

TRATAMIENTO DE CANDIASIS VAGINAL CRONICA RECURRENTE CON CREMA VAGINAL DE TIOCONAZOL AL 2%

Rodolfo González Enders

RESUMEN

27 pacientes con candidiasis vaginal de tipo crónica recurrente fueron tratadas intravaginalmente durante 3 días con Tioconazol en crema vaginal al 2%. En este grupo se logró la negativización microbiológica en 74.1% de los casos en la evaluación a corto plazo y en 63% de los casos en la de largo plazo; ninguna paciente se perdió al seguimiento hasta los 35 días post tratamiento. De las 17 pacientes con cultivos negativos hasta los 35 días de seguimiento post tratamiento, que fueron re-evaluadas entre los 60 a 80 días después de completado el tratamiento, dos pacientes se perdieron y 12/15 (80%) continuaron siendo microbiológicamente negativas. En consecuencia, es nuestra impresión que los tres casos que se positivaron deben ser considerados como reinfecciones. Desde el punto de vista clínico y de las pacientes, los síntomas y signos revirtieron rápidamente, principalmente durante los primeros 5 días después de iniciado el tratamiento. Cuando los síntomas reaparecen, lo más probable es que la infección esté recurriendo o las pacientes se hayan reinfectado. La tolerancia deberá ser considerada como notablemente buena, no se detectaron efectos indeseables.

SUMMARY

Twenty-seven patients with chronic recurrent vaginal candidiasis were treated intravaginally with 2% tioconazol vaginal cream during 3 days. Microbiological negativization was obtained in 74.1% of the cases in the immediate follow-up and in 63% at long term. All patients were followed up to 35 days. Two of the 17 patients with negative cultures up to 35 days were lost; 12/15 (80%) continued being negative 60-80 days post treatment. We think the 3 cases that became positive should be considered reinfection. Clinical signs and symptoms dissappeared mainly during the first 5 days after treatment was started. When symptoms returned, most probably infection had recurred or patients were reinfectad. Tolerance was good, without undesirable effects.

INTRODUCCION

La vulvovaginitis debida a especies de *Cándida* está considerada como la infección vulvovaginal más común, pero su fisiopatología principal no se conoce completamente (1).

La *Cándida* está presente en las secreciones vaginales hasta en el 23% de las mujeres,

sin signos y síntomas de infección, como un saprofito inofensivo o un microorganismo comensal (2).

El inicio y desarrollo de la enfermedad parece estar determinado por alteraciones locales o sistémicas del huésped, como trauma, embarazo, tratamientos con hormonas femeninas para reemplazo o anticoncepción, antibióticos, corti-

coesteroides y otras medicaciones prescritas por largo plazo, o en pacientes que tengan enfermedades crónicas, que alteran el inestable microambiente vaginal, permitiendo el crecimiento de levaduras y el desarrollo de síntomas y signos (1).

Es muy importante tratar satisfactoriamente esta enfermedad, debido a la severa incomodidad que algunas veces produce y, también, porque en las pacientes embarazadas es posible el desarrollo de una infección fetal intrauterina diseminada (3) o porque se puede producir una diseminación de la *Cándida* siguiendo al parto o a cirugía (4, 5).

Se ha usado diversos agentes antimicóticos en múltiples esquemas de tratamiento, con resultados variables; todos ellos tuvieron altos porcentajes de recaídas dependiendo del tiempo de observación de las pacientes post tratamiento. Este problema es posiblemente debido a la persistencia de los factores predisponentes que no cambian y permiten las recaídas (1).

El presente estudio fue diseñado para evaluar un nuevo agente antimicótico de la clase imidazólica, el tioconazol, en forma de crema vaginal al 2% aplicada intravaginalmente por tres días consecutivos, a fin de determinar su eficacia a corto y largo plazo, tolerancia y seguridad, en un grupo de pacientes con candidiasis vaginal crónica recurrente.

PACIENTES Y METODOS

Selección de Pacientes

Treintidos pacientes fueron seleccionadas dentro de la consulta privada del investigador, los que pueden considerarse como pertenecientes a la clase media y alta, siendo todos capaces de seguir instrucciones. Veintisiete pacientes completaron correctamente el período de investigación que duró 80 días.

Las características generales de las pacientes fueron como sigue:

Edad promedio : 27.3 años (rango 18-42 años)
Paridad promedio : 1.3 embarazos (rango 0-6 partos)

De las 27 pacientes, 24 eran activas sexualmente, 23 de ellas tenían un solo compañero conocido.

Las 27 pacientes habían tenido episodios que podían catalogarse de candidiasis vaginal y presentaban algún factor predisponente, por lo que se define a las pacientes como casos de candidiasis vaginal crónica recurrente. Los factores predisponentes detectados son los siguientes:

- Historia previa documentada de candidiasis vaginal	5
-- Historia de tratamiento hormonal	3
- Historia de embarazo reciente	1
- Historia de tratamiento hormonal y embarazo	1
- Historia de tratamiento hormonal y antibiótico	1
- Embarazo actual	5
-- Embarazo y hormonas	1
- Embarazo reciente, tratamiento hormonal y antibiótico	1
- Tratamiento hormonal actual	4
- Tratamiento hormonal y antibiótico actual	1

Exclusión de Pacientes

De acuerdo al protocolo, fueron excluidas las pacientes que tenían alguna de las siguientes condiciones:

Vaginitis por tricomonas; madres lactantes; alergias a agentes imidazólicos; antimicóticos o antitricomonocidas, pacientes recibiendo otras drogas bajo investigación; pacientes que han recibido tratamiento dentro de los ocho días anteriores a otras drogas antiprotozoarias; otras enfermedades venéreas, erosiones cervicales o prolapso severo, enfermedades asociadas: diabetes mellitus no controlada, neoplasia de tracto urogenital, disfunción hepática o renal; ausencia de consentimiento en forma escrita u oral y donantes de sangre durante la investigación.

Diagnóstico

Todas las pacientes fueron diagnosticadas y observadas por el investigador. Después de hacerse la anamnesis, la paciente tuvo un examen físico y se tomó muestras de secreción de la vagina para detectar *Cándida*. Las preparaciones para el estudio microscópico en fresco se hizo en

solución salina normal, fueron realizadas por el investigador. Los cultivos de levaduras fueron hechos en medio de Sabureaud. Todas las pacientes tuvieron resultados negativos en el Papanicolaou y en los cultivos para gonococo, y serología negativa para sífilis.

Tratamiento

La primera aplicación intravaginal de crema vaginal al 2% de tioconazol fue hecha por el investigador, quien también cubrió la vulva. Las pacientes fueron instruidas para aplicarse intravaginalmente por las siguientes dos noches, un aplicador lleno de crema y que también cubrieran la vulva. La aplicación debería ser hecha después del lavado de la vulva con bicarbonato de sodio en solución en agua aproximadamente al 3%. La cantidad total de crema vaginal fue de 30 g., la que podría durar 3 ó 4 días a lo más.

No se prescribió tratamiento alguno para el compañero.

Evaluación

La evaluación fue microbiológica, clínica y autoperonal hecha por la paciente. Se expresan los resultados como evaluación a corto plazo, a la realizada hasta los 10 días después del tratamiento; y como evaluación a largo plazo, a la hecha entre los 25 a 35 días después que se terminó con el tratamiento. Un grupo de pacientes fue observado entre 60 y 80 días después del tratamiento.

Microbiológica: Fue hecha mediante la toma de secreción recolectada de la vagina, cervix y de cualquier otra área que pueda ser considerada como sospecha de albergar candida y estudiada microbiológicamente en fresco, en solución salina normal y por cultivos en medio de Sabureaud.

Clínica: Se evaluó sistemáticamente, en el tiempo, los síntomas: inflamación y prurito; y los signos: fisuras, eritema y flujo, de acuerdo a la siguiente escala:

- 0 ausencia
- 1 leve
- 2 moderado
- 3 severo
- 4 muy severo

Auto-evaluación por parte de la paciente

Fue hecha por la paciente, de acuerdo a cómo se sentía en relación a la entrevista anterior, considerando las palabras de la paciente y traduciéndolo a la siguiente escala:

- 5 muy bien
- 4 bien
- 3 regular con alguna queja
- 2 pobre, alguna mejoría
- 1 falla, sin mejoría o peor

Evaluación por parte del investigador

Se diseñó para establecer el grado de respuesta global, de acuerdo a la siguiente escala:

- 5 muy bueno: resolución completa
- 4 bueno: resuelta ampliamente
- 3 regular: alguna resolución
- 2 pobre: leve resolución
- 1 falla: sin cambio o peor

RESULTADOS

Microbiológico (Tabla N° 1)

La evolución de los cultivos vaginales fue como sigue:

TABLA 1

RESULTADOS DE LOS CULTIVOS PARA CANDIDA ALBICANS

DIA DE EXAMEN	POSITIVO		NEGATIVO	
	Casos	%	Casos	%
Inicio	27	100	0	0
Hasta 10º día (corto plazo)	7	25.9	20	74.1
Hasta 25º - 35º (largo plazo)	10	37.0	17	63.0
Hasta 60º - 80º *	13	52.0	12	48.0

* Se perdió 2 pacientes al seguimiento después de 35 días de observación.

TABLA N° 2

EVOLUCION CLINICA DE LA INTENSIDAD DE SINTOMAS Y SIGNOS EN TODOS LOS CASOS

Síntomas	Número de Casos	Pre Tratamiento	Evolución del Puntaje * Promedio Post Tratamiento (Días)			
			3 - 5	6 - 10	25 - 35	60 - 80**
Inflamación	27	2.1	1.0	0.5	0.5	0.5
Prurito	27	1.8	0.8	0.3	0.4	0.4
Eritema	27	2.1	1.1	0.8	0.6	0.9
Fisura	6	1.6	0.8	0.3	0.0	0.0
Flujo	27	2.6	1.3	1.0	0.7	1.5

* Puntaje 0 a 4 descrito en métodos.

** Sólo para los 15 casos negativos entre los 25-35 días post-tratamiento y que pudieron ser observados hasta 60-80 días post-tratamiento.

TABLA N° 3

EVOLUCION CLINICA DE LA INTENSIDAD DE SINTOMAS Y SIGNOS EN LOS CASOS CON CULTIVO NEGATIVO

Síntomas	Número de Casos	Pre Tratamiento	Evolución del Puntaje * Promedio Post Tratamiento (Días)			
			3 - 5	6 - 10	25 - 35	60 - 80**
Inflamación	27	2.1	1.2	0.4	0.2	0.5
Prurito	27	1.8	0.7	0.3	0.1	0.3
Eritema	27	2.1	1.2	0.8	0.5	0.8
Fisura	6	1.6	1.0	0.3	0.0	0.0
Flujo	27	2.6	1.2	1.0	0.2	1.6

* Puntaje 0 a 4 descrito en métodos.

** Sólo para los 15 casos negativos entre los 25-35 días post-tratamiento y que pudieron ser observados hasta 60-80 días post-tratamiento.

TABLA N° 4

EVOLUCION CLINICA DE LA INTENSIDAD DE SINTOMAS Y SIGNOS EN LOS CASOS CON CULTIVO POSITIVO

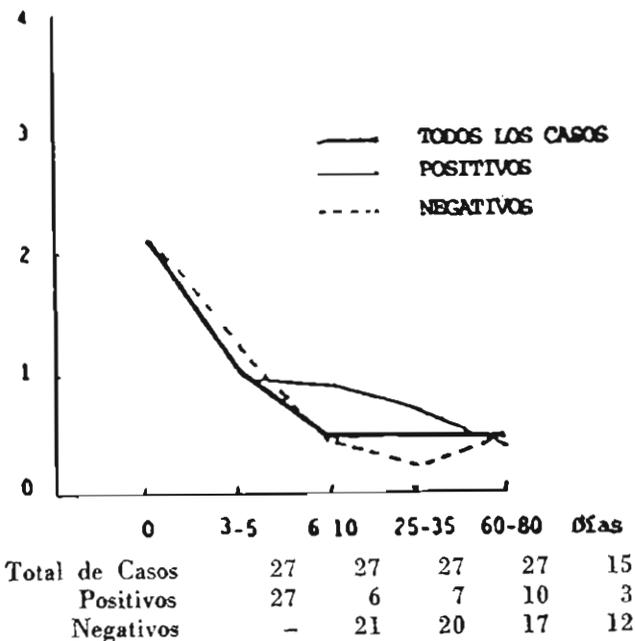
Síntomas	Número de Casos	Pre Tratamiento	Evolución del Puntaje * Promedio Post Tratamiento (Días)			
			3 - 5	6 - 10	25 - 35	60 - 80**
Inflamación	27	2.1	1.0	0.9	0.7	0.4
Prurito	27	1.8	1.0	0.6	0.9	1.0
Eritema	27	2.1	1.0	1.0	0.7	1.0
Fisura	6	1.6	0.0	0.0	0.0	0.0
Flujo	27	2.6	1.4	1.0	1.4	0.8

* Puntaje 0 a 4 descrito en métodos.

** Sólo para los 15 casos negativos entre los 25-35 días post-tratamiento y que pudieron ser observados hasta 60-80 días post-tratamiento.

FIGURA N° 1

EVOLUCION CLINICA DE LA INTENSIDAD DE LA INFLAMACION
Puntaje Promedio



Hasta el 10° día después del tratamiento en 20/27 casos (74.1%), y hasta los 25-35 días después del tratamiento en 17/27 casos (63.0%), los cultivos para Candida Albicans se negativizaron.

De las 17 pacientes con cultivos negativos a los 35 días, dos se perdieron al seguimiento y 12/15 (80.8%) continuaron siendo negativas hasta los 80 días.

La tasa de negativización global de las pacientes observadas hasta los 80 días fue de 12/27 pacientes (48%); hubo dos pacientes perdidas de seguimiento.

Clinico (Tabla 2-4 y Fig. 1-5)

Usando la escala semi-cuantitativa descrita en los métodos, para medir la intensidad de los síntomas y signos a través del tiempo, se encontró que con el tratamiento prescrito:

1. Durante los primeros 5 días después del tratamiento, la intensidad de todos los síntomas y signos descritos mejoraron en aproximadamente 50%, principalmente el prurito, sin relación con los resultados del cultivo.

FIGURA N° 2

EVOLUCION CLINICA DE LA INTENSIDAD DEL PRURITO
Puntaje Promedio

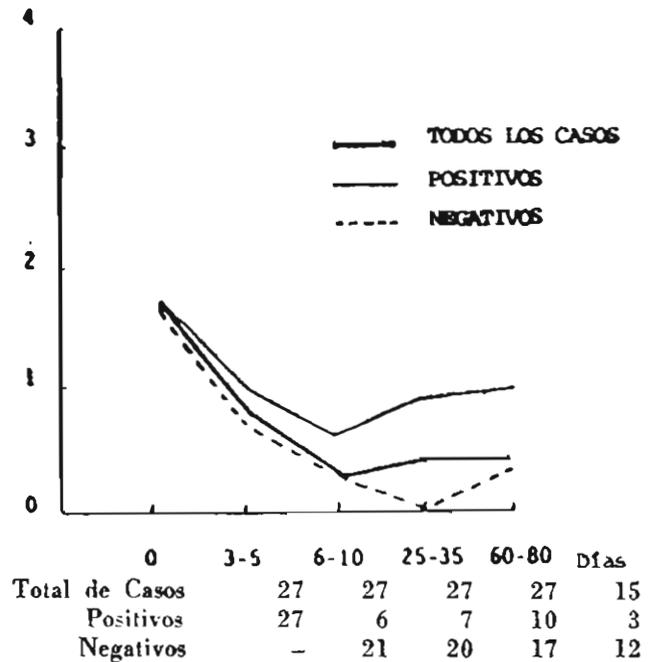


FIGURA N° 3

EVOLUCION CLINICA DE LA INTENSIDAD DEL ERITEMA
Puntaje Promedio

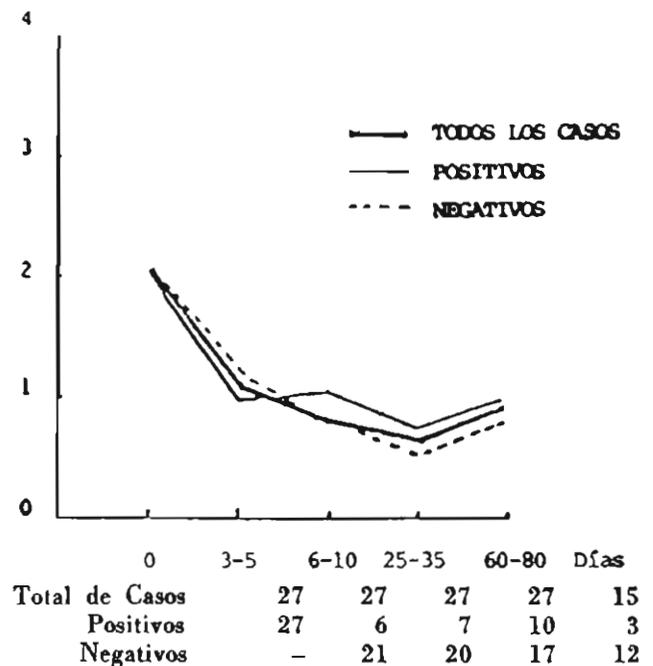
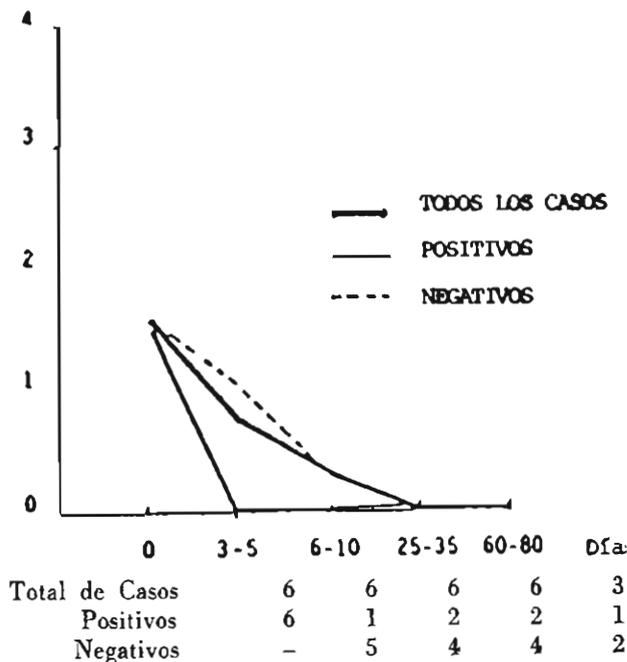


FIGURA N° 4

EVOLUCION CLINICA DE LA INTENSIDAD
DE LAS FISURAS
Puntaje Promedio



2. En el período entre los 6 y 10 días después del tratamiento, todos los síntomas y signos continuaron mejorando, principalmente en los casos con cultivos negativos. En ese momento se notó que la inflamación, el prurito y las fisuras habían mejorado notablemente, especialmente en los casos con cultivos negativos.

3. En el período entre los 25 - 35 días después del tratamiento se notó que las pacientes con cultivos negativos estaban casi sin síntomas y signos, pero en las pacientes con cultivos positivos se encontró que el prurito y el flujo habían empeorado.

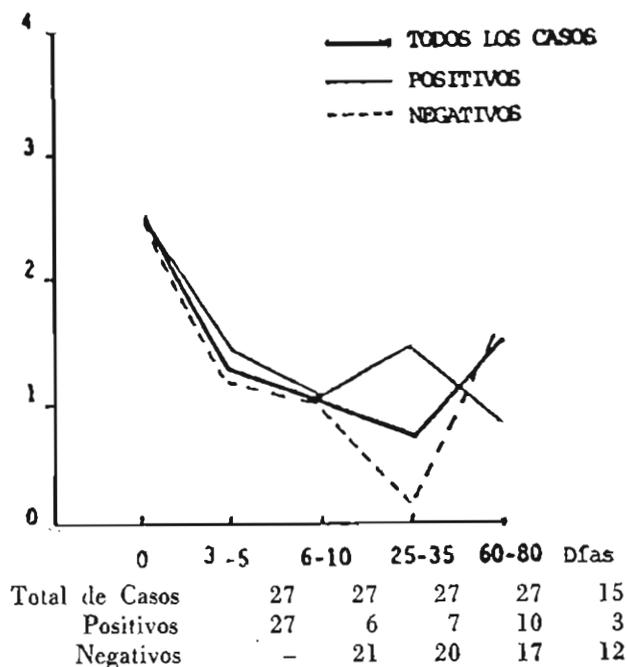
4. De las 15 pacientes con cultivos negativos hasta los 35 días, que pudieron ser controladas entre los 60 y 80 días post-tratamiento, se encontró que todos los síntomas y signos, con excepción de las fisuras, empeoraron en relación a lo encontrado en la observación previa, se notan estos hallazgos especialmente en aquellos casos que tenían cultivo positivo.

Autoevaluación global por la paciente y evaluación clínica global por el investigador (Tablas 5-10)

En términos generales, las dos evaluaciones

FIGURA N° 5

EVOLUCION CLINICA DE LA INTENSIDAD
DEL FLUJO
Puntaje Promedio



siguieron la misma tendencia, demostrando una marcada mejoría en los primeros 5 días de tratamiento, con mejoría continuada hasta los 25-35 días de post-tratamiento, en los casos con cultivos negativos. El empeoramiento de los signos y síntomas que fue detectado por la paciente y clínicamente por el investigador, se correlacionó bastante bien con la presencia de cultivos positivos.

Tolerancia y seguridad

Deben ser consideradas notablemente buenas. Solamente una paciente mencionó el haber sentido quemazón durante la aplicación. No se observó efectos indeseables.

DISCUSION

La comparación del presente trabajo con otros estudios es difícil, debido a que las pacientes seleccionadas tenían historias de episodios anteriores de candidiasis vaginal y presencia de varios factores predisponentes en ellas; al tipo y duración del tratamiento y especialmente debido al bajo número de pacientes perdidas de seguimiento.

TABLA N° 5

EVOLUCION DE LA AUTOEVALUACION GLOBAL POR PARTE DE LA PACIENTE EN TODOS LOS CASOS

Día de Observación Post-Tratamiento	Muy Bueno N %		R E S U L T A D O S					
			Bueno N %		Regular N %		Malo N %	
3 - 5	9	33.3	13	48.1	4	18.6	1	-
6 - 10	9	33.3	14	51.9	3	11.1	1	3.7
25 - 35	9	33.3	12	44.5	3	11.1	3	11.1
60 - 80 *	5	33.3	7	46.7	1	6.7	2	13.3

* Sólo para los 15 casos negativos entre los 25-35 días post-tratamiento y que pudieron ser observados hasta 60-80 días post-tratamiento.

TABLA N° 6

EVOLUCION DE LA AUTOEVALUACION GLOBAL POR PARTE DE LA PACIENTE EN LOS CASOS CON CULTIVO NEGATIVO

Día de Observación Post-Tratamiento	Muy Bueno N %		R E S U L T A D O S					
			Bueno N %		Regular N %		Malo N %	
3 - 5	6	28.6	13	61.9	2	9.5	-	-
6 - 10	6	30.0	13	65.0	1	5.0	-	-
25 - 30	7	41.1	9	52.9	1	6.0	-	-
60 - 80 *	5	41.7	7	58.3	-	-	-	-

* Sólo para los 15 casos negativos entre los 25-35 días post-tratamiento y que pudieron ser observados hasta 60-80 días post-tratamiento.

TABLA N° 7

EVOLUCION DE LA AUTOEVALUACION GLOBAL POR PARTE DE LA PACIENTE EN LOS CASOS CON CULTIVO POSITIVO

Día de Observación Post-Tratamiento	Muy Bueno N %		R E S U L T A D O S					
			Bueno N %		Regular N %		Malo N %	
3 - 5	9	50.0	-	-	2	33.4	1	16.6
6 - 10	3	41.8	1	14.3	2	28.6	1	14.3
25 - 35	2	20.0	3	30.0	2	20.0	3	30.0
60 - 80 *	-	-	-	-	1	33.4	2	66.0

* Sólo para los 15 casos negativos entre los 25-35 días post-tratamiento y que pudieron ser observados hasta 60-80 días post-tratamiento.

TABLA N° 8

EVOLUCION DE LA EVALUACION CLINICA GLOBAL POR PARTE DEL INVESTIGADOR
EN TODOS LOS CASOS

<i>Día de Observación Post-Tratamiento</i>	<i>Muy Bueno</i>		<i>Bueno</i>		<i>R E S U L T A D O S</i>			
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>Regular</i>		<i>Malo</i>	
					<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
3 - 5	11	40.8	9	33.3	6	22.2	1	3.7
6 - 10	12	44.5	7	26.0	8	29.5	-	-
25 - 35	11	40.8	6	22.2	6	22.2	4	14.8
60 - 80 *	5	33.3	7	46.7	1	6.7	2	13.3

* Sólo para los 15 casos negativos entre los 25-35 días post-tratamiento y que pudieron ser observados hasta 60-80 días post-tratamiento.

TABLA N° 9

EVOLUCION DE LA EVALUACION CLINICA GLOBAL POR PARTE DEL INVESTIGADOR
EN LOS CASOS CON CULTIVO NEGATIVO

<i>Día de Observación Post-Tratamiento</i>	<i>Muy Bueno</i>		<i>Bueno</i>		<i>R E S U L T A D O S</i>			
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>Regular</i>		<i>Malo</i>	
					<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
3 - 5	8	38.1	9	42.8	4	19.1	-	-
6 - 10	9	45.0	6	30.0	5	25.0	-	-
25 - 35	9	52.9	5	29.4	3	17.7	-	-
60 - 80 *	5	41.7	6	50.0	1	8.3	-	-

* Sólo para los 15 casos negativos entre los 25-35 días post-tratamiento y que pudieron ser observados hasta 60-80 días post-tratamiento.

TABLA N° 10

EVOLUCION DE LA EVALUACION CLINICA GLOBAL POR PARTE DEL INVESTIGADOR
EN LOS CASOS CON CULTIVO POSITIVO

<i>Día de Observación Post-Tratamiento</i>	<i>Muy Bueno</i>		<i>Bueno</i>		<i>R E S U L T A D O S</i>			
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>Regular</i>		<i>Malo</i>	
					<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
3 - 5	3	50.0	-	-	2	33.4	1	16.6
6 - 10	3	42.8	1	14.4	3	42.8	-	-
25 - 35	2	20.0	1	10.0	3	30.0	4	40.0
60 - 80 *	-	-	1	33.4	-	-	2	66.6

* Sólo para los 15 casos negativos entre los 25-35 días post-tratamiento y que pudieron ser observados hasta 60-80 días post-tratamiento.

Los casos comunicados en este trabajo deberán ser considerados del tipo crónico recurrente, porque el 18.5% tuvo episodios previos documentados de candidiasis vaginal y 24/27 (88.9%) presentaban algún factor predisponente. A pesar de estas desventajas los porcentajes de cura obtenidos no son significativamente diferentes, en las evaluaciones a corto y largo plazo, de aquellos comunicados por otros autores (6-8) usando la misma droga, dosis y duración de tratamiento. Nuestra serie quizá pueda ser considerada que ha obtenido mejores resultados, ya que otros estudios similares tuvieron porcentajes entre 30.7% y 38.5% de pacientes que se perdieron de seguimiento y, quizás, ya sea en las evaluaciones al corto o largo plazo, podrían haber tenido un número significativo de recaídas (6-8).

Una característica interesante de nuestro estudio es que se ha continuado la observación de 15/17 (88.3%) de las pacientes con cultivos negativos en la evaluación a largo plazo hasta 60-80 días, encontrando que el 80% de ellas permanecen asintomáticas y mostraron cultivos vaginales negativos, a pesar de que, probablemente, los factores predisponentes todavía hayan estado actuando.

Los resultados pueden considerarse como muy buenos, conociendo la epidemiología de la enfermedad. No hemos podido encontrar estudios con un seguimiento tan largo; pero, pensamos que las pacientes con cultivos negativos hasta los 35 días después del tratamiento debieran ser consideradas como libres de infección y si, en alguna de ellas se convirtiera en positivo, este hallazgo debería ser considerado como una reinfección y no como una recaída.

CONCLUSIONES

1. Los síntomas y signos genitales de todas las pacientes mejoraron significativamente durante los primeros 5 días después que el tratamiento se completó; esta mejoría continuó hasta el décimo día después de concluir el tratamiento. Cuando se produce un empeoramiento de los síntomas, ello debe ser considerado como una posible recaída.

2. El porcentaje de negativización microbiológica fue de 74.1% en la evaluación a corto plazo (6 a 10 días después de completado el tratamiento).

3. El porcentaje de negativización microbiológica fue de 63% en las pacientes que tuvieron la evaluación a largo plazo (25 - 35 días después de completado el tratamiento).

4. De 17 pacientes con cultivo vaginal negativo hasta los 35 días, dos se perdieron al seguimiento, pero de las otras 80% (12/15) permanecieron curadas.

5. La tolerancia a la crema vaginal de tioconazol al 2% debe ser considerada notablemente buena. No fueron detectados efectos indeseables.

6. A fin de mejorar la tasa de negativización microbiológica y la tasa de cura a largo plazo, se recomienda un nuevo curso de tratamiento de tioconazol en crema vaginal al 2% después de los 30 días de completar el primer tratamiento.

7. En este grupo especial de pacientes con candidiasis de tipo crónico recurrente, usualmente de difícil tratamiento, pensamos que la droga es efectiva, bien tolerada y de rápida acción, de acuerdo a las evaluaciones microbiológicas y clínicas y a la auto-evaluación de la paciente.

REFERENCIAS

- 1.—Moniff, G.R.G.: Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology, Harper and Row Publishers Inc. 1984.
- 2.—González Enders, R.: Microbiología del aparato genital femenino. Anales del VII Congreso Peruano de Obstetricia y Ginecología: 169—172, 1981.
- 3.—Ho, C.Y., and Aterman, K.: Infection of the fetus by Candida in spontaneous abortion. Am. J. Obst. Gyn. 106: 705—710, 1970.
- 4.—Masterson, J.G., Nelson J.H., and Valenti, C.: Acute monilial infection as a cause of death. Am. J. Obst. Gyn. 84: 1799—1805. 1962.
- 5.—Fox, L.P.: Fatal superinfection with Monilia in gynecological surgery. Am. J. Obst. Gyn. 110: 285—290, 1971.
- 6.—Krohn, K., and Vinnerberg, A.: Open comparison of the efficacy, tolerance and safety of Tioconazole and Econazole in the three day treatment of vaginal Candidiasis. Gynak. Rdsch. 23: suppl. 1: 29—32, 1983.
- 7.—Oittner, R.: Open comparison of efficacy, tolerance and safety of Tioconazole cream, used of either 3 or 6 days treatment in patients with vaginal Candidiasis, Gynak, Rdsch. 23: suppl. 1: 33—36, 1983.
- 8.—Henderson, J.T., Neilson, W., Wilson, A.B., and Jevons, S.: Tioconazole in the treatment of vaginal Candidiasis. An international clinical research progrma. Gynak, Rdsch. 23: suppl. 1: 42—60. 1983.