

Eficacia del Ácido Glicirricínico (Herpigen-Glizygen) y un inmunoestimulador (Viusid) en el tratamiento de Verrugas Genitales

José Domínguez Gómez,* Ramón Daniel Simón,**Alfredo Abreu Daniel***

* Médico. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Máster en Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico Quirúrgico "Comandante Manuel Fajardo". La Habana, Cuba.

**I Médico. Doctor en Ciencias. Especialista de II Grado en Dermatología. Profesor Titular. Hospital Clínico Quirúrgico "Comandante Manuel Fajardo". La Habana, Cuba.

*** Médico. Especialista de II Grado de Dermatología. Profesor Consultante. Hospital Clínico Quirúrgico "Comandante Manuel Fajardo". La Habana, Cuba.

Resumen

Las verrugas genitales son proliferaciones benignas de piel y mucosa como resultado de la infección con el papilomavirus (en adelante PVs). Son una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes mundialmente, con un aumento en su incidencia en las tres últimas décadas. Los tratamientos actuales involucran destrucción física de las células infectadas. La existencia de múltiples modalidades de tratamiento, refleja que ninguna es uniformemente eficaz o directamente antiviral. Objetivo: demostrar la eficacia de un medicamento en fase III de ensayo clínico (Herpigen-Glizigen) combinado con un suplemento nutricional (VIUSID) preparado para potenciar el sistema inmunitario en el tratamiento de verrugas anogenitales externas. Diseño: Se estudiaron pacientes diagnosticados clínicamente de lesiones anogenitales en dos grupos de 50 pacientes. Fue tratado un grupo con Herpigen + VIUSID y el otro con Podofilina al 25 % en alcohol, comparándose ambos resultados. Resultados: Se encontró que el tratamiento combinado de Herpigen-Viusid fue eficaz en un 87.5 %, ligeramente superior al tratamiento con podofilina y casi no existieron reacciones adversas durante el tratamiento. Conclusiones: La terapéutica combinada de Herpigen-Viusid fue eficaz en el tratamiento de verrugas genitales.

Palabras clave: Infección por Papilomavirus Humano, Verrugas Genitales, Condiloma acuminado. Herpigen, Glizigen. Viusid.

INTRODUCCIÓN

Las verrugas genitales (VG) son proliferaciones benignas de piel y mucosa como resultado de la infección con el papilomavirus. Estos virus no producen signos agudos o síntomas pero inducen el crecimiento lento de las lesiones que pueden permanecer subclínicos por períodos largos de tiempo.¹ Son un grupo de virus DNA perteneciente a la familia Papovaviridae, que no poseen envoltura, causantes de todos los tipos de verrugas y con alto grado de tropismo en diferentes regiones corporales,² del cual se han identificado hasta 150 tipos y alrededor de 40 infectan el tracto anogenital en hombres y mujeres.³ Clasificados de alto y bajo riesgo oncogénico, en el último se encuentran los tipos 6 y 11, responsables de la aparición de condilomas en más de 90% de los casos.⁴

Las VG son una de las infecciones de transmisión sexual más frecuente mundialmente, con un aumento en su incidencia en las tres últimas décadas; se estima la existencia de 600 millones de individuos infectados y 190 millones con infección clínica.⁴ En Latinoamérica no existen estadísticas oficiales sobre la extensión de la infección por HPV.⁶ En Cuba, durante el período 1990-2003, se notificaron 83.521 casos.¹⁴

Usa como vías de transmisión, la sexual, traumatismo con material contaminado, contacto con superficies que porten el virus, de manera infrecuente, vertical (transplacentaria) o perinatal (contacto con el canal de parto) El período de incubación es de 2 a 9 meses.^{5,26} La poca efectividad parece ser más alta cuando la enfermedad es reciente.^{8, 22, 23}

Las VG externas se localizan en el pene, vulva, escroto, periné y región perianal; cuello uterino, uretra, ano, boca, así como en conjuntiva, nariz y laringe.⁵

Las lesiones varían desde pápulas puntiformes a masas en forma de coliflor. Pueden ser del color de la piel, rosado o rojo.¹⁰ En dependencia del tamaño y localización anatómica, las VG pueden ser dolorosas, friables o pruriginosas, aunque comúnmente son asintomáticas, con una importante repercusión psicológica.⁶

El diagnóstico es basado en el examen clínico, la aplicación de ácido acético (3-5%), mejora el descubrimiento de estas lesiones, biopsia,⁵ detección de bajos títulos de anticuerpos séricos, descubrimiento inmunohistoquímico de proteínas estructurales de PV (confirmatorio) técnica de ADN hibridación y descubrimiento de ácido nucleico viral (ADN o ARN) o proteína de la cápside como diagnóstico definitivo.²²

Los tratamientos actuales involucran destrucción física de las células infectadas. La existencia de múltiples modalidades de tratamiento, refleja que ninguna es uniformemente eficaz o directamente antiviral. Como el tratamiento de elección es la eliminación de la verruga visible, no existe evidencia que indique que el tratamiento actual disponible erradica la infección por HPV, disminuya la infectividad o modifique la historia natural de la infección.²²

Entre las terapias no quirúrgicas se encuentran: el interferón (tópico, intralesional ó sistémico); Podofilox e Imiquimod tópico, los más utilizados (mayor experiencia) son la Podofilina, Ácido tricloroacético. Existen otros como la Bleomicina intralesional, Ácido Retinoico, Cantaridina, el 5 fluoracilo (crema) y el interferón β -2b. Actualmente el Cidofovir al 1%, el Hspe.^{7, 25} el HPMPC, análogo de los nucleósidos fosfonados acíclicos ;^{15, 23} el Aratinoide etiléster (retinoide poliaromático de 3era generación;);¹⁰ el Sulfato de Zinc (10 mg/kg/día),²⁷ Dinitroclorobenceno (DNCB) y la Difenilciclopropenona (se ha especulado estimulan la inmunidad local). La cimetidina tiene notoriedad recientemente ganada en el tratamiento de verrugas cutáneas, particularmente en niños. También se han usado las Citoquinas,¹ inmunoterapia con la inyección intralesional de antígeno de cándida;²⁸ recientemente (Junio 2006) la FDA (Food Drugs Administration) aprobó la vacuna, que la empresa farmacéutica Merck comercializa con el nombre de GARDASIL (bloquea la infección de 4 cepas del HPV) para su uso en mujeres y niñas entre nueve y 26 años.³⁵

El tratamientos quirúrgico, incluye la crioterapia, escisión quirúrgica y criocirugía con láser, el

láser de CO2 y la electrofulguración.^{1, 3, 4, 5}

En Cuba se comporta la infección de igual forma que a nivel mundial en cuanto a tipos de HPV causantes,³⁰ forma de presentación y tratamiento) Los tratamientos específicos existentes más usados son: Podofilina (10-25%) en solución alcohólica ó en tintura de Benjuí, Ácido Bi o Tricloroacético (80-90%) en solución alcohólica, Electrofulguración (en lesiones aisladas), Crioterapia y Exéresis quirúrgica.^{31, 32,33} Un ensayo clínico, que permitió determinar la eficacia de la podofilina, ácido tricloroacético y criocirugía en el año 2005, no se encontró diferencias significativas entre el uso de estas para el tratamiento de las verrugas ano genitales externas.³⁴

La terapia alternativa forma parte del arsenal médico disponible para el tratamiento de muchas de las enfermedades a las que nos enfrentamos diariamente. A partir de los conocimientos antes mencionados y otros estudios actuales, se ha desarrollado por los Laboratorios Catálisis, un producto denominado HERPIGEN, que entre otros tiene como principio activo, el Ácido Glicirricínico (AG), sustancia encontrada en la planta Glycyrrhiza Glabra, conocida popularmente como "raíz dulce" y cuyos antecedentes se remontan al antiguo Egipto y China, usada para el tratamiento de las infecciones respiratorias y como antiinflamatorio. Recientemente se demostró esta actividad antiinflamatoria y se probó su acción antiulcerosa y antiviral. El principio (0,1 g en 100 mg del vehículo) interactúa con proteínas del virus, produciendo según la fase viral afectada: Inactivación extracelular de partículas de virus libres, prevención de la descapsulación intracelular de partículas infectantes y deterioro de la capacidad de ensamblaje de componentes virales estructurales.

La ventaja de su acción está dada por un procedimiento de Activación Molecular, que mejora considerablemente la actividad biológica de las moléculas antioxidantes y de todas aquellas que contienen grupos carboxilo en su estructura y la actividad antiviral puede ser potenciada hasta 10.000 veces.

Estudios clínicos en clínicas dermovenerológicas y ginecológicas, muestran su eficacia: ninguna complicación en gestantes, 100% efectivo, sobre todo en las primeras fases de la enfermedad, y 90% en casos de recaída, se tolera perfectamente, no provoca irritación y es bastante inocuo. No se han descrito interacciones con otros preparados farmacológicos. Uno de ellos es el VIUSID, suplemento nutricional especialmente diseñado para ayudar a equilibrar y estimular las funciones del sistema inmunológico. Los Agentes Antivirales, los Antioxidantes y los Anti-Radicales Libres contenidos en su fórmula son elementos esenciales para la salud del cuerpo que refuerza la defensa del sistema inmunológico y fortalecen todo el organismo.

Teniendo en cuenta la magnitud de esta ITS, su repercusión biológica y psicológica, la ausencia de una medicación eficaz y las nuevas posibilidades terapéuticas que nos brinda la terapia alternativa, se procedió a realizar una investigación con el objetivo de evaluar la eficacia de la combinación Herpigen-VIUSID en el tratamiento de las verrugas genitales externa.

MÉTODO

Se realizó un estudio experimental y prospectivo en coordinación con los Laboratorios Catalysis de Madrid, España. La muestra estuvo compuesta por 100 pacientes, divididos en 2 grupos de 50 individuos, los cuales se seleccionaron según los criterios de inclusión y por muestreo aleatorio simple.

Método de empleo del medicamento

A todos los pacientes se les midió las lesiones con una regla y determinó el área de superficie cutánea afectada. Se trató un área de hasta 10 cm² para ambos grupos.

Para el grupo a tratar con podofilina, se aplicó 1 toque semanal por un período de 6 semanas. Una

vez finalizado este y sin desaparición de las lesiones, se procedió al cambio de tratamiento y los resultados ulteriores no se incluyeron en el estudio y al igual que su seguimiento, se tuvieron en cuenta solo como salidas del estudio.

Al grupo tratado con Herpigen, se les indicó por escrito el número de nebulizaciones (una nebulización correspondió a dos pulsaciones cortas) a aplicar ambulatoriamente: 1 a 3.9 cm² (3 aplicaciones diarias), de 4 a 6.9 cm² (4 aplicaciones) y de 7 a 10 cm² (5 aplicaciones) hasta 8 semanas. Por encima de este período, se procedió a reevaluar el tratamiento y a combinarlo ó cambiarlo por los convencionales según el caso y al igual que con la podofilina, se tuvieron en cuenta como salidas del estudio.

Se administró el Viusid (jarabe) en dosis de 30 ml cada 8 horas, diario, durante el tratamiento. Se indicó después de las comidas, disuelto en agua potable o zumo de frutas o leche.

Del grupo tratado con Herpigen, dos pacientes decidieron salir del estudio por cuenta propia y culminaron el mismo 48. El segundo grupo completo culminó el tratamiento.

Se le realizó fotodocumentación al inicio y al final del tratamiento. Se aplicó cuestionario (ver anexo) donde se recogieron los datos generales de los pacientes y de la afección. Se almacenaron los resultados en una base de datos en Excel y se procesó estadísticamente con el programa EPIDAT 3.1.

RESULTADOS

Al analizar la distribución de pacientes por grupos de edades existió un predominio marcado del grupo de edades entre 15 y 24 años. ([Tabla 1](#)) No hubo diferencia significativa en relación a la distribución por sexo en ambos productos utilizados. ([Gráfico 1](#))

En el [gráfico 2](#) donde se refleja la respuesta al tratamiento, se puede observar con ambos productos una buena respuesta. Se observó que en ambos productos utilizados la mejor respuesta al tratamiento se obtuvo en las 2 últimas semanas de aplicado el producto. ([Gráfico 3](#) y [4](#)).

Al evaluar la relación entre la cura de la lesión cutánea y el área de superficie afectada al momento del diagnóstico, se encontró que en ambos grupos más del 84% presentaron menos de 5 cm² de superficie corporal afectada, ([Tabla 2](#)) en relación a las molestias referidas por el paciente durante el periodo de tratamiento, se detectó que fue mejor tolerado el Herpigen. ([Tabla 3](#))

La evolución de las lesiones después de la aplicación de los medicamentos fueron reflejadas en imágenes ([Figs. 1](#) y [2](#)).

DISCUSIÓN

En general, la respuesta para ambos tratamientos fue buena, con un ligero predominio de la respuesta al Herpigen sobre la Podofilina. Se analizó si esta diferencia era estadísticamente significativa para un intervalo de confianza de 95 % y se encontró el resultado contrario. Trabajos internacionales arrojan respuestas de eficacia variable a la podofilina que oscila entre 44 y 76 % ^{1, 4, 5, 9, 34, 35} y buenos resultados, con altas tasas de curación con el Herpigen, pero sin definir porcentaje de eficacia. ^{38, 39, 40, 41, 42}

Teniendo en cuenta el tiempo máximo en semanas de la aplicación de ambos productos (8 para Herpigen y 6 para Podofilina), se halló que el mayor porcentaje de pacientes dentro de los que se curaron en el tiempo establecido, lo realizaron entre las dos últimas semanas. En los trabajos analizados, no encontramos resultados que especificaran resultados de la manera que se presenta

en estos gráficos, pero sí hay coincidencia en el tiempo límite de resolución de las lesiones en la media poblacional para cada tratamiento.

Aunque la superficie corporal afectada fue medida en cm^2 , esta variable utilizada en nuestra investigación difiere en su unidad de medida con los demás trabajos publicados, existe cierta correspondencia entre los mismos, pues la mayor parte de las series analizadas reportan menos de 10 lesiones (fundamentalmente pequeñas) en la mayoría de los pacientes, pudiendo inferir, aunque debe ser demostrado por investigación, analogía entre las mismas.^{1, 5, 8, 34, 35} Esto se puede justificar por el fácil acceso a un personal calificado, la cultura médica de los pacientes y el estar en una localización "significativa" para la población sexualmente activa, lo que impide que estos acudan con grandes extensiones de piel afectada. De igual forma se determinó si el tamaño del área afectada se asociaba con la respuesta al tratamiento y quedó demostrado que también estas variables eran independientes, como se demuestra en la tabla.

Los resultados obtenidos con el uso del Herpigen concuerdan con lo encontrado por otros autores con el uso de este medicamento.^{35, 36-42}

De los otros hallazgos, en el caso de los hombres, el pene fue la localización genital más afectada. Casi la mitad de los pacientes llevaban con sus lesiones entre 1 y 4 meses, resultado que coincide con lo reportado internacionalmente.^{8, 34, 35, 37}

Según los resultados podemos concluir que:

1. El uso del Herpigen combinado con el Viusid, fue eficaz en el tratamiento de las verrugas anogenitales externas.
2. Las variables edad, sexo, localización anatómica y extensión de las lesiones, coinciden con lo reportado por otros investigadores.
3. Predominaron para ambos tratamientos la respuesta clínica buena.
4. El tratamiento combinado Herpigen -Viusid, fue superior al tratamiento con Podofilina.
5. Se comprueba la eficacia e inocuidad del Herpigen combinado con Viusid en el tratamiento de esta afección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Loti Douglas R, Androphy Elliot J. Warts. En: Freedberg I, Eisen A, Fitzpatrick T. Dermatología en Medicina General. 5ta ed. Buenos aires: Editorial Médica Panamericana, 2001; 350-365
2. Zavaleta L. Papiloma. Disponible on-line en <http://www.facmed.unam.com> , visitado en agosto 2007
3. Consenso de Papiloma Virus Humano (HPV) y Herpes Simplex Virus (HSV) Genital. Disponible on-line en <http://www.sad.org.ar> . visitado en agosto 2007
4. Menéndez M, Hernández M et al. Actualización de la terapéutica del papilomavirus humano. Terapia convencional. Rev Cub Med, 2004;43 (1)
5. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR 2002; 51 (RR06): 1-80
6. Obanza Wincheids, EF, Gonzáles AL. Condiloma Acuminado. Guías Clínicas en Atención primaria 2003; 3 (33). Disponible on-line en <http://www.fisterra.com.br> . visitado en agosto 2007
7. Bosch FX et al. Prevalence of human papilloma virus in cervical cancer: A worldwide perspective. J Natl Cancer Inst, 1995; 87:796

8. Favre M et al. Human papillomavirus: General features. *Clin Dermatol*, 1997; 15:181
9. Von Krogh. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of ano genital warts. *Sexually Transmitted Infections*, 2000; 76 (3): 162-168
10. Hong Li Y; Hua Gao X; Di He C; Guomei Z; Xiaoping Don; Duo Chan H; Detection of Human Papillomavirus and response to oral Aratinoid Ethylester in 2 cases of Darier Disease. *Arch Dermatol/Vol-137*, Aug 2001, pages: 695-696.
11. García Corona, C; Vega- Nemije, E; Mosqueda-Taylor, A; Yamamoto- Furusho, J; Rodríguez-Carrion, A; Ruiz- Morales, A. Association of HLA-DRH (DRB1*0404) with human papillomavirus infection in patient with focal epithelial hyperplasia. *J Am Acad Dermatol/Vol 49*,Jan 2005, number 6 page:1195-1198.
12. Weber.F, Fuchs. P.G, Pfister. H.J, Hintner. H, Fritsch.P, and Hoepfl.R. Human Papillomavirus infection in Netherton ´s Syndrom. *British Journal of Dermatology* 2001; 144: 1044-1049.
13. Majewski S, Jablonska S, Fabre M, Orth G. Cytokines may favour a role for human papillomavirus in the pathogenesis of Psoriasis. *British Journal of Dermatology* 2002; 146: 460-464.
14. Dirección Nacional de Estadísticas. MINSAP. Cuba, 2004.
15. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England Journal of Medicine* 2003; 348(6):518-527.
16. National Cancer Institute. Future directions in epidemiologic and preventive research on human papillomaviruses and cancer. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2003; 31.
17. Bekkers RL, Massuger LF, Bulten J, Melcher WJ. Epidemiological and clinical aspect of human papillomavirus detection in the prevention of cervical cancer. *Rev Med Virol*, 2004; 14 (21): 95-105.
18. Brown DR, Shew ML, Qadadri B. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis*. 2005;191:182-192.
19. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:295-304.
20. Solares M. Diagnóstico y Enfoque terapéutico de la infección por PVH. I Congreso de Patología Cervical y Colposcopia. Conferencia. Habana 2004.
21. Miracco C, Palummo N, Lavergne D, Nyongo A, Tosi P, de Villiers E-M. Malignant Melanoma: Search for human papillomavirus. *Arch Dermatol/Vol-137*, Jun 2001, pages:826-827.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR* 2002;51(No. RR-6):[53-57]. Disponible on-line en: <http://www.cdc.gov/STD/treatment/> . visitado en agosto 2007.
23. Van Cutsem E, Snoeck R, Van Ranst M, et al. Successful treatment of a squamous papilloma of the hypopharynx-esophagus by local injections of (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl) cytosine. *J Med Virol* 1995;45:230-235.

24. Rosamaría Corona. Systematic Review of Imiquimod for the treatment of genital warts: All that Glitters is not Gold. Arch Dermatol/Vol-138, Dec 2002, pages: 1599-1601.
25. Calisto, D. Topical Cidofovir for condylomata acuminata of the genitalia in a 3- year-old child. J Am Acad Dermatol/Vol 49,Jun 2003, number 6 page:1192-1193.
26. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. Journal of the National Cancer Institute 2002; 94(18):1406-1414. De Clercq E. Therapeutic potential of HPMPD as an antiviral drug. Rev Med Virol 1993;3:85-96.
27. Al-Gurairi, F.T; Waiz, M.AL; Sharquie, K.E. Oral Zinc Sulphate in the treatment of recalcitrant viral warts: randomized placebo-controlled clinical trial. British Journal of Dermatology 2002; 146: 423-431.
28. Robert J Signore. Candida immunotherapy of warts. Arch Dermatol/Vol-137, Sep 2001, pages: 1250-1251.
29. Redacción Gineconet.com. La FDA aprueba la vacuna para el HPV. Gineconet.com. 2006 May 19. Disponible on line en: <http://www.gineconet.com/noticias/expand.asp?id=710>. visitado en agosto 2007.
30. Soto Y, Mune M, Goicolea A. Aplicación de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa para la detección de secuencias de Papillomavirus humano. Rev Cubana Med Trop. [online]. sep.-dic. 1998, vol.50, no.3 [citado 29 Junio 2007], p.191-198. Disponible en la World Wide Web: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07601998000300004&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0375-0760.
31. Guillermo Sanabria JN, Abreu Mérida M, Salgueiro Medina V, Palacios Valdés G. Prevalencia del Papiloma Humano en el cuello uterino. Pinar del Río. 2004. Disponible on-line: http://www.conganat.org/7congreso/trabajo.asp?id_trabajo=495. visitado en agosto 2007.
32. Álvarez Sintés R. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2001, 2v.; XXXII, 724 pág:414-417.
33. Ministerio de Salud Pública. Colectivo de Autores. Infecciones de Transmisión Sexual, pautas para su tratamiento. Ciudad Habana. Enero 2004.p. 81-84.
34. Lima Acevedo AS. Eficacia de la Podofilina, el Ácido tricloroacético y la Criocirugía en el Tratamiento de las Verrugas Genitales Externas [tesis de especialista]. Ciudad Habana: ISCM-H. Facultad Comandante Manuel Piti Fajardo.; 2005 Miracco C, Palummo N, Lavergne D, Nyongo A, Tosi P, de Villiers E-M. Malignant Melanoma: Search for human papillomavirus. Arch Dermatol/Vol-137, Jun 2001, pages:826-827.
35. Mungía MA. Eficacia del ácido glicirricínico activado, con relación al nitrógeno líquido, y a la combinación de ambos, en el tratamiento del condiloma acuminado en pacientes atendidos en el Centro Nacional de Dermatología [Tesis de Especialista]. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA. UNAN-MANAGUA.; 2006.
36. Andrews G, Domonkos A: Enfermedades víricas en: Tratado de Dermatología. 5ta Ed., Editorial Médica Panamericana. p. 486.
37. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJ, Champion RH, Burton J: Textbook of Dermatology. Fifth edition, 1992. Blackwell Scientific Publications Ltd.

38. Barragán, Luis A. Estudio multicéntrico, prospectivo, abierto, controlado, sobre la eficacia, la seguridad clínica y la tolerabilidad local de la administración repetitiva (t.i.d.) por 5 días del ácido glicirricínico activado (Herpigén) en pulverizaciones locales a pacientes cursando con herpes genital. Hospital General de México, Hospital General "Dr. Manuel Gea González" Servicio de Infectología, México 1997.
39. Bogatyreva I.I. Experience in usage of HERPIGEN at treatment of papilloma virus infection of the urogenital duct. City of Moscow CNII KVI MZ RF (Central Sci. - Research Institute of Dermatovenereal Diseases), September 2008.
40. Martín- Crevillente, O.: Report on the results of the tests with the product Epigen (Laboratories Cheminova International, S.A., Madrid). Evaluate the effectiveness and the tolerance of the antiviral preparation Epigen in women with papillomavirus infection. Gynecologic Center "Salud y Mujer", Madrid, 1998.
41. Espinoza, Angel; Barragán, Luis. Estudio longitudinal, prospectivo, abierto, sobre la evaluación de la efectividad, la seguridad clínica y la tolerabilidad local de la administración repetitiva (q.id.) por 10 días del ácido glicirricínico activado (Epigén) en pulverizaciones locales a pacientes cursando con infección por virus del papiloma humano (HPV) a nivel del cérvix uterino. Clínica de Detección y Tratamiento de Displasias, Universidad de Guadalajara, México. Noviembre 2004.
42. Zelenková, Hana; Nejdková, Alena; Škutilová, Eva; Urbáni, Milan; Švecová, Danka; Cabalová, Jirina. Preparations containing Glycyrrhizic Acid in dermatological Practice. First results of the international multicentre study.2007

Dr. José Domínguez Gómez. Hospital Clínico Quirúrgico "Comandante Manuel Fajardo". La Habana, Cuba.