	14	10,29	—	15	9	24	2,56
ET	—	2	—	2	1,47	—	3	2	5	2,61
Vasectomía	1	2	2	5	3,67	—	3	3	6	3,14
Clínica										
Vulvitis	3	32	27	62	45,58	5	46	23	74	38,74
Vaginitis	4	34	22	60	44,11	7	50	23	80	41,88
Leucorrea	8	40	36	84	61,76	8	57	34	99	51,83
Prurito	7	43	42	92	67,64	12	67	39	118	61,78
Dispareunia	—	13	10	23	16,91	—	14	15	29	15,18
Episodios anteriores (intervalo)	9 (1-3)	54 (1-3)	44 (1-3)	107	78,67	20 (1-3)	75 (1-4)	44 (1-10)	139	72,77

ACHO: anticonceptivo hormonal oral; CI: coitus interruptus; DIU: dispositivo intrauterino; ET: esterilización tubárica; A: Ginecología, Liria; B: Planificación Familiar, Liria; C: Planificación Familiar, Sueca.

En la tabla II se presenta la edad y la paridad, como gestaciones, partos y abortos. Con datos de intervalo, media y desvío estándar. En la edad, no hubo diferencias significativas entre tratamientos por grupo. Sí, entre grupos, dado que en el G-L son mujeres más mayores, mientras que en los grupos PF son mujeres más jóvenes que buscan anticoncepción. En la paridad, hubo diferencias significativas, en las gestaciones entre F y S, en el grupo A, $p < 0,02$; y en los partos también en el grupo A entre F y S, $p < 0,05$.

La edad media de la serie fue 35,40 años. La paridad media de la serie fue 1,20 partos. Eran nuligestas 125 casos, 38,2%.

En la tabla IIIA, de características clínicas, se indican los factores causales o predisponentes, la anticoncepción actual, la clínica, los episodios anteriores y su intervalo. No hubo diferencias significativas entre F y S. Globalmente, usaban anticoncepción hormonal oral el 22%, habían tomado antibióticos el 13,76%, eran diabéticas el 2,44%, y tomaban otros fármacos el 20,48%, usualmente terapia hormonal sustitutiva de la menopausia, sobre todo en G-L, grupo A. Hubo 2 casos VIH+.

Clínicamente, la vulvovaginitis suele ir asociada, pero no siempre. Existía vulvitis en el 41,59%, vaginitis en el 42,81%, leucorrea en el 56%, prurito en el 64% y dispareunia en el 16%.

Los episodios anteriores de candidiasis ocurrieron en el 75% de las mujeres, oscilando entre 1 y 10 (media, 3).

En la tabla IIIB, de características clínicas (continuación), se indica el n.º de casos con flujo en fresco+, las citologías y los cultivos de hongos+, la utilización de lavados vaginales comerciales, la frecuencia de relaciones sexuales por semana, la práctica de coito anal, los efectos secundarios del tratamiento y el n.º de recidivas.

En el grupo A de G-L, no se hizo toma de flujo en fresco, por problemas técnicos de infraestructura y agobio asistencial. Fue positivo en el 85% de los grupos B y C. La citología vaginal fue positiva en el 38%. Dio positiva con mayor frecuencia en el grupo A de G-L, donde se realizó el diagnóstico de muchos casos asintomáticos que se trataron. Hubo atipias reactivas en 2 casos.

En los grupos B y C de PF, usan lavados vaginales comerciales en el 40,4 y 32%, respectivamente.

La frecuencia de relaciones sexuales por semana, en los grupos B y C, la más usual es de 2 veces por semana, sin diferencias significativas. El coito anal, en los grupos B y C, fue del 13,13 y del 16,80%, respectivamente.

Los efectos secundarios del tratamiento son muy escasos. Con F, 1,47%, y con S, 1,57%. No existen

TABLA IIIB. Características clínicas (II)

	FENTICONAZOL (N = 136)					SERTACONAZOL (N = 191)				
	A	B	C	TOTAL	%	A	B	C	TOTAL	%
Flujo en fresco +	–	43*	43	86	86,86	–	59**	41	100	84,05
Citología +	35	11	4	50	36,76	56	13	7	76	39,79
Cultivo de hongos+	3	5	0	8	5,88	9	9	4	22	11,51
Lavados vaginales	–	3*	37	40	40,40	–	1**	37	38	31,93
Frecuencia relaciones sexuales (por semana)										
No	–	6	11	17	17,17	–	6	15	21	17,64
1	–	14	5	19	19,19	–	28	7	35	29,41
2	–	17	21	38	38,38	–	27	16	43	36,13
3	–	14	6	20	20,20	–	12	7	19	15,96
4	–	2	2	4	4,04	–	2	–	2	1,68
Diaria	–	1*	0	1	1,01	–	–**	–	–	–
Coito anal	–	13*	0	13	13,13	–	20**	0	20	16,80
Efectos secundarios	1	1	0	2	1,47	0	3	0	3	1,57
Recidiva	0	7	14	21	15,44	9	12	10	31	16,23

A: Ginecología, Liria; B: Planificación Familiar, Liria; C: Planificación Familiar, Sueca. *= 99 (B + C); ** = 119 (B + C).

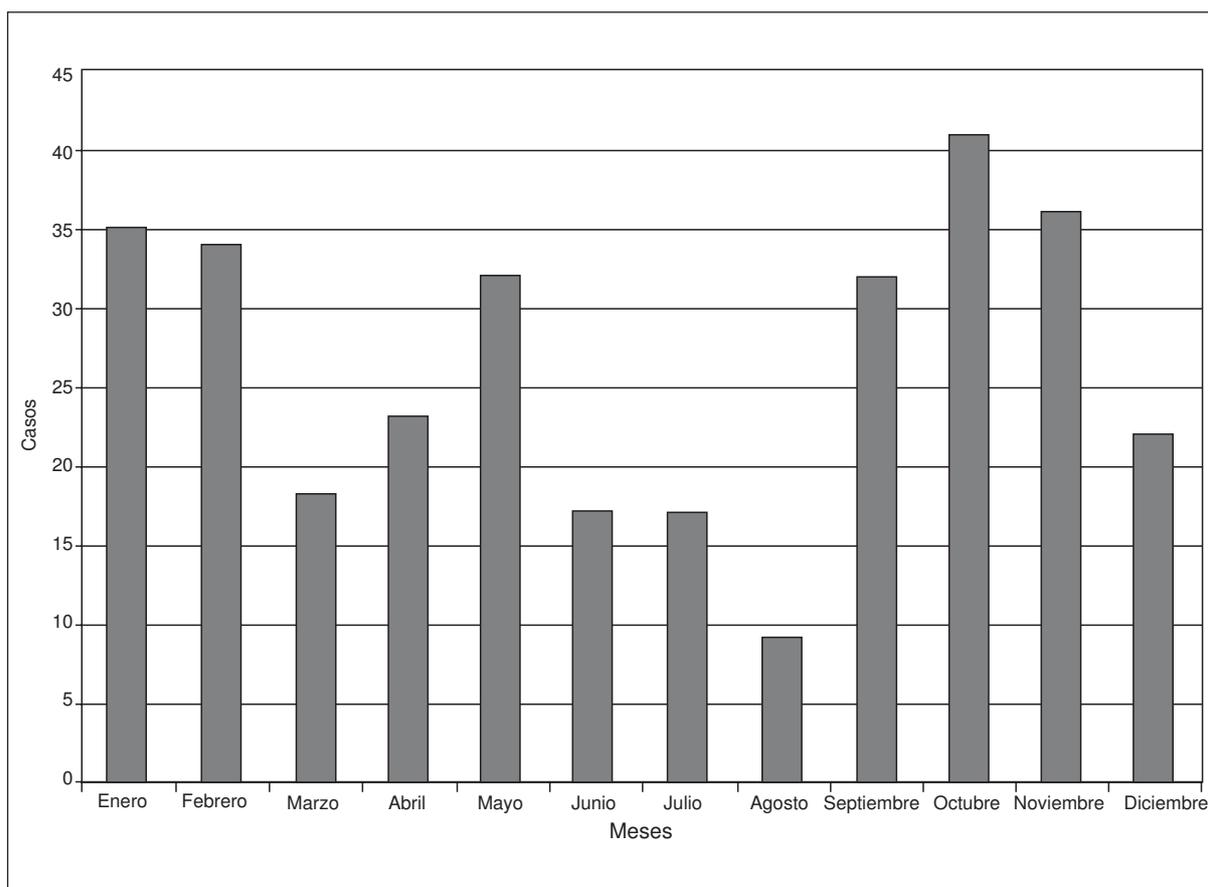


Fig. 1. Distribución Anual de Candidiasis Vulvovaginal.

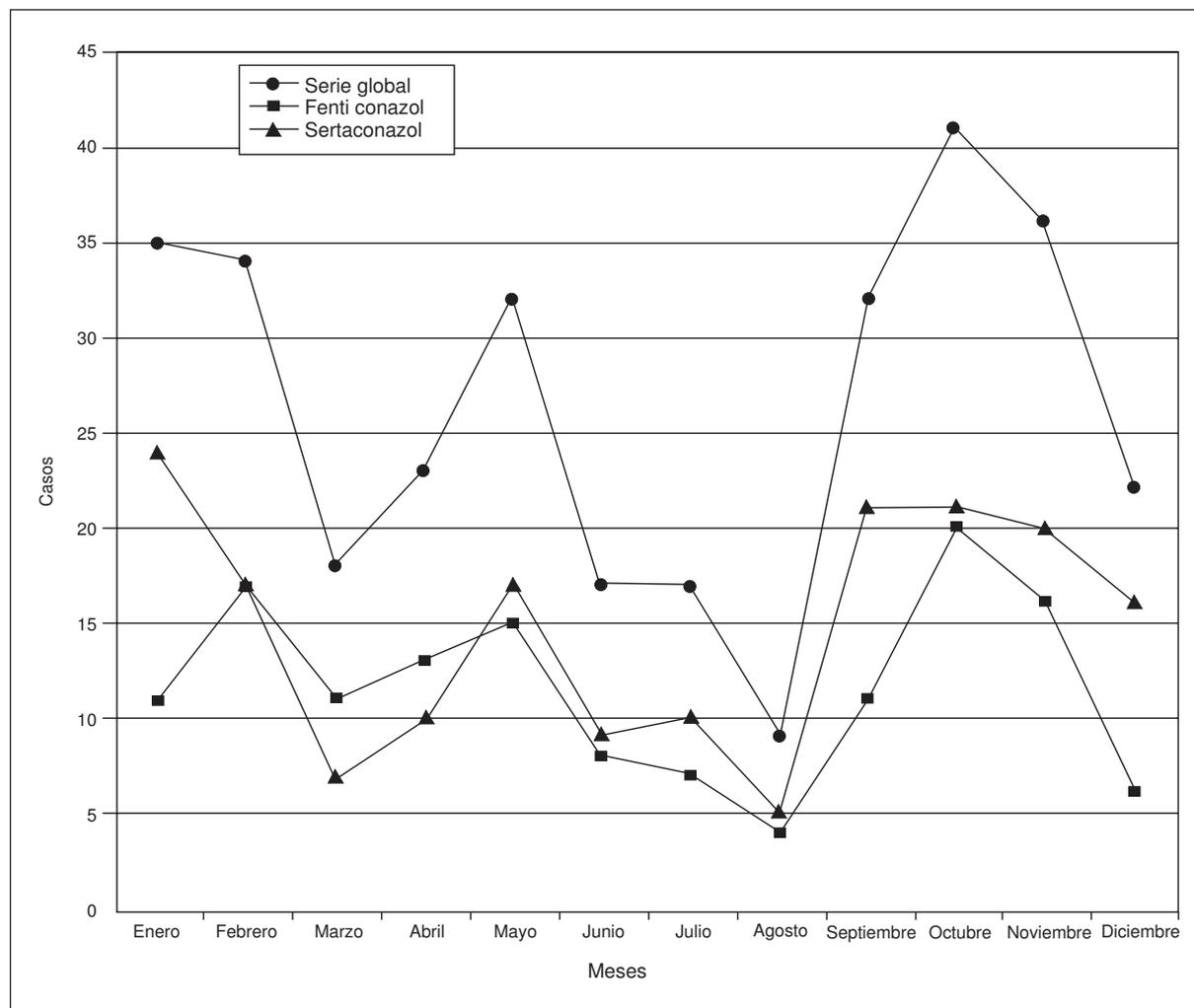


Fig. 2. Serie global y tratamiento.

diferencias significativas. Se señalaron picor y escozor tras la inserción del óvulo o comprimido vaginal.

Las recidivas fueron 15,44% para F y 16,23% para S. No hubo diferencias significativas. La curación clínica a corto plazo puede considerarse total, 100%, pero no siempre hay curación microbiológica. En los cultivos de hongos, al inicio, no hubo diferencias significativas, con F, 5,88%, y con S, 11,51%. *Candida albicans* fue mayoritaria. *Candida glabrata* se encontró en 1/12 casos en el grupo A. Pero se detectaron otros gérmenes, como *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus agalactie*, etc., en el cultivo bacteriológico.

En la figura 1, histograma de frecuencias, se representa la distribución anual de las vulvovaginitis. Hay unos picos de enero-febrero y octubre-noviembre. El punto más bajo, en agosto, es ficticio, se debe a que las consultas están cerradas por vacaciones, pero sabemos que en verano son infecciones más frecuentes, por mayor posibilidad de contaminación en playas y piscinas, y debido al aumento de relaciones sexuales. De todas formas, las infecciones ocurren en cualquier momento del año.

En la figura 2, se representa en líneas quebradas la serie global, y las líneas de los tratamientos F y S, que son bastante superponibles, lo que indica que la

incidencia es independiente de las muestras, y se mantiene durante el año.

DISCUSIÓN

El F es un imidazol, con actividad antibacteriana sobre grampositivos y poder germicida sobre gramnegativos. Es antimicótico en dermatófitos, levaduras y hongos dimórficos. Tiene máxima actividad frente a levaduras a pH = 4-5 (que es el habitual de la vagina), y tiene rápida acción fungicida¹¹.

En el tratamiento de la CVV con F, hay diversos estudios. Comparando un óvulo de 100 mg de F, 15 casos, con un óvulo de miconazol de 100 mg, 15 casos, ambos 2 veces al día¹², y con cultivos antes y después del tratamiento, todos los casos se curaron, pero F fue más rápido (86,6%) a 1-2 semanas de tratamiento.

Comparando F crema 1%, 27 casos, con clotrimazol crema 2%, 27 casos, una vez al día, 7 días¹³, en ambos tratamientos hubo reducción clínica de los síntomas y eliminación de *Candida* en el 95%. La curación a los 6 meses con F fue del 92,3%, con clotrimazol del 92%. Hubo 4 recaídas con F, con clotrimazol ninguna. La tolerancia fue excelente, sin síntomas locales.

Se estudió F, en 60 casos, con 3 dosis en mujeres de 17-71 años: 3 grupos de 20 casos, tratados con 200 mg/día, 3 días, 600 mg/día, 1 día, y 1.000 mg/día, 1 día¹⁴. Hubo esterilización micológica en el 75-80%, y no recaídas. Las 3 dosis fueron igual de efectivas y bien toleradas. Sólo se produjo quemazón vaginal en un caso con 200 mg y en 2 casos con 1.000 mg.

Los mismos autores¹⁵ comparan F, óvulo de 600 mg, 1 día, 40 casos, con clotrimazol de 500 mg, comprimido vaginal, 1 día, 40 casos. Se realizan controles, clínico y cultivo a los 7 días, y en los casos curados se observan recaídas a las 4-5 semanas. Ambos productos eliminan *Candida albicans* en el 90%. Tolerancia excelente en ambos, e igual eficacia y seguridad en los síntomas. No hubo efectos secundarios. Recurrencias, con F, 2/35, y con clotrimazol, 5/37.

Comparando F, un óvulo de 200 mg, 3 días, con crema vaginal, 2 veces al día, 3 días, en 20 casos de CVVR, con *Candida albicans*¹⁶, con cultivos antes, a los 7 y 21 días posttratamiento, los cultivos se negativizaron en el 100%. Los resultados clínicos fueron buenos en el 90%. Sin efectos secundarios. En 2 casos, hubo recaída a los 30 días.

F en 43 casos de CVV (con 11 CVVR), a dosis única, óvulo de 1.000 mg, y controles a 1 semana, clínico y cultivo¹⁷. El cultivo fue negativo en el 69,05%. Tolerancia buena en el 92,85%. La dosis única produ-

ce un mejor cumplimiento del tratamiento y tiene ventajas respecto a tratamientos prolongados. Los efectos secundarios se producen en 4 casos: 3 con prurito (el cultivo fue positivo, con persistencia de la infección), y en 1, sequedad vaginal.

Los mismos autores¹⁸, en 46 casos de CVV, comparan óvulo único de 600 mg, 28 casos, con crema vaginal 2%, 2 veces al día, 7 días, en 18 casos. La tolerancia fue buena. Y a 1 semana, los cultivos negativos fueron el 89,3% con el óvulo, y el 77,8% con la crema.

Otro estudio¹⁹, 10 casos con placebo (grupo C), un óvulo 3 días, y otros 3 días con F, un óvulo de 100 mg. En otros 10 casos (grupo B), F, óvulo de 200 mg, 3 días; y en otros 10 casos (grupo A), F, óvulo de 100 mg, 6 días. La pauta más eficaz fue la del grupo B. No hubo efectos secundarios.

Con 153 casos de CVV, 75 se trataron con F, óvulo de 600 mg ± crema 2% vulvar, y 78 se trataron con clotrimazol, 1 tableta vaginal de 500 mg ± crema 1% vulvar. La dosis única es altamente eficaz y bien tolerada²⁰. Quedaron libres de enfermedad con F, el 83,6%, y con clotrimazol, el 62,9%, al mes del tratamiento, sin diferencias significativas. Efectos secundarios, con F en 5 casos, quemazón y leucorrea.

En otro estudio²¹, con 174 mujeres de edad media 33 años, se trataron con un óvulo de 600 mg, y si no mejoraban a los 3-5 días, otro óvulo. Con afectación vulvar también se daba crema. Hubo curación clínica en el 88% a los 7-10 días, y curación microbiológica en el 92%. El escozor vaginal mejoró en 2 días en el 80% de los casos, lo que sugiere rapidez de acción.

F tiene una concentración inhibitoria mínima (CIM) de 5-40 µg/ml, dependiendo del pH del medio de cultivo. Es activo frente a bacterias grampositivas (*Staphylococcus* y *Streptococcus*). A las 3 h, no hay correlación dosis-concentración con 600 mg, pero a las 12 h sí. Las dosis altas producen reserva intravaginal y es efectivo por período más largo²².

Del estudio multicéntrico italiano²³, comparando 337 casos con óvulo de 200 mg, 3 días, y 51 casos de crema al 2%, una vez al día, hubo buenos resultados clínicos en 90%. Los cultivos fueron negativos en la primera visita a los 15 días, el 70% con crema y el 82,6% con óvulo; y en la segunda visita a los 36 días, 89,1% con crema y el 91,9% con óvulo. Hubo efectos secundarios en 12 casos (3,1%): 9 con óvulo y 3 con crema, locales: quemazón, eritema o reacción alérgica local.

El S es otro imidazol, que inhibe la síntesis de ergosterol. Produce cambios en la permeabilidad del plasmolema, las células se redondean y aumentan de volumen. Hay alteraciones en las mitocondrias y acumulación de vesículas. Y plasmólisis, como se ha ob-

servado con el microscopio electrónico (ME). Los cambios en la *Candida albicans*, con S²⁴, es un efecto destructivo en las células, hay alteraciones después de 12 h a concentración 10⁻⁶ M, con acción máxima a 10⁻³ M, y fuerte actividad fungicida a 10⁻⁴ M.

Si tiene también actividad antibacteriana²⁵; en un estudio con 174 bacterias de infecciones dermatológicas o vaginales, S tuvo elevada actividad, con CIM entre 0,25 y 8 µg/ml, contra las bacterias grampositivas. Las infecciones fúngicas tópicas pueden ser colonizadas por bacterias. De ahí la importancia de este hecho.

In vitro, con 150 cepas, de 6 especies de *Candida*, se comparó S con econazol y bifonazol²⁶. S fue el más activo, *C. parapsilosis* fue la más susceptible, y *C. tropicalis*, la menos. S inhibe la síntesis de ergosterol y daña la membrana celular del hongo. Tiene buena actividad in vitro, y baja toxicidad en uso tópico. Y eficacia en modelos animales de dermatofitosis.

Al haber pocos trabajos clínicos de su uso en ginecología, nosotros lo hemos empleado para el tratamiento de las CCV.

De nuestro trabajo, con 327 casos de CVV, tratadas 136 con F y 191 con S, concluimos que:

1. La curación clínica a corto plazo es el 100% en ambos grupos. Y a largo plazo, en F, el 84,56% y en S el 83,77%.

2. Los efectos secundarios del tratamiento son muy escasos: en F, el 1,47% y en S, el 1,57%, sin diferencias significativas.

3. Las recidivas fueron el 15,44% para F y el 16,23% para S, sin diferencias significativas.

En definitiva, ambos son buenos productos, con dosis única para el tratamiento de la CVV. Y a la vista de nuestra experiencia, recomendaríamos en caso de CVVR, el tratamiento con la misma dosis única mensual (posmenstrual) al menos durante 6 meses, y mejor un año, para evitar nuevas recidivas.

RESUMEN

Se presenta un estudio prospectivo y multicéntrico, durante 2 años, de candidiasis vulvovaginales en 327 mujeres, comparando un óvulo vaginal de 600 mg de fenticonazol (136 casos) frente a un comprimido vaginal de 500 mg de sertaconazol (191 casos), en dosis única.

Al año del tratamiento, observando la curación clínica, se evaluaron la incidencia de recidivas y de efectos secundarios. No hubo diferencias significativas entre ambos productos, con unos resultados muy

satisfactorios. Con fenticonazol hubo curación clínica en el 85,56%, recidivas en el 15,44% y efectos secundarios en el 1,47%. Con sertaconazol, las cifras fueron, respectivamente: 83,77, 16,23 y 1,57%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sobel JD. Candidal vulvovaginitis. Clin Obst Gin 1993; 36(1):153-65.
2. Kent HL. Epidemiology of vaginitis. Am J Obstet Gynecol 1991;165:1168-76.
3. Reed BD. Risk factors for Candida vulvovaginitis. Obst Gynecol Surv 1992;47(8):551-60.
4. Foxman B. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis: risk factors. AJP, 1990;80(3):329-31.
5. Geiger AM, Foxman B. Risk factors for vulvovaginal candidiasis: a case-control study among university students. Epidemiology, 1996;7(2):182-7.
6. Fidel PL, Sobel JD. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. Clin Microbiol Rev 1996;9(3):335-48.
7. Nyirjisy P, Seeney SM, Terri Grody MH, Jordan CA y Buckley HR. Chronic fungal vaginitis: the value of cultures. Am J Obstet Gynecol 1995;173(part 1):820-3.
8. Hellberg D, Zdolsek B, Nilsson S, Mårdh P-A. Sexual behaviour of women with repeated episodes of vulvovaginal candidiasis. Eur J Epidemiol 1995;11:575-9.
9. López-Olmos J, Parra I. Tratamiento de la candidiasis vaginal: estudio prospectivo comparativo de tres preparados antimicóticos con dosis única. Clin Invest Ginecol Obstet 1994;21:300-6.
10. López-Olmos J, Lerma E. Tratamiento de la candidiasis vulvovaginal recidivante: estudio prospectivo comparativo de tres preparados antimicóticos con dosis única durante 6 meses. Clin Invest Ginecol Obstet, 2000;27(10):366-75.
11. Veronese M, Salvaterra M, Barzaghi D. Fenticonazole, a new imidazole derivative with antibacterial and antifungal activity. Drug Res 1981;31(12):2133-7.
12. Gastaldi A. Treatment of vaginal candidiasis with fenticonazole and miconazole. Curr Therap Res 1985;38(3):489-93.
13. Brewster E, Monici Preti P, Ruffmann R, Studd J. Effect of fenticonazole in vaginal candidiasis: a double-blind trial versus clotrimazole. J Int Med Res 1986;14:306-10.
14. Wiest W, Ruffmann R. Short-term treatment of vaginal candidiasis with fenticonazole ovules: a three dose schedule comparative trial. J Int Med Res 1987;15:319-25.
15. Wiest W, Azzollini E, Ruffmann R. Comparison of single administration with an ovule of 600 mg fenticonazole versus a 500 mg clotrimazole vaginal pessary in the treatment of vaginal candidiasis. J Int Med Res 1989;17:369-72.
16. Scienza G, Bulgheroni C, Confalonieri C. Vaginiti recidivanti: eficacia e tollerabilità della terapia locale con fenticonazolo. Giorn It Ost Gin 1987;9:758-60.
17. Mencaglia L, Perino A, Cosco AG, Palluca L, Toschi M, Carpano E, Catinella E, Bianchini G, Gilardi G. Trattamento della candidiasi vulvo-vaginale con una dose singola di fenticonazolo ovuli 1000 mg. Med Praxis 1987;8(4):1-8.
18. Mencaglia L, Perino A, Cosco AG, Palluca L, Toschi M, Carpano E, Catinella E, Bianchini G, Gilardi G. Trattamento della vaginiti micotiche con fenticonazolo. Contracez Fertil Sessualit 1988;15(1):1-4.

19. Zanardi E, Calderara MA, Passuello L, Cordaro CI, Sartano A. Fenticonazolo: regime terapeutico efficace nelle vulvovaginiti da Candida. *Giorn It Ost Gin* 1988;10(1):76-80.
20. Lawrence AG, Houang ET, Hisock E, Wells MB, Colli E, Scatigna M. Single dose therapy of vaginal candidiasis: a comparative trial of fenticonazole Vaginal ovules versus clotrimazole vaginal tablets. *Curr Med Res Opin* 1990; 12(2):114-20.
21. Belaisch J. Evaluation de la rapidité d'efficacité d'un ovule à administration unique de nitrate de fenticonazole. *Contracep Fertl Sex* 1996;24(5):417-22.
22. De Cecco L, Gorlero F, Marre`Brunenghi MC, Venturini PL, Sartani A, Martini S. Fenticonazole tissue levels after vaginal administration. *Issues in Gynecology*, 2000;9:85-90.
23. Sartani A, Cordaro C, Adinolfi G, Arisi E, Bartoloni R, Bianchi L, et al. Short-term treatment of vaginal candidiasis: results of a multicenter study. *Issues in Gynecology* 2000;10:91-8.
24. Guarro J, Figueras MJ y Cano J. Alterations produced by sertaconazole on the morphology and ultrastructure of *Candida albicans*. *Mycoses*, 1989;32(6):289-95.
25. Prats G, Mirelis B. Actividad antibacteriana in vitro de sertaconazol. *Rev Esp Quimioterap*, 1995;8(4):325-6.
26. Carrillo-Muñoz AJ, Torres-Rodríguez JM. In vitro antifungal activity of sertaconazole, econazole and bifonazole against *Candida* spp. *J Antimicrobiol Chemotherap*, 1995; 36:713-6.