

**MITOS Y REALIDADES DE LA TERAPIA  
ANTIOXIDANTE**

**VIMANG**

**NUEVO PRODUCTO NATURAL ANTIOXIDANTE**

**CENTRO DE QUIMICA FARMACEUTICA  
CIUDAD DE LA HABANA, 2003**

## **Centro de Química Farmacéutica**

Ministerio de Salud Pública

CENTRO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

**CQF**



**Autores: G. Martínez Sánchez, R. Delgado Hernández, G. Garrido Garrido,  
M. Guevara García, D. García Rivera, E. Paéz Betancourt,  
A.J. Núñez Sellés**

### **Agradecimientos:**

- **Ministerio de las Fuerzas Armadas Revolucionarias**
- **Consejo de Estado**
- **Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente**
- **Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana**
- **Centro de Productos Naturales**
- **Centro Nacional de Investigaciones Científicas**
- **Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos**
- **Grupo Empresarial QUIMEFA**
- **Policlínico “Elpidio Berovides”, C. Habana (Rpto. San Agustín)**
- **Hospital Clínico-Quirúrgico “Salvador Allende”, C. Habana**
- **Sanatorio SIDA, Santiago de las Vegas, C. Habana**
- **Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”**

**Impreso en**

**ISBN XXXXXXXX**

**Segunda Edición: 2003**

## VIMANG: NUEVO PRODUCTO NATURAL ANTIOXIDANTE

### INDICE

1. Introducción.....	3
2. Radicales libres, Especies Reactivas de Oxígeno y Nitrógeno.....	3
3. ¿Cómo se forman las Especies Reactivas de Oxígeno y Nitrógeno?.....	4
4. ¿Cuáles son los mecanismos antioxidantes del organismo humano?.....	4
5. ¿Qué es el Estrés Oxidativo y cuál es su importancia?.....	5
6. ¿Qué es un producto antioxidante?.....	8
7. Terapia antioxidante: ¿Mito o Realidad?.....	9
8. VIMANG? : Nuevo producto natural antioxidante.....	10
9. Estudios farmacológicos de VIMANG? .....	11
- Perfil antioxidante <i>in vitro-in vivo</i> .....	11
- Perfil anti-inflamatorio y analgésico.....	20
- Perfil inmunomodulador.....	23
- Otros estudios.....	24
10. Estudios toxicológicos de VIMANG? .....	25
- Toxicidad aguda y sub-crónica.....	25
- Estudios de genotoxicidad.....	25
- Estudio de teratogénesis.....	25
- Otros estudios.....	25
11. Estudios clínicos de VIMANG? .....	26
- Estudios etnomédicos en la población cubana.....	26
- Tratamiento del envejecimiento cutáneo (Crema VIMANG? ).....	26
- Tratamiento en dermatología y dolor (Crema VIMANG? ).....	27
- Efecto sobre marcadores de estrés oxidativo y progresión de la enfermedad VIH/SIDA (Tableta VIMANG? ).....	28
12. Esquemas de tratamiento con VIMANG? .....	29
- Suplemento dietético.....	29
- Suplemento anti-envejecimiento.....	29
- Mejoría de la calidad de vida .....	30
13. Bibliografía.....	31

## 1. INTRODUCCIÓN

La relación que existe entre la concentración de *radicales libres* y el estado de salud de los seres humanos es un hecho aceptado en la actualidad por la comunidad científico-médica. Vocablos nuevos, tales como **estrés oxidativo**, **actividad pro-oxidante** y **producto anti-oxidante**, son cada vez más comunes y la cantidad de eventos científicos internacionales que se organizan cada año, así como artículos que aparecen tanto en revistas científicas como de divulgación popular, indican el interés cada vez más creciente sobre este tema. Esta avalancha informativa ha conducido a la aparición de miles de productos, de origen natural o sintético, que se expenden por lo general como «productos de salud» con el calificativo de «antioxidantes», con lo cual se quiere significar la capacidad de disminuir la concentración de radicales libres en el organismo humano y, por tanto, mejorar el estado de salud de quien lo consume.

Vale la pena mencionar un ejemplo para ilustrar lo anterior, quizás al que mayor divulgación se le ha dado: **la paradoja francesa**<sup>1</sup>, que consiste en la aparente compatibilidad de una dieta elevada en grasas con una reducida incidencia de la aterosclerosis coronaria, lo cual se atribuye al consumo regular por los franceses de vino tinto y/o jugo de uvas, productos con un elevado contenido de flavonoides<sup>2</sup>. A estos flavonoides y otras sustancias fenólicas que contiene el vino tinto se le atribuyen propiedades antioxidantes<sup>3</sup> que reducen la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y con ello la disminución del riesgo de enfermedades aterogénicas<sup>4,5</sup>.

Otros ejemplos son el proceso de envejecimiento del organismo humano<sup>6</sup> y las correlaciones halladas entre los procesos de iniciación, promoción y progresión del cáncer<sup>7-10</sup> con el incremento de radicales libres y sus metabolitos, lo que ha inducido el consumo de productos antioxidantes como agentes quimiopreventivos.

## 2. RADICALES LIBRES, ESPECIES REACTIVAS DE Oxígeno Y NITRÓGENO

Un radical libre es una especie química definida, que tiene en su estructura uno o más electrones no apareados, caracterizada por su elevada reactividad y capacidad de formar otros radicales libres por reacciones químicas en cadena. A diferencia de las especies químicas que poseen una carga eléctrica (iones), que son generalmente estables en los medios más comunes, muchos radicales libres son inestables, por lo que tienden a reaccionar muy rápidamente con otros componentes químicos.

Las Especies Reactivas de Oxígeno (ERO) incluyen a los radicales libres y a moléculas derivadas del oxígeno con una elevada reactividad. Las ERO más comunes y de mayor importancia biológica son las siguientes: **oxígeno singlete** ( $^1\text{O}_2$ ), **hidroxilo** ( $\text{HO}\cdot$ ), **peroxilo** ( $\text{RO}\cdot$ ), **radical-anión superóxido** ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ), **peróxido de hidrógeno** ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) y **ácido hipocloroso** ( $\text{HOCl}$ ). Las Especies Reactivas de Nitrógeno (ERN) comprenden radicales libres y moléculas derivadas del nitrógeno, tales como **óxido nítrico** ( $\text{NO}$ ) y **peroxinitrito** ( $\text{ONOO}^\cdot$ ), consideradas como las más importantes en sistemas biológicos.

En lo adelante, todas estas especies químicas se referirán como *especies reactivas*, lo que comprende tanto las ERO como las ERN, sean estas radicales libres o moléculas generadoras de radicales libres.

### 3. ¿CÓMO SE FORMAN LAS ESPECIES REACTIVAS DE Oxígeno Y NITRÓGENO?

Existen diferentes procesos endógenos generadores de especies reactivas, tales como la respiración mitocondrial ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ), la activación de polimorfonucleares ( $\text{HOCl}$ ,  $^1\text{O}_2$ ,  $\text{HO}\cdot$  y  $\text{H}_2\text{O}_2$ ), el metabolismo del ácido araquidónico ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ), las acciones enzimáticas ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ,  $\text{NO}$  y  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) y la catálisis por liberación de hierro y cobre ( $\text{HO}\cdot$ ), entre otros. Otras especies reactivas se forman en el organismo humano sólo por la acción de factores externos, entre los cuales se encuentran la contaminación ambiental, las radiaciones, los hábitos tóxicos (tabaco, alcohol y estupefacientes), la alimentación inadecuada, la exposición a sustancias tóxicas (fertilizantes y pesticidas), el metabolismo de algunos fármacos y un elevado estrés físico y/o psíquico. Otra fuente generadora de especies reactivas es la alteración funcional de las células, mediada por la acción de ERO y ERN sobre macromoléculas esenciales (ADN, proteínas y lípidos), las cuales originan reacciones irreversibles para su funcionamiento. Estas reacciones generan derivados (p.ej. malonildialdehído e hidroperóxidos orgánicos) que propagan el daño oxidativo.

### 4. ¿CUALES SON LOS MECANISMOS ANTIOXIDANTES DEL ORGANISMO HUMANO?

Los mecanismos antioxidantes con que cuenta el organismo humano pueden clasificarse de la siguiente forma:

A. **Mecanismo preventivo.** En este mecanismo toman parte diversas proteínas, que poseen núcleos coordinados o con capacidad de enlace de metales, tales como la albúmina, metalotioneína y ceruloplasmina (cobre); y la ferritina, transferrina y mioglobina (hierro). De esta forma se previene la formación de especies reactivas muy dañinas (HO·), a partir de otras moléculas.

B. **Mecanismo reparador.** Constituido por enzimas que reparan o eliminan las biomoléculas que han sido dañadas por el ataque de especies reactivas, tales como la glutatión peroxidasa (GP), glutatión reductasa (GR) y metionina-sulfóxido reductasa (MSR).

C. **Mecanismo secuestrador.** Consiste en la eliminación del exceso de especies reactivas formadas en el organismo, lo cual puede lograrse por la acción de enzimas tales como la superóxido dismutasa (SOD), GP, catalasa y otras metaloenzimas y/o la presencia de entidades químicas con capacidad secuestradora de radicales libres, tales como los ácidos grasos poli-insaturados, úrico y ascórbico (vitamina C), el tocoferol (vitamina E), la bilirrubina, los carotenoides y flavonoides.

Estos mecanismos de defensa son insuficientes cuando el desbalance en la generación de ERO y ERN es tal, que resulta imprescindible una, alguna o la totalidad de las siguientes alternativas:

- I. Eliminar hábitos tóxicos tales como el consumo de alcohol y tabaco.
- II. Incrementar el consumo de hortalizas, vegetales y frutas.
- III. Disminuir el consumo de grasas y alimentos fritos.
- IV. Suplementar la dieta con productos antioxidantes de probada eficacia e inocuidad.

## 5. ¿QUÉ ES EL ESTRÉS OXIDATIVO Y CUAL ES SU IMPORTANCIA?

El balance oxidativo del organismo humano es esencial para la regulación metabólica, la producción de energía metabólica, la activación o inactivación de biomoléculas, la transducción de señales, el recambio celular y el control del tono vascular, entre otros. Si este balance entre los sistemas oxidantes (generadores de especies reactivas) y los antioxidantes (preventivo, secuestrador y reparador) se desequilibra a favor de los primeros, por la producción excesiva de ERO y ERN, el debilitamiento de los sistemas antioxidantes o por ambas causas, se estará en presencia de lo que se conoce como **estrés oxidativo.**

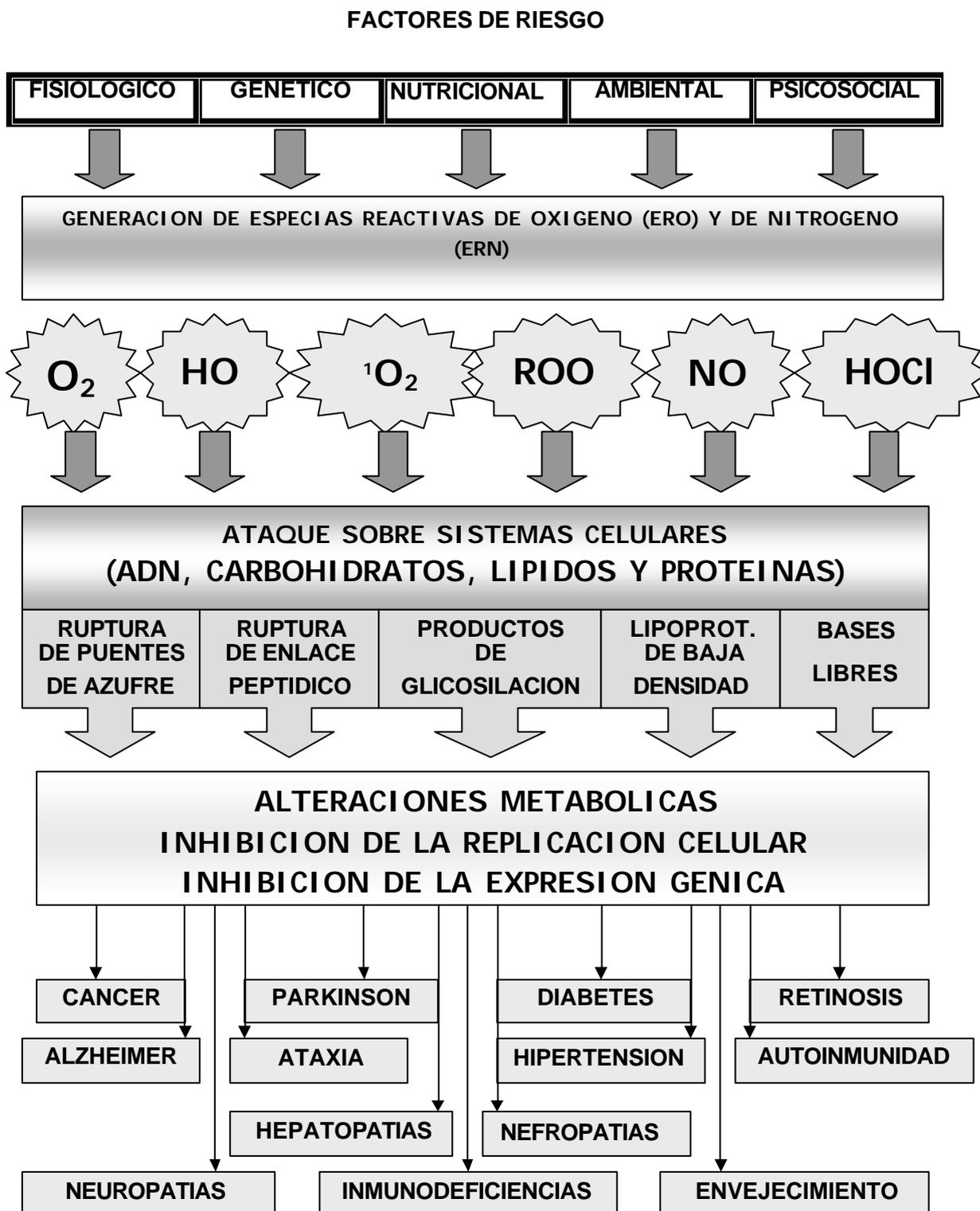
Este exceso de especies reactivas promueve el ataque de estas sobre compuestos químicos que se hallan en las células (lípidos, proteínas y ADN), dando lugar al inicio de una serie de eventos bioquímicos que pueden conducir a la aparición de severos desórdenes fisiopatológicos y la aparición o agudización de la enfermedad e incluso alterar el desempeño físico y/o psíquico de una persona supuestamente sana. Una mejor comprensión del efecto del estrés oxidativo sobre la salud humana desde el punto de vista molecular se puede apreciar en la Figura 1. En la actualidad se han reportado casi 100 enfermedades en las que se ha demostrado la incidencia del desbalance del estado oxidativo en su surgimiento y desarrollo<sup>11-17</sup>; entre ellas: cardiovasculares, neurológicas, endocrinas, respiratorias, de origen inmune y autoinmune, isquemia, trastornos gástricos, progresión de tumores y carcinogénesis;

Una célula atacada por especies reactivas (ERO y/o ERN) puede:

- **alterar** su código genético por modificación de la estructura espacial de la molécula de ADN y/o la destrucción de pares de bases,
- **reprimir** la expresión de genes mediante la inhibición, alteración o destrucción de factores transcripcionales,
- **perder** su integridad por ruptura de la pared celular causada por la oxidación lipídica,
- **modificar** sus funciones por la acumulación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas,
- **activar o inactivar** enzimas esenciales para el funcionamiento de la célula.

Estos procesos de degradación celular pueden conducir a la pérdida parcial o total de funciones de los sistemas fisiológicos del organismo humano. Una de las obras más abarcadoras sobre este tema<sup>18</sup> muestra resultados que corroboran la asociación entre el estrés oxidativo y las enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Quizás las enfermedades más estudiadas con relación a su progresión y el incremento de marcadores del estrés oxidativo son las neurodegenerativas<sup>19</sup>. Aunque en la actualidad no están claros todos los factores que conducen a la muerte neuronal en dichas enfermedades, se ha observado que en todas ellas hay deposición de proteínas específicas modificadas por la elevada concentración de ERO. Más evidente aún resulta la deposición de ciertos metales de transición, protagonistas del daño oxidativo, en zonas específicas del cerebro donde ocurren los mayores daños a causa de la enfermedad. Otra evidencia reciente de ello es la comprobación de la disfunción del metabolismo del

Figura 1. Aspectos químicos y biológicos del estrés oxidativo



glutación por el estrés oxidativo, lo cual influye en la patogénesis de enfermedades tales como Parkinson, Alzheimer, ataxia de Friedrich y la esclerosis lateral amiotrófica<sup>20</sup>.

De forma específica en la enfermedad de Alzheimer, se ha reportado que un biomarcador del estrés oxidativo (8,12-isoPGF<sub>2a</sub>) puede ser un marcador predictivo de la enfermedad en ancianos con trastornos cognitivos ligeros<sup>21</sup> y se ha demostrado la existencia de un gen que reduce la neurodegeneración inducida por el estrés oxidativo en un modelo de ratón transgénico que impide la replicación celular de neuronas<sup>22</sup>. Algunos anti-oxidantes han demostrado ser efectivos en prevenir la apoptosis en células neuronales<sup>23</sup>, así como la degradación de proteínas relacionadas con enfermedades neurodegenerativas<sup>24</sup>. El estrés oxidativo moderado puede reprimir, de forma específica, varios tipos de genes mediante la influencia de las ERO sobre factores de transcripción en el sistema nervioso central<sup>25</sup>.

## 6. ¿QUE ES UN PRODUCTO ANTIOXIDANTE?

El producto antioxidante es aquel que **previene** la formación de ERO en cantidades perjudiciales para el organismo humano, **estimula** los mecanismos de reparación endógenos al daño causado por el ataque de radicales libres y/o **suministra** entidades químicas que aumentan la capacidad endógena de secuestro de radicales libres formados en exceso en el organismo. La ingestión de frutas y vegetales frescos en la dieta diaria es una de las mejores formas de **prevenir** la aparición de radicales libres<sup>26</sup>, por lo que se debe considerar la existencia de una dieta balanceada como el primer paso en el camino de lograr un satisfactorio estado de salud. Sin embargo, la continua e incrementada presencia de factores de riesgo ambientales, incluidos los períodos prolongados de estrés psíquico y físico, hacen recomendable el consumo de productos antioxidantes que, al menos, cumplan alguna de las funciones descritas con anterioridad. El mejor producto antioxidante será aquel capaz de **prevenir** la aparición de radicales libres en exceso, **estimular** los mecanismos de reparación de tejidos dañados por el ataque de ERO y ERN y **aumentar** la capacidad antioxidante del organismo humano por el **suministro** de componentes capaces de eliminar el exceso de especies reactivas en el organismo. Estas propiedades son las que caracterizan a la nueva línea de productos antioxidantes VIMANG, gracias a la combinación de varios componentes de origen 100 % natural, entre los que se destacan los polifenoles (incluyendo flavonoides y taninos) como mayoritarios, seguidos de los terpenoides, azúcares libres, ácidos grasos insaturados y

microelementos, donde se destaca la presencia de selenio, cobre y zinc, importantes cofactores en la acción de enzimas que participan en los mecanismos de defensa antioxidante del organismo humano.

## 7. TERAPIA ANTIOXIDANTE: ¿MITO O REALIDAD?

No obstante todas las evidencias de la literatura científica sobre la relación entre estrés oxidativo y la progresión de enfermedades, sobre todo crónicas, la administración de productos anti-oxidantes a los pacientes se considera, de forma muy frecuente, como suplementaria o de segunda importancia en la metodología terapéutica. Uno de los factores que puede contribuir a ello es el ambiente regulatorio actual, donde los anti-oxidantes no se consideran medicamentos, sino *suplementos nutricionales* o *productos naturales para la salud*, ya que el estrés oxidativo no se considera una categoría terapéutica.

Quizás el mayor **mito** del estrés oxidativo es su relación con un número tan elevado de enfermedades, lo que hace dudar a las autoridades médicas que con una terapia anti-oxidante, unido a hábitos saludables de vida, sea una vía eficaz para detener o reducir la progresión de más de 100 enfermedades. Otro mito es que no ha sido posible describir al estrés oxidativo como síndrome, ya que no es posible relacionarlo con uno o pocos marcadores bioquímicos, como sucede, por ejemplo con la anemia (hierro), diabetes (glucosa), hepatopatías (transaminasa) o hiperlipidemias (colesterol), por sólo citar algunos ejemplos.

La **realidad** es que un número cada vez más creciente de ensayos clínicos demuestran la importancia de la terapia anti-oxidante en enfermedades tales como la pre-eclampsia en el embarazo<sup>24</sup>, artritis<sup>27</sup>, prostatitis<sup>28</sup>, diabetes<sup>29</sup> y queratitis<sup>30</sup>, por sólo citar algunos ejemplos recientes. Es decir, la realidad se va imponiendo sobre el mito de la terapia anti-oxidante. Sin embargo, otra realidad es la falta de ensayos clínicos con productos naturales anti-oxidantes que surgen de la medicina tradicional o práctica etnomédica, donde los recursos financieros para una adecuada investigación pre-clínica y clínica son escasos o inexistentes y el flujo de los recursos financieros disponibles se destina a la publicidad y promoción, la mayor parte de las veces con absoluta falta de ética. No menos importante, es la práctica generalizada de sólo considerar como válidos aquellos metabolitos aislados de fuentes naturales, con una identidad y pureza similares a los productos de síntesis química, donde los conceptos de las agencias regulatorias

occidentales predominan sobre los de la milenaria cultura oriental en la aplicación de la medicina tradicional, con el uso de extractos crudos o mezclas de probada efectividad e inocuidad<sup>31</sup>.

## **8. VIMANG: NUEVO PRODUCTO NATURAL ANTIOXIDANTE**

VIMANG es una marca comercial registrada que cubre varios tipos de formulaciones dirigidas a potenciar el funcionamiento de los mecanismos antioxidantes del organismo humano, tanto en personas presuntamente sanas con factores de riesgo (ambientales, nutricionales o etarios) como en personas sometidas a períodos de elevado estrés físico o psíquico por enfermedades crónicas o transmisibles. El ingrediente activo de estas formulaciones consiste en una mezcla de polifenoles, terpenoides, azúcares libres, ácidos grasos y microelementos que se extrae de variedades estudiadas del árbol *Mangifera indica* L. (mango), cuya composición aparece reflejada en la Tabla I <sup>32-35</sup>. La composición particular de esta mezcla, donde se destaca la presencia de polifenoles como la fracción mayoritaria (60%), es lo que le imparte propiedades únicas a estas formulaciones como suplemento nutricional antioxidante (vía oral) y para los procesos de envejecimiento de la piel (vía tópica). Los estudios químico-analíticos, farmacológicos y toxicológicos, tanto del ingrediente activo como de las formulaciones, permiten asegurar que se está en presencia de un nuevo producto de eficacia comprobada y de muy baja frecuencia de efectos adversos después de más de 25 años de evidencia práctica etnomédica y ensayos clínicos controlados. VIMANG es un producto muy atractivo para el fortalecimiento de los mecanismos de protección antioxidante (profiláctico) del organismo humano para personas presuntamente sanas o los mecanismos de reparación del daño causado por el estrés oxidativo en pacientes con diversas patologías, fundamentalmente crónicas, por sus efectos demostrados en la mejoría de dichas enfermedades y la mejoría de la calidad de vida de los pacientes.

***VIMANG es la marca registrada de nuevos productos antioxidantes 100 % naturales que previene o repara los daños asociados al estrés oxidativo***

Tabla I. Composición del ingrediente activo de las formulaciones de VIMANG<sup>32-35</sup>

<b>Componente</b>	<b>Contenido (%)</b>
<b>1. Polifenoles</b>	<b>40 - 60</b>
1.1 Mangiferina	25 - 30
1.2 (+) Catequina	7 - 10
1.3 (-) Epicatequina	4 - 7
1.4 Acido gálico, propil éster	2 - 5
1.5 Acido gálico, metil éster	2 - 5
1.6 Acido benzoico, propil éster	2 - 5
1.7 Acido 3,4-dihidroxibenzoico	1 - 3
1.8 Acido benzoico	1 - 2
1.9 Acido gálico	1 - 2
<b>2. Terpenoides</b>	<b>10 - 20</b>
2.1 Acido mangiferónico	10 - 15
2.2 Beta-elemeno	2 - 5
2.3 Alfa-guaieno	2 - 5
2.4 Aromandreno	2 - 5
2.5 Hinesol	1 - 3
2.6 Cicloartanoles	1 - 3
2.7 Ledol	1 - 2
2.8 Taraxerol	1 - 2
<b>3. Azúcares</b>	<b>3 - 6</b>
3.1 Galactosa	2 - 5
3.2 Glucosa	1 - 3
3.3 Arabinosa	1 - 3
<b>4. Polialcoholes</b>	<b>2 - 5</b>
4.1 Sorbitol	2 - 4
4.2 Mioinositol	1 - 2
4.3 Xilitol	0,5 - 1
<b>5. Ácidos grasos</b>	<b>1 - 5</b>
5.1 Mirístico	0,1 - 3,0
5.2 Palmítico	0,3 - 0,4
5.3 Linoleico	0,15 - 0,35
5.4 Oleico	0,2 - 0,4
5.5 Esteárico	0,1 - 0,2
5.6 Eicosatrienoico	0,1 - 0,3
<b>6. Microelementos</b>	<b>1 - 3</b>
6.1 Potasio	0,8 - 1,0
6.2 Calcio	0,2 - 0,4
6.3 Magnesio	0,1 - 0,2
6.4 Hierro	0,1 - 0,2
6.5 Cobre	Menor de 0,01
6.6 Zinc	Menor de 0,01
6.7 Selenio	0,03 - 0,08

## 9. ESTUDIOS FARMACOLOGICOS DE VIMANG

El estudio farmacológico del ingrediente activo y las formulaciones VIMANG ha estado dirigido a la comprobación de sus propiedades como producto antioxidante de amplio espectro, que permiten demostrar no sólo su participación en los mecanismos antioxidantes del organismo humano, sino además cómo estas propiedades antioxidantes influyen en importantes sistemas fisiológicos, a través de la demostración de sus propiedades anti-inflamatoria, analgésica e inmunomoduladora, lo que ha permitido fundamentar los efectos tan significativos del VIMANG sobre los índices de calidad de vida.

### - PERFIL ANTIOXIDANTE *in vitro-in vivo*

El efecto de prevención anti-oxidante de VIMANG está relacionado con la capacidad de sus componentes para unirse a metales (hierro), de forma que evita la catálisis de ERO para producir una especie reactiva tan lesiva como el hidroxilo. Un elemento presente en las formulaciones de VIMANG que cumple un efecto quimiopreventivo importante es el **selenio**, cuyo contenido alcanza incluso la dosis diaria recomendada como suplemento nutricional (250 µg). El selenio actúa también como un cofactor enzimático de la glutatión peroxidasa, que participa en los mecanismos de reparación del daño oxidativo, por lo que este elemento cumple la doble función de **prevenir** y **reparar** los efectos causados por especies reactivas. Se ha demostrado que el selenio ejerce un efecto quimiopreventivo contra el cáncer<sup>36</sup>, ya que modifica el metabolismo de carcinógenos e inhibe el crecimiento de células tumorales. La deficiencia de selenio en el organismo humano es un factor de riesgo para contraer esta enfermedad<sup>37</sup>.

La presencia de **cobre** y **zinc** como microelementos complementa las acciones preventiva y reparadora del mecanismo antioxidante de VIMANG, como cofactores enzimáticos de la SOD y otras metaloenzimas. La deficiencia de estos microelementos en plasma humano se ha correlacionado con la incidencia de diversas enfermedades y patologías inflamatorias, entre las que se destaca la neuritis oftálmica y periférica<sup>38</sup>. Finalmente, el suplemento de **calcio** y **magnesio**, aunque no alcanza los niveles de dosis recomendados como suplemento nutricional, constituyen elementos adicionales que, junto a la presencia de hierro, cobre, zinc y selenio, le otorgan a los productos VIMANG un alto valor como suplemento dietético. La Tabla II muestra los valores de todos estos elementos en las dosis diarias recomendadas de tabletas VIMANG

Tabla II Elementos presentes en el ingrediente activo de las formulaciones VIMANG

Elemento	Contenido (ug) por dosis unitaria (300 mg)	Contenido (ug) por dosis diaria media (1 200 mg)
Selenio	50 – 60	200 – 240
Cobre	5 – 10	20 – 40
Zinc	5 – 10	20 – 40
Hierro	40 – 60	160 – 240
Calcio	250 – 300	1 000 – 1 200
Magnesio	30 – 50	120 – 200

La principal propiedad antioxidante de los productos VIMANG viene dada por su efecto **protector**, debido a la presencia mayoritaria de polifenoles (fenoles, flavonoides y taninos), terpenoides (mono-, di-, tri- y sesqui-terpenos) y ácidos grasos poli-insaturados. La fracción mayoritaria de las formulaciones VIMANG es la de **polifenoles**, donde se destaca la presencia de **mangiferina** como el componente mayoritario del extracto total (Figura 2). La estructura química de la mangiferina cumple con los cuatro requisitos que se han descrito en la literatura científica para lograr la mejor biodisponibilidad por vía oral<sup>39</sup>:

1. Peso molecular menor de 500 ( $C_{19}H_{18}O_{12}$ )
2. Menos de 5 funciones donantes para enlaces de hidrógeno (4)
3. Menos de 10 funcionesceptoras de enlaces de hidrógeno (2)
4. Log P (potencial) calculado menor de + 5 ( $\log P_{\text{mangiferina}} = + 2,73$ )

Estos polifenoles, en especial la mangiferina, además de ejercer su efecto protector por captación de radicales libres, tienen los atributos necesarios para alcanzar tejidos y órganos de forma significativa por su elevada biodisponibilidad. La aglicona que se produce a partir de la mangiferina (noratiriol), después de la pérdida del resto glicosídico por la hidrólisis que ocurre durante su transporte en plasma, tiene un potente efecto en la captación de oxígeno singlete<sup>40</sup>. Se ha reportado además que la mangiferina posee efectos antitumoral, inmunomodulador y anti-viral en experimentos *in vivo* con ratones<sup>41</sup>. No obstante, ninguno de los componentes de la fracción de polifenoles, en su forma pura, es capaz de ejercer el efecto que se observa con el extracto crudo o mezcla, como se apreciará más adelante, lo que demuestra la presencia de un efecto complementario de todos los componentes.

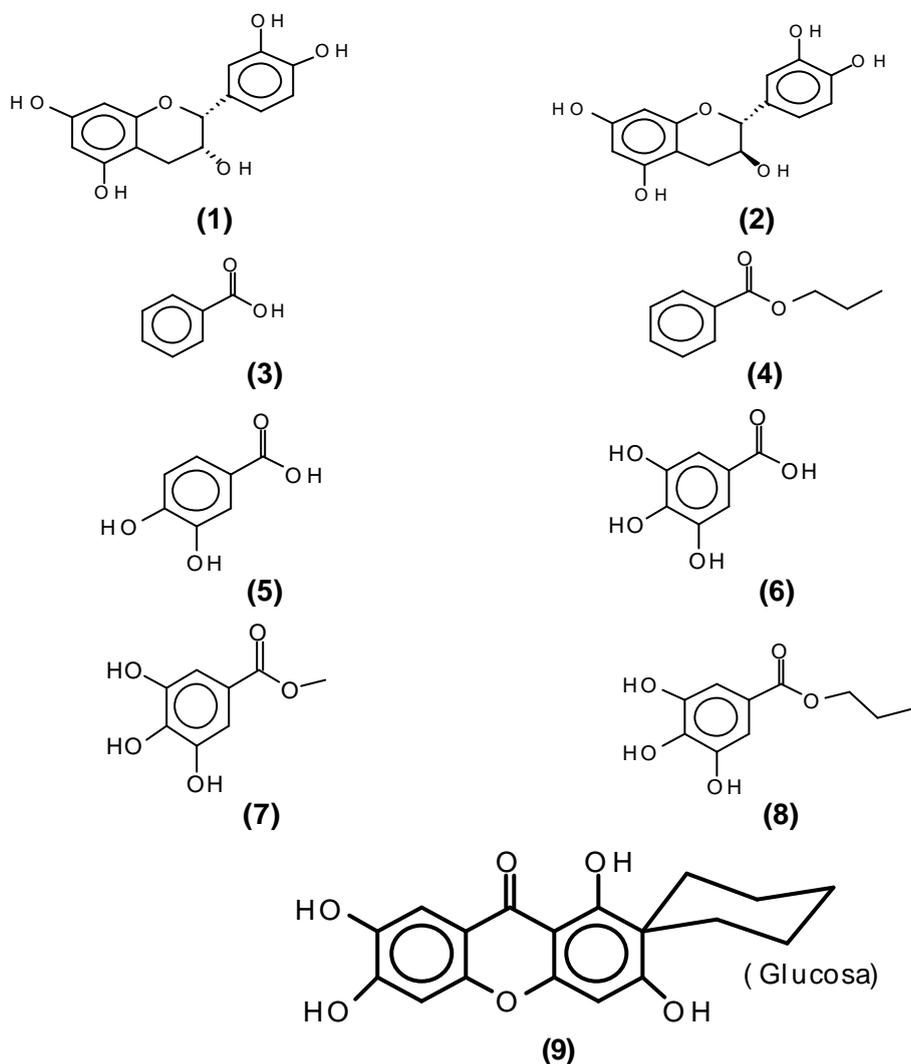


Figura 2. Estructura química de los polifenoles, fracción mayoritaria del ingrediente activo de las formulaciones VIMANG<sup>35</sup>. (1) (+) catequina, (2) (-) epicatequina (3) Acido benzoico, (4) Acido benzoico, propil éster, (5) Acido 3,4-dihidroxibenzoico, (6) Acido gálico, (7) Acido gálico, metil éster, (8) Acido gálico, propil éster, (9) Mangiferina (componente mayoritario de VIMANG)

Los bioflavonoides polifenólicos, diversos en su estructura química, se encuentran distribuidos ampliamente en la naturaleza en frutas, vegetales, raíces, semillas y el tallo de varias especies<sup>42</sup> y su importancia como antioxidantes potentes ha sido ampliamente divulgada en la literatura científica<sup>43-45</sup>, sobre todo a partir de la polémica sobre el riesgo coronario y el consumo de vino tinto ("la paradoja francesa"), por lo que su presencia en formulaciones antioxidantes constituye una garantía de efectividad. El contenido de hasta un 60 % de flavonoides polifenólicos en las formulaciones VIMANG les confiere, por tanto, un elevado efecto protector antioxidante, que al combinarse con la presencia de microelementos y ácidos grasos poli-insaturados, las convierte en productos únicos en su tipo en el mercado actual, con el atractivo de ser 100 % naturales.

Los resultados de la evaluación de las propiedades antioxidantes del VIMANG han sido publicados recientemente<sup>46-48</sup> y se pueden observar en la Tabla III. Los valores de concentración del ingrediente activo de las formulaciones VIMANG con los que se logra la inhibición de la peroxidación lipídica, la protección al daño a la molécula de ADN y la capacidad de secuestro de especies reactivas, son extremadamente bajos. Muy significativo resultó la actividad hepato y neuro-protectora demostrada en experimentos *in vivo* en modelos de isquemia-reperfusión a dosis desde 50 mg/kg p.c. (Ver Figura 3). Una demostración importante del efecto anti-oxidante de VIMANG se obtuvo en un modelo *in vivo* (ratas aterogénicas), donde se obtuvo una potente inhibición de la peroxidación lipídica en lipoproteínas de baja densidad<sup>49</sup>.

La comparación de la actividad antioxidante de VIMANG con relación a otros productos antioxidantes reconocidos tales como las vitaminas C y E, así como el beta-caroteno, demostró que e VIMANG es similar (inhibición a la peroxidación lipídica) o superior (protección al daño oxidativo) a dichos productos<sup>50</sup> (Ver Figuras 4 y 5). Si se compara con otros productos naturales, tales como la *Uncaria tomentosa* (uña de gato), *Sylibium marianum* (silimarina) y *Vitis vinifera* (semilla de uva)<sup>51</sup>, se observa un efecto 10, 3 y 1,2 veces superior en términos de la inhibición de la peroxidación lipídica, efecto hepato-protector y protección al daño oxidativo, respectivamente. Ello sólo es posible sustentarlo sobre la base que el VIMANG ejerce sus efectos sobre los tres tipos de mecanismos antioxidantes del organismo humano, pues **previene, repara y protege del daño por radicales libres**, mientras los demás productos sólo ejercen uno o los dos últimos de estos efectos.

Tabla III. Actividad anti-oxidante del VIMANG

<b>Actividad</b>	<b>Cl<sub>50</sub> (% p/v)</b>
Captura de ácido hipocloroso	0,04
Captura de radical hidroxilo	0,01
Acción quelante de hierro	0,12
Efecto anti-oxidante sobre ADN	0,01-0,02
Efecto pro-oxidante sobre ADN (Hasta 5 g/Kg. p.c.)	NO
Inhibición de la peroxidación lipídica (IPL) espontánea	0,21
IPL catalizada por hierro	0,01
IPL microsomal (IPLM)	0,00075
IPLM catalizada por hierro	0,01
Protección a la pérdida de grupo sulfhidrilo (SH) proteicos	0,006
Protección a la aparición de grupo carbonilo (CO) proteicos	0,005
Inhibición del daño por isquemia/reperfusión hepática en ratas	110 mg/kg oral
Inhibición del daño por isquemia/reperfusión en cerebro de Gerbil	250 mg/kg oral

***VIMANG previene, repara el daño causado por y elimina el exceso de especies reactivas en el organismo humano con una efectividad superior a la de otros productos antioxidantes***

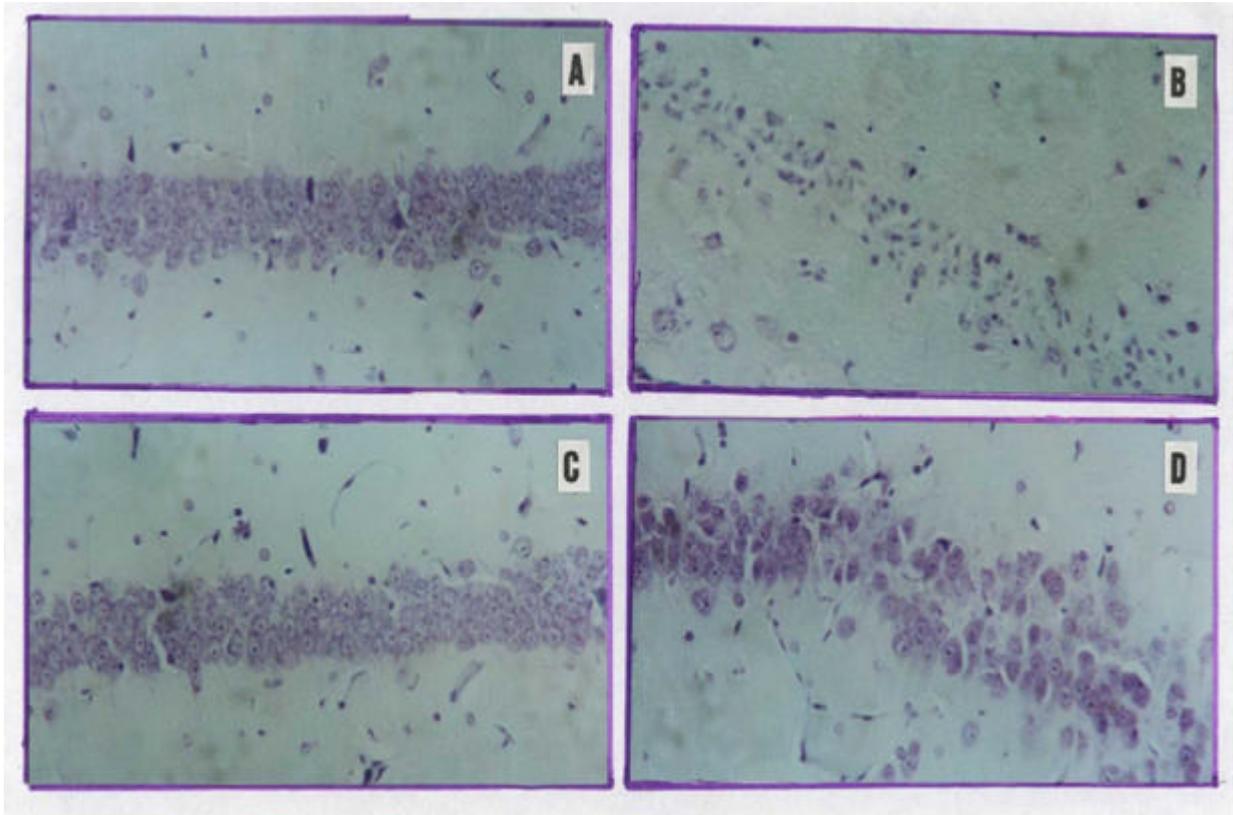
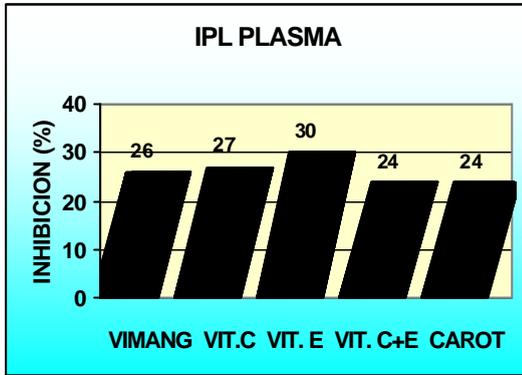
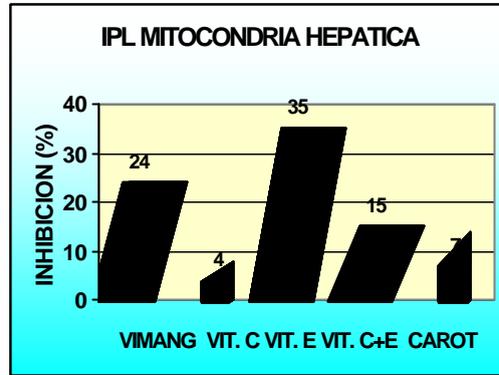


Figura 3 VIMANG redujo el daño neuronal inducido por isquemia-reperfusión y el daño oxidativo *in vivo*<sup>48</sup>. Las fotos representan capas de células de la región de hipocampo CA1, 7 días después de provocar la isquemia durante 5 min. en cerebro de Gerbil. (A) Control positivo (no se provocó la isquemia y no se indujo daño neuronal); (B) Control negativo (se provocó la isquemia sin tratamiento previo con VIMANG<sup>?</sup>, se observó alrededor de 80 % de muerte neuronal); (C) Tratamiento previo a la isquemia con VIMANG, vía oral, 7 días, 250 mg/kg p.c.; se observó 86 % de inhibición del daño; (D) Ídem a (C), 50 mg/kg p.c.; se observó 48 % de inhibición del daño. Dosis de 110 mg/kg p.c. de VIMANG redujo el daño en 78 % (foto no mostrada). El efecto se atribuyó no sólo a la reducción de especies reactivas, sino también a la inhibición del proceso de muerte neuronal.

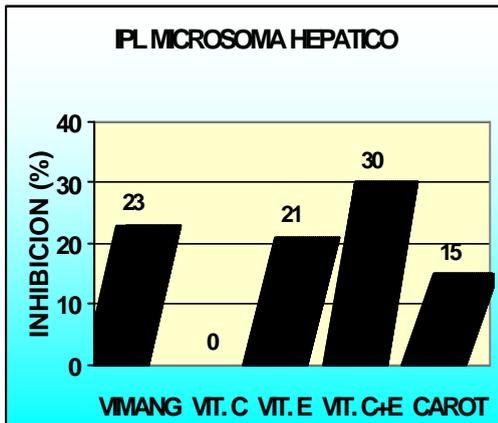
A)



B)



C)



D)

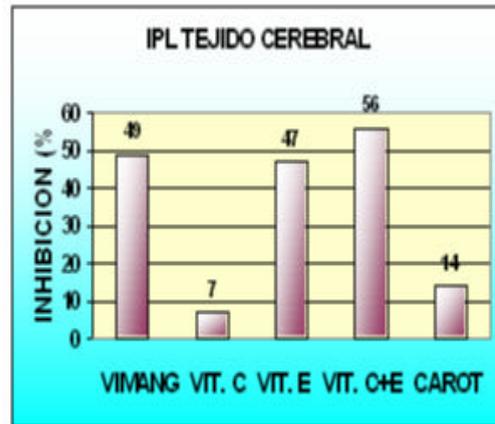


Figura 4 Resultados comparativos de la reducción de la inhibición de la peroxidación lipídica (IPL) *in vivo* (ratón OF-1) en: (A) Plasma, (B) Mitocondria hepática, (C) Microsoma hepático y (D) Tejido cerebral<sup>50</sup>. En términos de la IPL, VIMANG fue superior a la vitamina C y el Beta-caroteno; similar a la vitamina E y la combinación de vitaminas C + E. Se demostró que VIMANG es capaz de alcanzar órganos-diana tales como hígado y cerebro, lo que demostró su capacidad de prevenir la generación de especies reactivas y el daño oxidativo *in vivo*.

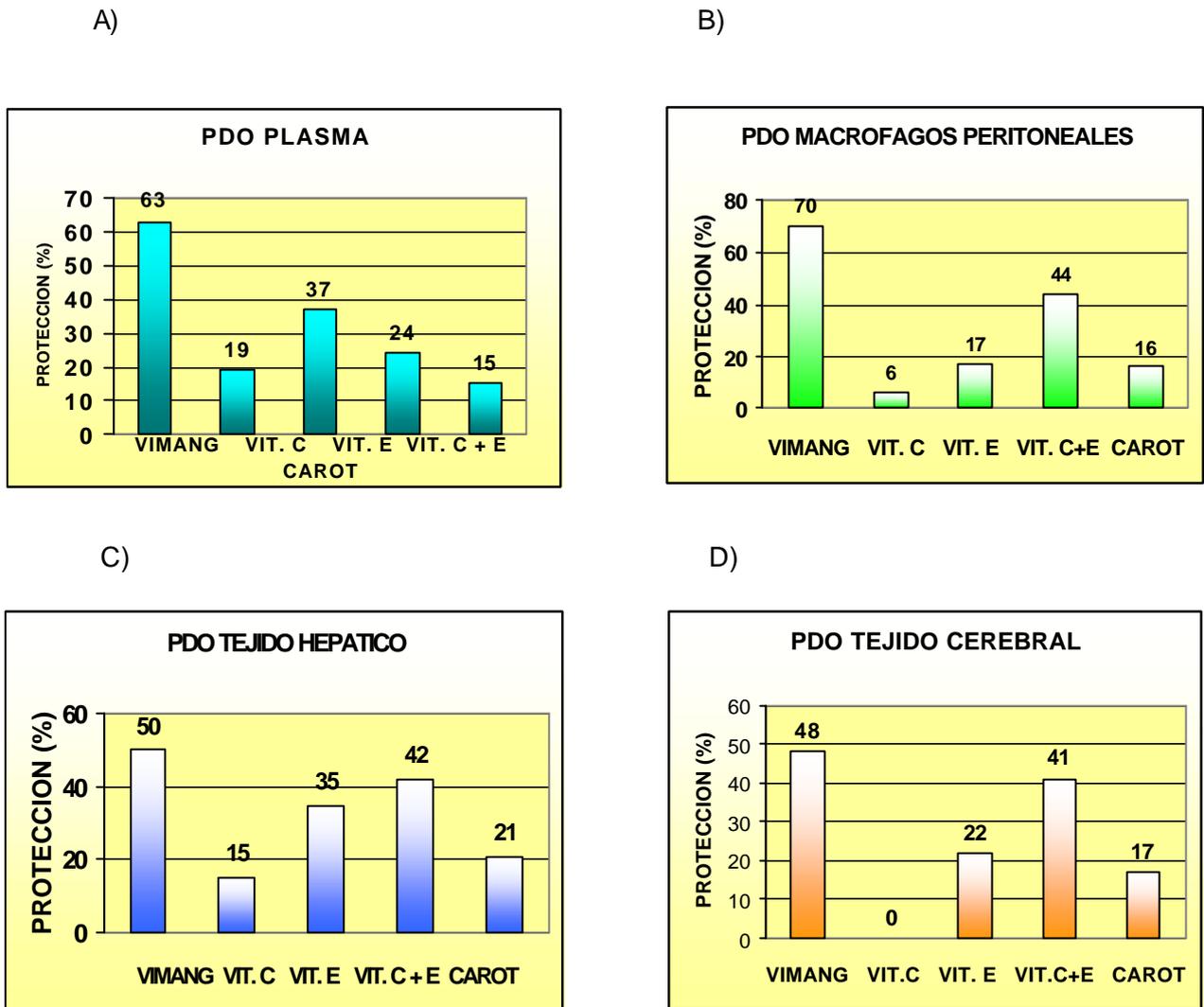


Figura 5 Resultados comparativos de la reducción de la protección al daño oxidativo (PDO) por la administración de VIMANG *in vivo* (ratón OF-1) en: (A) Plasma, (B) Macrófagos peritoneales, (C) Tejido hepático y (D) Tejido cerebral<sup>50</sup>. En términos de la PDO, VIMANG fue superior a la vitamina C, la vitamina E, la combinación de vitaminas C + E y el Beta-caroteno. Se demostró que VIMANG es un mejor secuestrador de especies reactivas e inhibidor del daño oxidativo que el resto de los productos ensayados, con una acción significativa de protección mayor en plasma y macrófagos peritoneales.

## - PERFIL ANTI-INFLAMATORIO Y ANALGESICO

El empleo de extractos de *Mangifera indica* L. (hojas y tallo) ha sido descrito en la medicina tradicional como analgésico para el tratamiento de dolores dentales y musculares<sup>52-54</sup>, así como en afecciones inflamatorias<sup>55-58</sup>. Existen múltiples evidencias que señalan la relación existente entre el balance oxidativo a nivel celular y tisular, la respuesta al dolor y el desarrollo de la inflamación, donde se muestran que las especies reactivas activan las proteína-quinasas y fosfatasa, así como factores de transcripción que promueven la biosíntesis de citocinas pro-inflamatorias<sup>59,60</sup>. Las citocinas, a su vez, promueven la aparición de nuevas especies reactivas a partir de la activación de diversos factores de regulación transcripcional, entre los que se encuentra el factor nuclear  $\kappa$ B<sup>61,62</sup>.

Esa relación balance oxidativo-respuesta inflamatoria indujo la comprobación experimental de los efectos anti-inflamatorio y analgésico de VIMANG para determinar su posible eficacia terapéutica frente a procesos inflamatorios y poder explicar la mejoría observada en la calidad de vida. Los resultados experimentales obtenidos con el ingrediente activo del VIMANG para ese objetivo fueron los siguientes:

- Redujo la inflamación inducida por carragenano (máxima inhibición: 39,5 % en ratas y 45,0 % en cobayos) y formalina (máxima inhibición: 48,6 % en ratones), como modelos agudos inflamatorios, con un efecto dependiente de la dosis<sup>63</sup>.
- Redujo el dolor inducido por formalina en la fase tardía de la reacción dolorosa ( $DE_{50}$  = 8,4 mg/kg), respuesta asociada al posible efecto del extracto sobre la biosíntesis de prostaglandinas. En otro modelo de analgesia (dolor inducido por ácido acético) se obtuvo un resultado similar ( $DE_{50}$  = 54,5 mg/kg)<sup>63</sup>. En estos ensayos se utilizaron como fármacos de referencia indometacina y naproxeno sódico.
- Inhibió la actividad de Beta-glucuronidasa en un modelo inflamatorio crónico de artritis reumatoide en ratas, inducida por zymosan, de forma dependiente de la dosis ( $CI_{50}$  = 44,5 mg/kg), con el empleo de triamcinolona como control positivo. Este resultado permitió demostrar que VIMANG inhibe la degradación del cartílago y del tejido conectivo de la articulación provocado por especies reactivas<sup>64</sup>.
- Inhibió la quimiotaxis de polimorfonucleares, lo que permite regular la migración de células inflamatorias al sitio de inflamación e inhibir la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1), relacionadas con los procesos de activación del endotelio vascular y los procesos de trasmigración de leucocitos y otras células inflamatorias al tejido inflamado<sup>65,66</sup>.

- Inhibió la producción de eicosanoides, prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) y leucotrienos B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), mediadores de procesos inflamatorios relacionados con la activación de la vía metabólica del ácido araquidónico. VIMANG y mangiferina inhibieron la producción de PGE<sub>2</sub> (VIMANG, CI<sub>50</sub> = 64.1 microgramos/mL; mangiferina, CI<sub>50</sub> = 3.5 microgramos /mL), Figura 6 A; y de LTB<sub>4</sub> (VIMANG, CI<sub>50</sub> = 22.9 microgramos/mL; mangiferina CI<sub>50</sub> = 8.7 microgramos /mL, Figura 6 B<sup>67</sup>.
- Inhibió la actividad de la fosfolipasa A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) (VIMANG, CI<sub>50</sub> = 0,7 microgramos /mL; mangiferina, CI<sub>50</sub> = 2,1 microgramos/mL), con el empleo de PLA<sub>2</sub> sinovial de secreción (Figura 6C)<sup>67</sup>.
- Inhibió la producción del factor alfa necrosante de tumores (TNF<sub>α</sub>), tanto en macrófagos activados con lipopolisacárido bacteriano (LPS) e interferón gamma (IFN<sub>γ</sub>) (CI<sub>50</sub>= 159,2 μg/mL en macrófagos RAW 264.7, CI<sub>50</sub>= 63,6 microgramos/mL en células microgliales), como en ratones tratados con LPS (DE<sub>50</sub> = 64,5 mg/kg), Figura 6-D. Esa inhibición está asociada a procesos de regulación molecular a nivel de la biosíntesis del transcrito primario para esta citocina proinflamatoria<sup>68</sup>.
- Inhibió la producción de óxido nítrico (NO) en macrófagos activados (VIMANG, CI<sub>50</sub> = 69,4 microgramos/mL; mangiferina, CI<sub>50</sub> = 381,0 microgramos/mL) y redujo la expresión de interleucina 1 beta (IL-1beta)<sup>69</sup>

Todas estas evidencias experimentales, tanto de experimentos a nivel molecular, como en modelos animales, demostraron la influencia de VIMANG sobre especies intermediarias de la reacción inflamatoria, donde se encuentran citocinas pro-inflamatorias (TNF<sub>α</sub>), interleucinas (IL-1), enzimas (PLA<sub>2</sub>) y mediadores de la cascada del ácido araquidónico (PGE<sub>2</sub> y LTB<sub>4</sub>) que constituyen importantes señales de activación intercelular, asociadas a los procesos de daño tisular y activación celular que producen la mayor parte de las especies reactivas.

***VIMANG ha demostrado una elevada efectividad analgésica y anti-inflamatoria, sin efectos irritantes sobre la mucosa gástrica.***

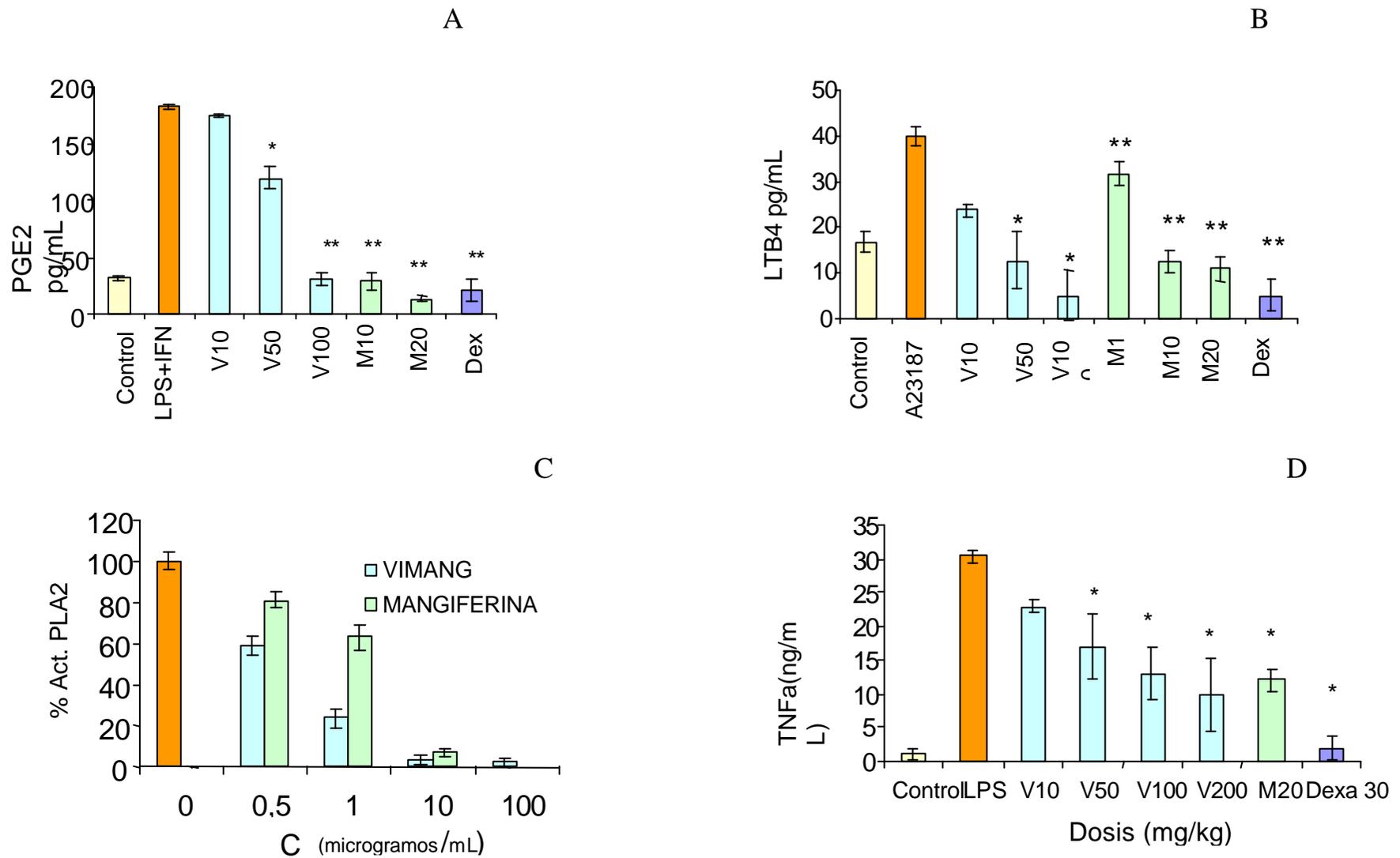


Figura 6. Efecto anti-inflamatorio del VIMANG (V) y la mangiferina (M).

A) Inhibición de la producción de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) en macrófagos RAW-264.7 activados con LPS e IFN $\gamma$ ;

B) Inhibición de la producción de leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) en macrófagos RAW-264.7 estimulados con ionóforo de calcio A23187.

C) Inhibición de la activación de la fosfolipasa A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) de secreción sinovial humana recombinante.

D) Inhibición de la producción de factor alfa necrosante de tumores (TNF $\alpha$ ) en suero de ratones tratados con LPS, 0,125mg/kg.

Los experimentos de las figuras A, B y D utilizaron Dexametasona (Dexa) como control positivo. \* p < 0,05 y \*\* < 0,01 diferencias significativas respecto al grupo control sólo tratado con el estímulo proinflamatorio y que no recibió pretratamiento con VIMANG o mangiferina.

– **PERFIL INMUNOMODULADOR**

En la caracterización de los mecanismos inmunofarmacológicos del Vimang, se ha evidenciado que posee efecto modulador sobre diferentes parámetros de la respuesta inmune. El ingrediente activo de VIMANG<sup>?</sup> manifiesta **efecto mitogénico** sobre poblaciones linfoides<sup>70</sup>, lo que demuestra su actividad inmunomoduladora al estimular procesos de división y proliferación celular de linfocitos. Se ha reportado que la disminución de la concentración de selenio en plasma, así como la reducción de la actividad enzimática de SOD, GP y GR conduce a la depresión del sistema inmunológico<sup>71</sup>, por lo que la administración de suplementos antioxidantes como VIMANG a pacientes inmunodeprimidos puede conducir a una mejoría notable.

VIMANG modula la función de macrófagos mediante un efecto inhibitorio de la fagocitosis, la quimiotaxis y la producción de especies reactivas. Estas evidencias experimentales podrían explicar la utilización etnomédica del Vimang en el tratamiento de enfermedades de origen auto-inmune (p.ej. lupus eritematoso), en las cuales la activación de las células fagocíticas contribuye a la patogenia de la enfermedad<sup>72</sup>.

En otros modelos experimentales se demostró que VIMANG modula las respuesta inmune humoral en ratones, mediante la inhibición de la IgG2a y la IgG2b, inmunoglobulinas características de la respuesta Th1 activadora de macrófagos, pero sin afectar la producción de IgM<sup>73</sup>. Este resultado se corresponde con el efecto inhibitorio de la actividad de macrófagos, e indica que Vimang pudiera aplicarse en enfermedades caracterizadas por sobreproducción de inmunoglobulinas (p. ej. artritis reumatoide).

En modelos experimentales de inducción de respuesta alérgica, se demostró que Vimang inhibe la producción de IgE específica y la respuesta de anafilaxia pasiva cutánea, probablemente por un mecanismo estabilizador de la membrana de los mastocitos<sup>74</sup>, lo que avalaría su utilización en enfermedades alérgicas, incluida el asma bronquial.

***VIMANG modula la actividad de células fagocíticas  
y la producción de inmunoglobulinas G.  
Inhibe la producción de inmunoglobulina E y la  
respuesta anafiláctica cutánea en modelos de alergia.***

## - OTROS ESTUDIOS

Se ha demostrado que el ingrediente activo VIMANG no modifica la frecuencia, ni la intensidad del latido, en aurículas aisladas con actividad espontánea (300 latidos/min.), por lo que su empleo no modifica sus propiedades cronotrópicas e ionotrópicas. Los efectos observados sobre anillos de aorta (con endotelio y sin endotelio) fueron bifásicos: en el rango de dosis de 25 a 100 µg/mL (tratamiento agudo) se observó un 30 % de relajación del anillo de aorta con endotelio, pero un 20 % de contracción a dosis superiores a 200 µg/mL. Cuando se separa el endotelio de los anillos aórticos y se someten a un tratamiento crónico con el ingrediente activo de VIMANG, a dosis de 200 µg/mL, se observó una completa relajación. El tratamiento crónico y agudo de anillo aórticos de rata con VIMANG antagonizó la relajación aórtica dependiente de endotelio. Estos resultados permitieron concluir que el nuevo producto tiene acción vasorrelajadora directa sobre el músculo liso vascular<sup>75</sup>. Los efectos encontrados en la actividad del ingrediente activo VIMANG sobre íleon aislado de rata demuestran que se está en presencia de un producto con actividad antiespasmódica, que puede alcanzar valores de hasta un 80 %, lo cual ha sido reportado con anterioridad en la práctica etnomédica<sup>76</sup>.

Los hallazgos descritos con anterioridad, en combinación con la acción antioxidante sobre las LDL, moléculas que migran a través de la membrana endotelial hacia la pared arterial para iniciar el proceso de aterogénesis, explican cómo la combinación de elementos de las formulaciones VIMANG ejercen importantes efectos quimiopreventivos en enfermedades de origen cardiovascular<sup>49</sup>.

VIMANG demostró tener efecto anti-mutagénico mediante un ensayo *in vivo* (Prueba de la Bleomicina), cuya evidencia se encontró en su influencia moduladora sobre las enzimas GP y glutatión-S-transferasa. Este resultado demostró su capacidad de secuestro de agentes con capacidad mutagénica<sup>77</sup>.

***VIMANG posee acción vasorrelajadora sobre el músculo liso vascular, no modifica las propiedades cronotrópicas e ionotrópicas del músculo cardíaco, reduce LDL oxidadas en arterias y tiene efecto anti-mutagénico***

## 10. ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS DE VIMANG?

### - TOXICIDAD AGUDA Y SUB-CRÓNICA

Los estudios toxicológicos (agudos y subcrónicos) del ingrediente activo y las formulaciones VIMANG, han demostrado que se trata de un producto natural que clasifica como **NO TOXICO** por vía oral y tópica<sup>78,79</sup>. El producto clasifica como **TOXICO** por vía intra-peritoneal ( $DL_{50}$  ratón = ;  $DL_{50}$  rata = ), pero con un índice adecuado de seguridad terapéutica en las relaciones de dosis ( $DL_{50}:DE_{50}$  = 50 para ratones; 120 para ratas)

### - ESTUDIOS DE GENOTOXICIDAD

El ingrediente activo de las formulaciones VIMANG no tiene actividad mutagénica (Test de Ames), ni clastogénica (Test de Micronúcleos en Médula Ósea de Ratón y Test de Deformación de la Cabeza del Espermatozoide de Ratón)<sup>80</sup>.

### - ESTUDIO DE TERATOGENESIS

El estudio de teratogénesis en 5 grupos de 20 ratas Sprague Dawley cada uno, mediante el examen de más de 600 fetos a los 21 días de gestación, demostró la ausencia de efecto teratogénico de VIMANG por vía oral<sup>81</sup>. En dicho estudio se utilizó un grupo control positivo (ciclofosfamida), otro grupo control sin tratamiento y 3 grupos tratados con VIMANG? (20, 200 y 2 000 mg/kg p.c.).

### - OTROS ESTUDIOS

Los estudios de irritabilidad, tanto del ingrediente activo como de las formulaciones VIMANG demuestran que se está en presencia de un producto que clasifica como **NO IRRITANTE** por vía oral, tópica, rectal, vaginal y ocular<sup>82</sup>. Los estudios de neurotoxicidad *in vivo* (evaluación conductual) demostraron la ausencia de toxicidad por vía oral sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) y que los resultados observados (analgesia y disminución de la actividad exploratoria) no constituyeron efectos tóxicos apreciables sobre el SNC<sup>83</sup>.

***VIMANG es un producto no tóxico, no irritante, no posee potencial genotóxico, no muestra actividad clastogénica y no posee efecto teratogénico.***

## **11. ESTUDIOS CLINICOS DE VIMANG**

### **- ESTUDIOS ETNOMEDICOS EN LA POBLACIÓN CUBANA**

Los productos VIMANG han surgido del conocimiento etnomédico documentado de varios países<sup>84</sup> y, en particular, de la experiencia acumulada durante más de 25 años en la población cubana por Eleuterio Paéz Betancourt. Las conclusiones de los estudios etnofarmacológicos, realizados en más de 300 personas que recibieron el tratamiento con VIMANG, por períodos que oscilaron entre 6 y 18 meses, fueron los siguientes<sup>85</sup>:

#### **A. NEOPLASIAS**

En 122 personas con diagnóstico de cáncer (carcinoma, adenocarcinoma, linfoma, astrocitoma, leucemia y otros) se logró una mejoría del 100 % en los índices de la calidad de vida en el 83 % de los pacientes tratados. Los índices evaluados fueron: estado general del paciente (clínicos y bioquímicos), índice de depresión y los Índices de Karnovsky (grado de independencia del paciente). Los mejores resultados, en términos de la mejoría de la calidad de vida, se obtuvieron en pacientes con astrocitomas, linfomas y carcinomas en general<sup>86</sup>.

#### **B. OTRAS PATOLOGIAS**

En 298 personas con diagnósticos muy variados (infertilidad, asma bronquial, polineuropatías, diabetes mellitus, hemorroides, hiperplasia prostática, cervicitis, psoriasis y escaras) se obtuvo una mejoría en los índices de la calidad de vida en el 100 % de los pacientes tratados. Los índices evaluados fueron el estado general del paciente (clínicos y bioquímicos) y el índice de depresión.

#### **C. EFECTIVIDAD EN LA REMISION**

Un total de 56 pacientes del grupo descrito con anterioridad presentaron remisión en los síntomas clínicos, lo cual se corroboró por análisis bioquímicos. Los mejores resultados en la remisión se observaron en pacientes con antecedentes severos de infertilidad, hemorroides, neuropatías y asma bronquial.

### **- TRATAMIENTO DEL ENVEJECIMIENTO CUTÁNEO (CREMA VIMANG)<sup>87</sup>**

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado, donde se evaluó el efecto de la crema VIMANG sobre el envejecimiento cutáneo en 84 sujetos del sexo femenino con edad promedio de 49 años. El tratamiento consistió en 3 aplicaciones diarias de la Crema VIMANG en el cutis durante 6 meses. Los resultados indicaron que el 51,2 % de los 43 sujetos que recibieron el tratamiento presentaron mejoría en la totalidad

de las variables analizadas (textura, pigmentación, biotipo cutáneo, arrugas y grado de envejecimiento) para una diferencia entre el grupo tratado y el grupo placebo del 42,0 %. El análisis de las variables de forma independiente demostró que las diferencias más notables fueron la pigmentación (hipo e hiper), la tonicidad y el grado de envejecimiento de la piel, según la escala de Sebastiany (Tabla IV).

Tabla IV. Efecto de la aplicación tópica de la Crema VIMANG sobre la pigmentación y el envejecimiento de la piel después de 6 meses de tratamiento (3 aplicaciones diarias)

Clasificación	Pigmentación de la Piel		Envejecimiento de la Piel	
	Tratamiento		Tratamiento	
	VIMANG	Placebo	VIMANG	Placebo
Mejorado	24 (55,8 %)*	6 (14,6 %)	23 (53,5 %)*	8 (19,5 %)
Sin Respuesta	19 (44,2 %)	31 (75,6 %)	20 (46,5 %)	30 (73,2 %)
Empeorado	-	4 (9,8 %)	-	3 (7,3 %)

\*p < 0,05 con relación al grupo placebo

#### - TRATAMIENTO EN DERMATOLOGIA Y DOLOR (CREMA VIMANG)<sup>88</sup>

Se desarrolló el estudio piloto en el Sistema de Atención Primaria de Salud de Cuba con el empleo de Crema VIMANG, que incluyó 21 Consultorios de Médicos de Familia en La Habana. En todos los pacientes el tratamiento fue exclusivamente tópico (2 a 4 aplicaciones diarias) y el tiempo de duración fue variable, según el tipo de afección o dolor. De un total de 569 pacientes incluidos en el estudio, 479 fueron por enfermedades dermatológicas y 90 en las que predominaba el dolor. En 213 pacientes el tratamiento fue evaluado de Excelente (37,4 %); 182 pacientes fueron evaluados de Muy Bueno (32,0 %); y 117 pacientes fueron evaluados de Bueno (20,6 %). Es decir, un total de 512 pacientes (90,0 %), respondieron de forma muy positiva al tratamiento de la afección dermatológica o el dolor con la crema VIMANG. La mayor efectividad se observó en el tratamiento de cloasma con 9 casos (evaluados de E-5, MB-2 y B-2) con un tiempo de tratamiento entre 30 y 120 días; herpes zoster con 7 casos (evaluados de E-2 y MB-5) con un tiempo de tratamiento entre 7 y 30 días y escaras con 5 casos (evaluados de E-4 y B-1) con un tiempo de tratamiento entre 15 y 60 días.

Las afecciones relacionadas con el dolor tuvieron una menor frecuencia de inclusión, pero con una elevada efectividad en el tratamiento. Estas fueron divididas en: artralgias

artrosis y dolores musculares, para un total de 90 pacientes tratados (15,8 % de la muestra total), de los cuales fueron evaluados como Excelente, Muy Bueno o Bueno 87 pacientes (96,7 %), con un tiempo de tratamiento que osciló entre 5 y 90 días. La afección relacionada con el dolor de mejor resultado fue el dolor muscular, en el que se observó una efectividad del 100 % (E-4, MB-4 y B-6) con un tiempo de tratamiento que osciló entre 7 y 40 días.

- **EFFECTO SOBRE MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD VIH/SIDA (TABLETA VIMANG)<sup>89,90</sup>**

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado, donde se evaluó el efecto de las tabletas VIMANG sobre los marcadores del estrés oxidativo y la progresión de la enfermedad en pacientes VIH/SIDA en 81 sujetos seropositivos de ambos sexos, de los cuales 6 tenían terapia anti-viral combinada y 75 no recibieron terapia anti-viral. El tratamiento consistió en 8 tabletas diarias durante 6 meses. Los resultados fueron comparados contra un grupo control de 28 sujetos seronegativos. Se evaluaron un total de 46 variables de estrés oxidativo, hemoquímicas, inmunológicas y nutricionales. Los resultados alcanzados se resumen a continuación:

- ✍ La mejoría en el equilibrio oxidativo en el grupo tratado fue del 56,3 % con relación a 3,7 % del grupo placebo. Todas las variables estudiadas (9) tuvieron diferencias significativas a favor del grupo tratado y 4 variables alcanzaron los valores del grupo de referencia seronegativo.
- ✍ No hubo diferencias significativas en las variables hemoquímicas y no se observaron efectos tóxicos a nivel plasmático, renal, ni hepático. De las 7 variables estudiadas, 3 mostraron tendencia significativa a la disminución: eritrosedimentación, transaminasa y ácido úrico.
- ✍ El análisis estadístico de tendencias demostró que la expresión de CD4 en el grupo tratado aumentó, mientras que el grupo placebo no tuvo variación en el tiempo de tratamiento.
- ✍ De forma similar, la expresión de CD95 en el grupo tratado disminuyó, mientras que no se observó variación en el grupo placebo.
- ✍ El antígeno p24 no tuvo variación en el 96,9 % de los pacientes del grupo tratado, así como el anticuerpo p24, que no varió en el 75,9 %, con una tendencia significativa respecto al grupo placebo.

- ✍ Se observó una diferencia significativa en la ganancia de peso para los pacientes del grupo tratado, mayor en los enfermos de SIDA que en los seropositivos.
- ✍ El aporte de nutrientes dentro de la dieta se mantuvo estable durante el tiempo del estudio, por lo que los resultados alcanzados sólo se pueden adscribir al efecto del tratamiento (25 variables).

***Los estudios clínicos de VIMANG (crema y tableta) han demostrado su impacto positivo en la mejoría de enfermedades relacionadas con la inflamación, el dolor y la inmunodepresión.***

## **12. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO CON VIMANG**

Los esquemas de tratamiento con la línea de productos VIMANG comprende el uso de una formulación por vía oral (tableta revestida, 300 mg) y otra tópica (crema 1,2 %). Estas formulaciones se presentan en frasco de 60 tabletas (300 mg) y frasco de 30 g (1,2 %), respectivamente. Estas formulaciones se combinan en la aplicación de tres esquemas de tratamiento, todos ellos relacionados con los mecanismos de defensa antioxidante del organismo humano, que se describen a continuación.

### **- SUPLEMENTO DIETETICO**

Administración por vía oral de hasta 3 tabletas VIMANG diarias (1 tableta cada 8 horas) para alcanzar una dosis diaria de 900 mg de ingrediente activo. Puede considerarse la administración concomitante de suplementos proteicos y/o vitamínicos con VIMANG. Se han observado mejorías notables (apetito, memoria, capacidad respiratoria) en personas presuntamente sanas que han consumido VIMANG como suplemento dietético en los estudios etnomédicos y clínicos.

### **- SUPLEMENTO ANTI -ENVEJECIMIENTO**

La elevada capacidad antioxidante de VIMANG lo convierte en un producto de elección para disminuir la velocidad de procesos degenerativos asociados con el envejecimiento. La velocidad de envejecimiento está relacionada con las alteraciones del metabolismo, lo cual se correlaciona con la producción de especies reactivas, por lo que la disminución de

los efectos tóxicos de estas especies puede representar un paso determinante en la longevidad de la persona. VIMANG, como suplemento anti-envejecimiento, tiene el siguiente esquema de administración:

- ✍ Administración por vía oral de hasta 6 tabletas VIMANG diarias (1 a 2 tabletas cada 8 horas) para alcanzar una dosis diaria máxima de 1 800 mg de ingrediente activo.
- ✍ Aplicación de la Crema VIMANG sobre la piel (cutis, senos, zonas de la piel con celulitis, etc.) con una frotación suave que garantice su mejor distribución y penetrabilidad 2 a 3 veces al día. El empleo de esta formulación tópica se recomienda para su aplicación en zonas de la piel previamente afectadas por procesos traumáticos (quemaduras o heridas) o una prolongada exposición a los rayos solares. La Crema VIMANG ha mostrado también su efecto beneficioso en la rehabilitación del cutis y el tratamiento del acné juvenil en los estudios clínicos.

#### **- MEJORIA DE LA CALIDAD DE VIDA**

VIMANG se emplea con muy buenos efectos en la calidad de vida de personas con enfermedades crónicas, con largos períodos de hospitalización o muy limitados en sus funciones vitales o con signos apreciables de deterioro físico. En estas personas se requiere el uso intensivo de VIMANG en un período inicial, tanto por vía oral como tópica, que permita al organismo asimilar los componentes del ingrediente activo de las formulaciones. Este esquema de tratamiento consiste en lo siguiente:

- ✍ Administración por vía oral de hasta 12 tabletas VIMANG diarias (1 a 3 tabletas cada 6 horas) para alcanzar una dosis diaria máxima de 3 600 mg de ingrediente activo, dosis que se puede disminuir después de una recuperación inicial, que generalmente se observa después de 15-30 días.
- ✍ Aplicación de la Crema VIMANG sobre el abdomen, la espalda y las extremidades no menos de 3 veces durante el día, hasta que se aprecien signos evidentes de mejoría.

Los efectos logrados en personas cuyo estado general estaba bastante deteriorado indicaron que, en ese orden, se atenuó de forma significativa el dolor (efecto analgésico), la inflamación (efecto anti-inflamatorio) y el estado general de la persona comienza a recuperarse después de 15-30 días de tratamiento, en dependencia del grado inicial de deterioro. El efecto de la Crema VIMANG en ulceraciones de la piel se observa por medio de un cambio inicial de la coloración y el crecimiento gradual desde las capas internas hacia las externas de la piel. En personas con estados leves de estrés físico los períodos

de recuperación pueden ser menores.

***VIMANG es efectivo como suplemento nutracéutico y cosmecéutico para retardar procesos de envejecimiento, fortalecer los mecanismos antioxidantes del organismo y mejorar los índices de calidad de vida en pacientes con enfermedades crónicas***

### 13. BIBLIOGRAFIA

1. S. Reanaud, M De Lorgeril "Wine, alcohol, platelets, and the french paradox for coronary heart disease". *Lancet* 339:1523 (1992).
2. H.S. Demrow, P.R. Slane, J.D. Folts "Administration of wine and grape juice inhibits *in vivo* platelet activity and thrombosis in stenosed canine coronary arteries", *Circulation* 91:1182 (1994).
3. S.V. Jovanovic, S. Steenken, M. Tosic, B. Marjanovic, M.G. Simic, "Flavonoids as antioxidants". *J. Am. Chem. Soc.* 116:4846 (1994).
4. E.N. Frankel, J. Kanner, J.B. German, E. Parks, J.E. Kinsella, "Inhibition of oxidation of human low density lipoproteins by phenolic substances in red wine", *Lancet* 341: 454 (1993).
5. B. Fuhrman, A. Lavi, M. Aviram, "Consumption of red wine and meals reduces the susceptibility of human plasma and LDL to lipid peroxidation" *Am. J. Clin. Nutr.* 61:549 (1995)
6. R.G. Cutler, "Antioxidants and aging" *Am. J. Clin. Nutr.* 53: 373S(1991)
7. H.C. Pitot, Y.P. Dragan, "Facts and theories concerning the mechanisms of carcinogenesis" *FASEB J.* 5:2280 (1996).
8. J.P. Kehrer, "Free radicals as mediators of tissue injury and disease", *Crit. Rev. Toxicol.* 23:21 (1993).
9. B. Halliwell "Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans". *Free Rad. Res.* 25:57 (1996).
10. G.L. Michael *et al* "Flavonoid intake and long-term risk of coronary hearth disease and cancer in the seven countries study" *Arch. Intern. Med.*155:381 (1995).
11. M.L. Burr *et al* "Antioxidants and cancer" *J. Human Nutr. Dietet.* 7:409 (1994).
12. N.J. Miller *et al* "Serum total antioxidant activity after myocardial infarction" *Ann. Clin. Biochem.* 34:85 (1997).
13. S.F. O'Brien *et al* "Lipids, lypoproteins, antioxidants and glomerular and tubular dysfunction in type I diabetes" *Diabetes Res. Clin. Pract.* 32:81 (1996).
14. M. Heliovarra *et al* "Serum antioxidants and risk of rheumatoid arthritis" *Ann. Rheum. Dis.*53:51 (1994).
15. R.K. Sharma, A. Agarwal "Role of ROS in male infertility" *Urology* 48:835 (1996).
16. M. Ebadi *et al* "Oxidative stress and antioxidant therapy in Parkinson's disease" *Prog. Neurobiol.* 48:1 (1996).
17. B.C. Portal *et al* "Altered antioxidant status and increased lipid peroxidation in children with cystic fibrosis" *Am. J. Clin. Nutr.* 61:843 (1995).
18. R.C. Cutter, H. Rodríguez (Eds) "Critical reviews of oxidative stress and aging" World Scientific, London, 2002. Vols I & II, 1 523 pp.
19. M. Sayre, A. Smith, G. Perry "Chemistry and Biochemistry of oxidative stress in neurodegenerative disease" *Curr. Med. Chem.* 8:721 (2001)

20. J.B. Schulz, J. Lindenau, J. Seyfried, J. Dichgans "Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration" *Eur. J. Biochem.* 267:4904 (2000)
21. P. Domenico, C.M. Clark, F. Liun, V.Y. Lee, J.Q. Trojanowski "Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment. A possible predictor of Alzheimer disease" *Arch. Neurobiol.* 59:972 (2002)
22. J.A. Klein, C.M. Longo, M.P. Rossman, L. Seburn, R.E. Hurd, W.N. Frankel, R.T. Bronson, S.L. Ackerman "The harlequin mouse mutation downregulates apoptosis-inducing factor" *Nature* Vol. 419, September 26 (2002)
23. A. A. Boldyrev "Discrimination between apoptosis and necrosis of neurons under oxidative stress" *Biokhimiya* 65:981 (2000)
24. I. Rahman "The Role of Oxidants and Antioxidants in the Regulation of Chronic Diseases" *Proc. 2<sup>nd</sup> Intl. Meet. "Free Radicals in Health and Disease"* Istanbul, Turkey, May 8-12, 2002.
25. Y. Morel, R. Barouki "Repression of gene expression by oxidative stress" *Biochem. J.* 42:48 (1999)
26. K.F. Gey "Free Radicals in the Environment, Medicine and Toxicology" (Eds. B. Cody, E. Middleton & J.B. Harborne) A.R. Liss, New York, 1994. p. 15-24.
27. B. Levin "Arthritis reimaged as oxidative stress" *Health & Nutr. Breakthrough* 2:130 (1998)
28. F.F. Pasqualotte, R.K. Sharma, A. Agarwal, D.R. Nelson, A.J. Thomas, J.M. Potts "Seminal oxidative stress in chronic prostatitis patients" *Urology* 55:881 (2000)
29. D. Manzella, M. Barbieri, E. Ragno, G. Paolisso "Chronic administration of pharmacological doses of vitamin E improves the cardiac autonomic nervous system in patients with type 2 diabetes" *Am. J. Clin. Nutr.* 73:1052 (2001)
30. M. Vertugno, A. Maino, G. Cardia, G.M. Quarante, L. Cardia "A randomised, double masked, clinical trial of a high dose of vitamin A and vitamin E supplementation after photorefractive keratectomy" *Br. J. Ophthalmol.* 85:573 (2001)
31. A.J. Núñez Sellés "Antioxidants for Human Health: Myth or Reality?" *Proc. Intl. Symp. "Dietary Phytochemicals and Human Health"* Salamanca (España), 18-20 Abril, 2002, p. 70.
32. A.J. Núñez Sellés *et al* "Analytical chemical characterization of *Mangifera indica* L extract." *Memorias III Con. Int. Soc. Cub. Quim*, Habana, Dic. 1998, p.111.
33. A.J. Núñez Sellés *et al* "Chemical characterization of the apolar fraction obtained from *Mangifera indica* L by GC/MS" *Memorias III Con. Int. Soc. Cub. Quim*, Habana, Dic. 1998, p.271.
34. J. Lora García *et al* "Determination of the fatty acid content in *Mangifera indica* L extract" *Memorias III Con. Int. Soc. Cub. Quim*, Habana, Dic. 1998, p.272.
35. A.J. Núñez Sellés, H.T. Vélez Castro, J. Agüero Agüero, J. González González, F. Naddeo, F. De Simone, L. Rastrelli. "Isolation and quantitative analysis of phenolic constituents, free sugars, and polyols from mango (*Mangifera indica* L.) stem bark aqueous decoction used in Cuba as nutritional supplement" *J. Agric. Food Chem.* 50:762 (2002)

36. Y.N. Sahim et al, " Superoxide dismutase, catalase and glutathion peroxidase activities in human colorectal carcinoma tissue", *Proc. 12 IFCC Europ. Congr. Clin. Chem*, Basle, Switzerland, 1997.
37. J.T. Salonen et al, "Risk of cancer in relation to serum concentrations of selenium and vitamins A and E. Matched case control analysis of prospective data", *Brit. Med. J.* 290:417. (1995).
38. M.A. Beck "Nutritional-induced oxidative stress. Effect on viral disease" *Am. J. Clin. Nutr.* 72:1082 (2000)
39. C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney. "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings" *Adv. Drug Deliv. Rev.* 23: 3 (1997)
40. M.F. Hsu, S.L. Raung, L.T. Tsao, C.N. Lin , J.P. Wang "Examination of the inhibitory effect of norathyriol in formylmethionyl-leucyl-phenylalanine induced respiratory burst in rat neutrophils" *Free Radic. Biol. Med.* 23:1035 (1997).
41. S. Guha, S. Ghosal, U. Chattopadhyay, " Antitumor, immunomodulatory and anti-HIV effect of mangiferin, a naturally occurring glucosylxanthone" *Chemother. Basel* 42:443 (1996).
42. M. Born *et al* "Electrochemical behavior and antioxidant activity of some natural polyphenols", *Helv. Chim. Acta* 79:1147 (1996).
43. C.A. Rice-Evans, N.J. Miller, G. Paganda, "Structure-antioxidant activity relationship of flavonoids and phenolic acids." *Free Rad. Biol. Med.* 20:933 (1996).
44. D. Bagchi, A. Garg, R.L. Khron, M. Bachi, M.X. Tran, S.J. Stohs "Oxygen free radical scavenging abilities of Vitamin C and E and grape seed proanthocyanidin extract *in vitro*." *Res.Comm. Mol. Pathol. Pharmacol.* 95: 179. (1997).
45. Z.Y. Chen, P.T. Chan, K.Y. Ho, K.P. Fung, J. Wang, "Antioxidant activity of natural flavonoids is governed by number and location of their aromatic hydroxyl groups." *Chem. Phys. Lipids* 79: 157 (1996).
46. G. Martínez Sánchez, R. Delgado Hernández, G. Pérez Davidson, G. Garrido Garrido, A.J. Núñez Sellés and O.S. León Fernández. "Evaluation of the *in vitro* antioxidant activity of *Mangifera indica* L. Extract (Vimang)" *Phytother. Res.* 14:424 (2000)
47. G. Martínez Sánchez, A. Giuliani, O.S. León Fernández, G. Pérez Davidson, A.J. Núñez Sellés. "Effect of *Mangifera indica* L. extract (Vimang) on protein and hepatic microsome peroxidation" *Phytother. Res.* 15:581 (2001)
48. G. Martínez Sánchez, E. Candelario Jalil, A. Giuliani, O.S. León Fernández, S. Ram, R. Delgado Hernández, A.J. Núñez Sellés. "*Mangifera indica* L. extract (Vimang) reduces ischaemia-induced neuronal loss and oxidative damage in Gerbil brain" *Free Rad. Res.* 32:1 (2000)
49. S. Loy, R. Simón, R. Delgado "Vimang: Un potencial protector de la peroxidación lipídica en lipoproteínas de baja densidad" *Rev Cubana Invest Biomed* 21:167 (2002).

50. G. Martínez Sánchez, L. Re, A. Giuliani, A.J. Núñez Sellés, G. Pérez Davidson and O.S. León Fernández "Protective effects of *Mangifera indica* L. extract, mangiferin, and selected antioxidants against TPA-induced biomolecules oxidation and peritoneal macrophage activation in mice" *Pharmacol. Res.* 42: 565 (2000)
51. N. Salah, N.J. Miller, G. Paganga, L. Tijburg, G.P. Bolwell, C. Rice-Evans, "Polyphenolic flavonoids as scavengers of aqueous phase radicals and as chain-breaking antioxidants", *Arch. Biochem. Biophys.* 322:339. (1995).
52. A. Le Grand "Anti-infectious phytotherapy of the tree-savannah Senegal (Western Africa). III Review of the phytochemical substances and antimicrobial activity of 43 species" *J. Ethnopharmacol.* 25: 315 (1989).
53. D.N. Muanza, B.W. Kim, K.L. Euler, L. Williams "Antibacterial and anti-fungal activities of nine medicinal plants from Zaire" *Internet J. Pharmacology* 32:337 (1994).
54. F.G. Coe, J. Anderson "Screening of medicinal plants used by the garifuna of eastern Nicaragua for bioactive compounds". *J. Ethnopharmacol.* 53:29 (1996).
55. S.C. Chhabra R.L.A. Mahunnah. E.N. Mshhiu "Plants used in traditional medicine in Eastern Tanzania I. Pteridophytes and Angiosperms (*Acanthaceae* to *Canellaceae*)" *J. Ethnopharmacol.* 21:253 (1987).
56. V. Darias, L. Bravo, R. Rabana, C. Sánchez Mateo, R.M. González Luis, A.M. Hernández Pérez "New contribution to the ethnopharmacological study of the Canary Island", *J. Ethnopharmacol.* 25:77 (1989).
57. Y.N. Singh "Traditional medicine in Fiji: Some herbal folk cures used by Fiji indians" *J. Ethnopharmacol.* 15:57 (1986).
58. S.O. Awe, O.A. Olajide, O.O. Oladidrn, J.M. Makinde "Antiplasmodial and antipyretic screening of *Mangifera indica* extract" *Phytother. Res.* 12:437 (1998).
59. J.M. Kyriakis. J. Avruch "Protein kinase cascades activated by stress and inflammatory cytokines" *Bioassays* 18:567 (1996).
60. S. Cuzzocrea, D.P. Riley, P.A. Caputi, D. Salvemini "Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischaemia/reperfusion injury" *Pharmacol Rev* 53:135 (2001).
61. M.Karin, B. Neriah "Phosphorilation meets ubiquitination: the control of NF- $\kappa$ B activity" *Annu Rev Immunol* 18:621(2000).
62. Q. Li, M.I. Verma "NF- $\kappa$ B regulation in the immune system" *Nature Rev* 2:725 (2002.)
63. G. Garrido, D. González, C. Delporte, N. Backhouse, G. Quintero, A.J. Núñez Sellés, M.A. Morales. "Analgesic and anti-inflammatory effects of *Mangifera indica* L. extract (Vimang)" *Phytother. Res.* 15:18 (2001)

64. J. Rodríguez, G. Garrido, N. Merino, G. Quintero, R. Delgado 'Estudio del efecto del extracto acuoso de *Mangifera indica* L. (VIMANG) y de la glucosilxantona aislada (mangiferina) en un modelo experimental de artritis inducida por zymosan" Informe Técnico, CQF/01-037-07, 2002. 18 pp.
65. R. Delgado, G. Garrido, D. González, B. Herrera, A. Beltrán, Y. Lemus, J. Rodríguez, G. Quintero, L. Lodeiro, D. Tamayo, M. Sironi, N. Ledón, C. Romay, D. García, A.J. Núñez Sellés. "Mangifera indica L. extract (Vimang) as a natural antioxidant with antinociceptive and anti-inflammatory properties" *Minerva Medica* 92:98 (2001)
66. A. Beltrán, N. Ledón, C. Romay, M. Sironi, G. Quintero, R. Delgado "Extracto acuoso de *Mangifera indica* L (Vimang) y mangiferina inhiben la expresión de ICAM-1 en células endoteliales estimuladas con citocinas pro-inflamatorias" *Rev CENIC Ciencias Biológicas*, (2002) (Enviada)
67. G. Garrido, D. González, Y. Lemus, D. García, L. Lodeiro, G. Quintero, C. Delporte, R. Delgado, A.J. Núñez Sellés 'In vivo and in vitro anti-inflammatory activity of *Mangifera indica* L extract (VIMANG)" *Drug Dev. Res.* (2002) Enviada.
68. R. Delgado, D. González, G. Garrido, G. Quintero. "Efecto inhibitorio del VIMANG sobre TNF $\gamma$  en un modelo de choque endotóxico" Informe Técnico CQF 99.030.001, CITMA Proyecto 00403030, Centro de Química Farmacéutica, Enero 1999, p. 5.
69. Y. Lemus, G. Garrido, G. Quintero, R. Delgado, A.J. Núñez Sellés "Efecto inhibitorio del VIMANG sobre la producción de óxido nítrico en un modelo de choque endotóxico" Informe Técnico CQF 00.011.008, Proyecto MINSAP 00812730, Julio 2001, p. 9.
70. R. Delgado *et al* "Mitogenic effect of QF-808 on lymphoid populations": Technical Report CQF.99.030.001, CITMA Project 00403030, Center of Pharmaceutical Chemistry. January 1999, p. 10.
71. G. Baiaer Bitterlich, D. Funchs, H. Wachter "Chronic immune stimulation, oxidative stress and apoptosis in HIV infection" *Biochem. Pharmacol* 53:755 (1997).
72. D. García, R. Delgado, F.M. Ubeira, J. Leiro "Modulation of rat macrophage function by the *Mangifera indica* L. extract Vimang and mangiferin" *Internat. Immunopharmacol.* 2:797-799. M. Mietus-Snyder. A. Frieri. C.K. Glass, R.E. Pitas "Regulation of scavenger receptor expression in smooth muscle cells by protein kinase C: A role for oxidative stress" *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 17:969 (1997).
73. D. García, J. Leiro, R. Delgado, M.L. SanMartín, F.M. Ubeira "Modulation by *Mangifera indica* L. extract and by mangiferine of mouse humoral response" *Phytother. Res.* (Aceptada 2003)
74. D. García, M. Escalante, R. Delgado, F.M. Ubeira, J. Leiro "Antihelminthic and anti-allergic activities of *Mangifera indica* L. stem bark components Vimang and mangiferin in experimental *Trichinella spiralis* infections in mice" *Phytother. Res.* (Aceptada 2003)

75. S.E: Bustamante, G. Garrido, J.I. Martínez, A.J, Nuñez Sellés and M. Morales Segura "Vascular, cardiac and intestinal effects of *Mangifera indica* L extract (QF-808)" *Memorias I Cong Intl Soc. Cub. Farmacol.* Habana, Oct. 1998, p.46.
76. K. Kambu, L. Tona, S. Kaba, K. Cimanga, N. Mukala "Antispasmodic activity of the extracts proceeding from plant antidiarrheic traditional preparations used in Kinshasa, Zaire" *Ann. Pharm Fr.* 48:200 (1990).
77. L Cancino-Badias, A. Leyva-González, G.Garrido-Garrido, M. Cossio-Ayala, E. Prieto-González "Vimang: Los efectos antígenotóxico y modulador de las enzimas glutatión peroxidasa y glutatión S-transferasa" *Rev Cub Invest Bioméd* 20:48 ( 2001)
78. R. Gámez, R. Mas, M.L. Arruzazabala, M. Noa "Estudios de Toxicidad por Dosis Unicas del VIMANG en roedores: Ratas Sprague Dawley y Ratones OF-1" Informe Técnico, Centro de Productos Naturales, La Habana, 2001. 134 pp.
79. R. Gámez, R. Más, M. Noa, R. Menéndez, E. Arango, J. González, N. Mendoza, H. García, Y. Rodríguez, E. Goicoechea, S. Mendoza, R. González "Estudio de la Toxicidad Subcrónica Oral (90 días) del VIMANG en Ratas Sprague Dawley" Informe Técnico, Centro de Productos Naturales, 2002. 40 pp.
80. G. Garrido, L. Cancino, G. Quintero, X. Alvarez, A.J. Núñez Sellés "QF-808: Ames and Micronuclei Assays in mouse bone marrow". *Memorias X Congr. Latinoam. Toxicol.* Habana, Nov. 1998. p.161.
81. M.D. Rodríguez, F. Leal, J. González, H. García, E. Goicoechea, S. Guerrero, S. Mendoza, R. González "Estudio teratogénico del extracto de la corteza de *Mangifera indica* L. (Vimang)" Informe Técnico, Centro de Productos Naturales, 2002. 25 pp.
82. G. Garrido et al "Study of dermal, ophthalmic, rectal and vaginal irritability caused by *Mangifera indica* L extract (QF-808). *Memorias X Congr. Latinoam. Toxicol.* Habana, Nov. 1998. p.120.
83. R. Gámez, R. Más, L. Fernández, J.C. Fernández, E. Arango, R. González, S. Mendoza "Estudio de los efectos de VIMANG sobre el Sistema Nervioso Central de ratones OF-1" Informe Técnico, Centro de Productos Naturales, 2001. 24 pp.
84. Napralert (Natural Product Data Base) University of Illinois, USA, 2002.
85. M. Guevara García, A. Riaño Montalvo, A. Alvarez León, G. Garrido Garrido, E. Paéz Betancourt, R. Delgado Hernández '*Mangifera indica* L. Uso etnomédico en Cuba" *Rev. Cub. Farmacia* 36:166 (2002)
86. D. Tamayo, E. Mari, M. Guevara, G. Garrido, R. Delgado, R. Marchioli and A.J. Núñez Sellés "Vimang as natural antioxidant supplementation in patients with malignant tumors". *Minerva Medica* 92:95 (2001)

87. A. Díaz de la Rocha, L. Rodríguez Lara, J.A. Santano, López, A. Bravo Hernández, J.L. Iglesias Dios. D. Tamayo Benítez, S. González Laime, M. Guevara García, A.J. Núñez Sellés "Efecto de la crema antioxidante Vimang en el envejecimiento cutáneo". Informe Técnico, HCQ "Salvador Allende", 2000. 84 pp.
88. R. Cruz, M. Guevara García, G. Garrido Garrido, A.J. Núñez Sellés "Estudio de extensión de la crema antioxidante Vimang en Atención Primaria de Salud". Informe Técnico, Policlínico "Elpidio Berovides", Diciembre 2000. 14 pp.
89. L. Gil del Valle, G. Martínez Sánchez, I. González Blanco, A. Tarinas Reyes, M. Robaina García, A. Alvarez garcía, R. Molina Castro, C. Luzardo Suárez, R. Cancio, L. Pérez, T. Serrano, O. Calderón, L. Lewis Luján, L. Ledesma Rivero, I. S Assanga Bernard, I. García García, Y. Fernández Llauger, L.H. González Padrón, O.S. León Fernández, A.J. Núñez Sellés, J. Pérez Avila "Efecto de la suplementación con VIMANG? sobre indicadores del estrés oxidativo y la progresión de la enfermedad en pacientes VIH/SIDA" Informe Técnico, Sanatorio SIDA, Santiago de Las Vegas, 2002. 288 pp.
90. L. Gil, G. Martínez, I. González, A. Tarinas, A. Alvarez, R. Molina, M. Robaina, R. Tápanes, J. Pérez, M. Guevara, A.J. Núñez, O.S. León "Effects of VIMANG on oxidative stress and marker of disease progression in HIV/AIDS patients" *Free Rad. Res* 36:107 (2002)