

Efectividad del Vimang® en pacientes con lesión hepática a causa del virus del dengue

Effectiveness of the Vimang® in patients with liver damage due to dengue virus

Dr. Sergio del Valle Díaz^{1*}

Dra. Marjoris Piñera Martínez¹

Dr. Frank Alexis Betancourt Hechavarría¹

Al. Sergio del Valle Piñera²

Al. Fernando del Valle Piñera²

¹Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico “Saturnino Lora Torres”, Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

²Facultad de Medicina No. 1, Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: s.valle@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: En la evolución de la infección por el virus de dengue es frecuente la aparición de la lesión hepática, lo cual se asocia con el estrés oxidativo.

Objetivo: Demostrar la efectividad del concentrado de Vimang® en pacientes con diagnóstico de lesión hepática por virus del dengue.

Métodos: Se efectuó un ensayo clínico en fase III, abierto y aleatorizado, en la consulta de Hepatología del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico “Saturnino Lora Torres” de Santiago de Cuba, desde junio del 2014 hasta igual mes del 2017, consistente en la aplicación del concentrado de Vimang® en 39 pacientes con hepatitis reactiva por dengue, que conformaron el grupo de estudio, para luego comparar los resultados con los del grupo de control, integrado por igual número de pacientes con la afección, en

quienes solo se aplicaron las medidas higiénico-dietéticas habituales.

Resultados: En la serie se obtuvo un descenso importante de los valores medios de las pruebas para evaluar la función hepática en ambos grupos de trabajo, pero fueron más significativos en los pacientes que recibieron Vimang®. Del mismo modo, a los 9 meses se apreció una mejoría en 89,0 % de los casos en cuanto a la disminución de los síntomas, frente a tan solo 69,2 % de los controles. La hepatomegalia, como signo físico más importante, desapareció en el total de los casos al año de seguimiento clínico; sin embargo, se mantuvo en 7,2 % del grupo de control.

Conclusiones: Pudo demostrarse que el Vimang® influye de manera importante en el control de los síntomas y en la mejoría humoral de los pacientes que presentan lesión hepática ocasionada por el dengue.

Palabras clave: Vimang®; hepatitis reactiva; estrés oxidativo; virus del dengue.

ABSTRACT

Introduction: The emergence of the liver damage is frequent in the clinical course of the infection due to the dengue virus, which is associated to the oxidative stress.

Objective: To demonstrate the effectiveness of the Vimang® concentrate in patients with diagnosis of liver damage due to dengue virus.

Methods: A clinical open and randomized assay in phase III was carried out, in the Hepatology department of "Saturnino Lora Torres" Teaching Provincial Clinical Surgical Hospital in Santiago de Cuba, from June, 2014 to the same month in 2017, consistent in the use of Vimang® concentrate in 39 patients with reactive hepatitis due to dengue fever, who formed the study group, and then the results were compared with those of the control group, integrated by equally number of patients with the affection, in whom the habitual hygienic-dietary measures were applied.

Results: In the series an important decrease of the mean values of the tests was obtained to evaluate the hepatic function in both groups, but they were more significant in the patients who received Vimang®. In the same way, an improvement was appreciated after 9 months in 89.0 % of the cases as for the decrease of the symptoms, compared to a 69.2 % of the controls. Hepatomegaly, as the most important physical

sign, disappeared in the total of the cases after a year of clinical follow-up; however, it remained in 7.2 % of the control group.

Conclusions: It could be demonstrated that Vimang® influences in a significant way in the control of the symptoms and in the humoral improvement of the patients who present liver damage caused by dengue fever.

Key words: Vimang®; reactive hepatitis; oxidative stress; dengue virus.

Recibido: 09/04/2018

Aprobado: 10/07/2018

Introducción

De la gran variedad de procesos mórbidos que afecta al hígado, las hepatitis reactivas resultan un reto en cuanto al diagnóstico diferencial y la atención a los pacientes en los que el proceso sistémico condicionante aún no ha sido controlado.^(1,2)

El dengue, la arbovirosis más frecuente en humanos, es causante de un amplio espectro clínico que incluye una enfermedad leve a moderada, o dengue sin signos de alarma, hasta el dengue grave, y ha sido asociado a la lesión de múltiples órganos y sistemas, como la del hígado,^(3,4,5,6) en el cual ha presentado cuadros clínicos atípicos, que van desde formas graves, como la hepatitis aguda fulminante, hasta formas reactivas, con transaminemia leve a moderada, definidas como hepatitis reactivas por dengue; un problema cada vez más frecuente en la medicina clínica hepatológica.

La evolución clínica de la hepatitis reactiva por dengue está determinada por el estado previo del hígado, el estado inmunitario, el estrés oxidativo o las características del huésped, como el serotipo, que influye en la gravedad de la enfermedad.^(7,8,9,10) Por ello, en el tratamiento es necesario, en muchos casos, desarrollar medidas que permitan corregir el estado inmunitario o el estrés oxidativo, y para lograr este objetivo se plantean medidas farmacológicas y otras cada vez más aplicables, como las de medicina natural y tradicional, basadas en el empleo de fitofármacos.^(11,12,13,14)

Las plantas contienen numerosas sustancias no nutritivas con actividad biológica, lo que ha sido motivo de atención por sus diferentes efectos; de ahí que hayan sido empleadas por el hombre desde sus orígenes hasta la actualidad.

Con referencia a lo anterior, el Vimang® es un producto desarrollado por el Centro de Química Farmacéutica de La Habana, obtenido de la corteza de ciertas variedades de mango; contiene una mezcla de polifenoles (40-70 %), como flavonoides, mangiferina, terpenoides, esteroides, ácidos grasos y cerca de 70 microelementos, cuya principal propiedad es su elevado poder antioxidante, lo que permite, en concentraciones extremadamente bajas, captar y eliminar del organismo algunas especies de radicales libres que actúan de forma perjudicial en enfermedades crónicas o que aceleran procesos de degradación de los tejidos.

El Vimang® ha sido utilizado por diferentes vías y no se ha demostrado actividad mutagénica o potencial genotóxico algunos, tampoco induce a daños en la molécula de ADN.^(15,16) En Cuba se ha empleado en personas con enfermedades asociadas a estrés oxidativo y se ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos realizados en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana/sida, así como en el envejecimiento.

Sobre la base de los argumentos anteriores, y ante la necesidad de buscar nuevas opciones terapéuticas útiles y de fácil aplicabilidad en la medicina clínica, se consideró factible la realización de un estudio donde se pudieran aprovechar las bondades del mencionado producto natural, pues su poder antioxidante es necesario en pacientes que padezcan este tipo de lesión hepática, limitante de la calidad de vida.

Métodos

Se efectuó un ensayo clínico en fase III, unicéntrico, abierto, aleatorizado, en pacientes con diagnóstico confirmado de dengue, egresados de los servicios para la atención a estos casos, quienes presentaron el cuadro clínico de hepatitis reactiva y fueron remitidos a la consulta verticalizada de Hepatología del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, con el fin de evaluar la acción terapéutica del Vimang® en infusión. Para ello se tomaron aquellos pacientes de

ambos sexos, en las edades de 18 a 60 años, con seguimiento clínico durante un año, aunque el periodo de observación y recolección abarcó desde junio del 2014 hasta igual mes del 2017.

Se empleó un medicamento registrado, pero en una aplicación no reconocida, lo que llevó a formar un grupo de control y aleatorización, sin cegamiento, por tratarse de un producto de acceso liberado.

Por otra parte, se consideraron el criterio diagnóstico de hepatitis reactiva, la ausencia de marcadores positivos para virus de hepatitis A, B o C, dada por la determinación de IgM, antígeno de superficie o anticuerpo C, respectivamente, con valores negativos; la ausencia de alcoholismo y otro tipo de lesión hepática, como esteatosis, descartada por ecografía; la toxicidad por drogas; la autoinmunidad, entre otros que presentaron elevación de transaminasas hasta 5 veces por encima de su valor normal respecto a los valores de referencia (49 mm/L) del Laboratorio de la institución hospitalaria y el IgM positivo para dengue, según la confirmación del Laboratorio Provincial de referencia.

En el grupo de estudio se utilizó la forma concentrada de Vimang® por vía oral en la dosis indicada por el fabricante de 2 cucharadas tres veces al día durante 3 meses. Fueron recogidos los frascos vacíos, que poseen la marca del laboratorio de producción y un sello de la farmacia de la cual fue expedido. La efectividad se midió durante un año en cada consulta mensual, por medio del interrogatorio y el examen físico, en busca de los síntomas iniciales, así como del análisis de la bioquímica (determinación de transaminasas, proteínas totales y fraccionadas, gammaglutamil transpeptidasa y bilirrubina) y de pruebas imagenológicas. Se indagó en cada consulta acerca de posibles efectos adversos.

Al grupo de control se le realizó igual seguimiento, con la diferencia de que estos no llevaban el tratamiento con Vimang®, sino las medidas de reposo, dieta adecuada y vitaminoterapia, prescritos ante toda enfermedad hepática de este tipo. Estas medidas también le fueron indicadas al grupo tratado con el producto natural.

Resultados

Al analizar las variables demográficas, se apreció que el mayor porcentaje de pacientes con hepatitis reactivas por dengue se encontraban en las edades entre 35 y 60 años (57,7 %), con predominio en ambos grupos. Para el grupo de estudio la edad promedio fue de 37,58 años y para el de control de 37,31, sin diferencias, lo que demuestra la homogeneidad de las muestras (tabla 1).

Tabla 1. Pacientes con hepatitis reactiva por dengue según edad y sexo

Edad (años)	Grupo de tratamiento		Grupo de control		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Menos de 35	13	16,6	15	19,2	26	33,3
De 35 a 60	24	30,7	21	26,9	45	57,7
Más 60	2	2,6	3	3,8	5	6,4
Total	39	50,0	39	50,0	78	100,0
Edad promedio	37,58		37,31		37,44	

En la tabla 2 se expone la evolución en ambos grupos en sus distintos niveles y desde los tres meses de observación hasta el año. A los 3 meses de evolución ya 41,0 % de los que recibieron Vimang® habían logrado una evolución total de sus síntomas frente a 17,9 % que solo recibieron tratamiento higiénico-dietético. Luego, a los 9 meses de observación quedaban aún 8 pacientes sin mejoría de sus síntomas en el grupo de control y solo uno del grupo tratado con el producto natural. Concluido el seguimiento al año, en los 39 integrantes del grupo de estudio habían desaparecido totalmente todos los síntomas, pero todavía 5 de los controles eran aquejados por algunas molestias intermitentes o leves.

Tabla 2. Evolución comparativa de los síntomas entre los pacientes con hepatitis reactiva por dengue de ambos grupos

Evolución de síntomas	Grupo de tratamiento						Total
	Evolución total		Evolución parcial		Sin evolución		
	No.	%	No.	%	No.	%	
A los 3 meses	16	41,0	14	35,9	9	23,0	39
A los 6 meses	27	69,2	8	20,5	4	10,2	39
A los 9 meses	32	82,0	6	15,4	1	2,5	39
1 año	39	100,0					39
Evolución de síntomas	Grupo de control						Total
	Evolución total		Evolución parcial		Sin evolución		
	No.	%	No.	%	No.	%	
A los 3 meses	7	17,9	9	23,0	21	53,8	39
A los 6 meses	16	41,0	10	25,6	13	33,3	39
A los 9 meses	27	69,2	4	10,2	8	20,5	39
1 año	34	87,2	5	12,8			39

La hepatomegalia fue el signo físico más importante encontrado en los pacientes, tanto a través del examen físico como del ecográfico; no obstante, con el tratamiento antioxidante el número de afectados que presentó evolución total satisfactoria fue mayor (con 14 casos, para 82,3 %) que en el grupo de control (6, para 42,8 %). Algunos pacientes no mostraron modificación en el aumento de tamaño del hígado: 4 en el grupo que solo recibió medidas higiénico-dietéticas frente a solo 1 de los que consumieron Vimang®. Al año de seguimiento, en los 17 pacientes tratados con el producto natural había sido eliminada la hepatomegalia, pero en uno de los controles persistía dicho signo clínico, el cual resultó tener una infiltración evolutiva de grasa (tabla 3).

Tabla 3. Evolución comparativa de la hepatomegalia entre los pacientes con hepatitis reactiva por dengue en ambos grupos

Evolución de síntomas	Grupo de tratamiento						Total
	Evolución total		Evolución parcial		Sin evolución		
	No.	%	No.	%	No.	%	
A los 3 meses	8	47,0	7	41,1	2	11,7	17
A los 6 meses	11	64,7	4	23,5	2	11,7	17
A los 9 meses	14	82,3	2	11,7	1	5,8	17
1 año	17	100,0					17
Evolución de síntomas	Grupo de control						Total
	Evolución total		Evolución parcial		Sin evolución		
	No.	%	No.	%	No.	%	
A los 3 meses	2	14,3	5	35,7	7	50,0	14
A los 6 meses	3	21,4	7	50,0	4	28,5	14
A los 9 meses	6	42,8	4	28,5	4	28,5	14
1 año	13	92,8	1	7,2			14

Al inicio del seguimiento, en todos los pacientes existía una elevación de los valores medios de transaminasas glutámico-pirúvica (TGP) y glutámico-oxalacética (TGO); sin embargo, estas últimas fueron mayores (79,2 para el grupo de tratamiento y 80,1 en el de control) respecto a las glutámico-pirúvicas (78,1 en el grupo de tratamiento y 79,3 en el de control). Se produjo una gran disminución hasta alcanzar la normalidad, con 39,1 en la TGO y 41,9 en la TGP, al finalizar el tratamiento con Vimang[®], mientras que en los controles se mantuvo una leve elevación de ambas transaminasas. Los valores medios de gammaglutamil transpeptidasa (GGT), sin embargo, al inicio habían mostrado una elevación leve: 53,4 en los tratados con Vimang[®] respecto a 51,2 en el grupo de control. No se registraron grandes alteraciones en otras pruebas que pueden contribuir a la evaluación de la función hepática, como las fosfatasas alcalinas (FAL) y los niveles de albúmina y globulinas (tabla 4).

Tabla 4. Pacientes con hepatitis reactivas por dengue según valores medios de exámenes complementarios

Evolución	Grupo de tratamiento		Grupo de control	
	Valores medios	Valor medio al final del tratamiento	Valores medios	Valor medio al final de la observación
TGO	79,2	23,3	80,1	41
TGP	78,1	41,9	79,3	54,7
GGT	53,4	32,12	51,2	33,4
FAL	288	245	278,3	234
Albúmina	31,3	33,2	33,1	34,5
Globulina	31,1	30,9	32,3	33,1

La tabla 5 expone la disminución progresiva hasta la normalización de ambos tipos de transaminasas. En la transaminasa glutámico-pirúvica se partió de un valor medio de 78,1 para los pacientes del grupo de estudio y 79,3 para los del grupo de control, que se logró normalizar totalmente con medias respectivas de 41,9 y 54,7. Aunque se pudo apreciar normalización de los valores medios de la TGO en ambos grupos, existieron diferencias entre estos, con 23,3 en aquellos tratados con Vimang® respecto a 41,1 en el grupo de control.

Tabla 5. Evolución comparativa entre los pacientes con hepatitis reactiva por dengue en cuanto a las transaminasas glutámico-pirúvica y glutámico-oxalacética en ambos grupos

	Evolución	Grupo de tratamiento	Grupo de control
		Valores medios	Valores medios
Transaminasa glutámico-pirúvica	Al inicio	78,1 mmol/L	79.3 mmol/L
	A los 3 meses	71.2	77.2
	A los 6 meses	52.3	65.7
	A los 9 meses	42.3	57.1
	1 año	41.9	54.7
Transaminasa glutámico-oxalacética	Al inicio	79.2	80.1
	A los 3 meses	61.2	77.5
	A los 6 meses	43.7	56.1
	A los 9 meses	39.1	49
	1 año	23.3	41.1

Discusión

El análisis de los resultados demostró que esta afección, como casi todas las de origen infeccioso, predominó en jóvenes; sin embargo, en una serie de casos estudiada durante la epidemia de 1997,⁽¹⁾ se notificó la incidencia mayor en edades más tempranas. En esta ocasión el predominio se observó en personas 10 años mayores, quizás en relación con el envejecimiento poblacional progresivo, con cambios en el patrón laboral, pues más personas de edades medias están vinculadas a trabajos por cuenta propia, lo cual condiciona una mayor exposición al vector trasmisor del dengue o a cambios determinados por comorbilidad.

La regularidad del esquema clínico humoral de los pacientes estuvo sobre la base de las características oligosintomáticas de las hepatitis reactivas; así, el predominio de la astenia, la hepatomegalia y la elevación de las transaminasas como hallazgo de laboratorio, fueron los elementos más valiosos y, por tanto, los parámetros para el seguimiento y los puntos de comparación en la serie estudiada. De este modo, fue posible comparar ambos grupos de afectados y se apreció una evolución más precoz en sentido general, tanto en las manifestaciones clínicas como en los resultados de

laboratorio, en aquellos que fueron favorecidos con el suplemento antioxidante en la terapia.

Se debe destacar la función de la peroxidación lipídica ocasionada por el daño hepático a causa de la sepsis, y por la lesión de todo el sistema reticuloendotelial, característico de la lesión del dengue, en el cual es posible la mediación de 8-iso-PGF_{2a} y/u otros mediadores, asociado al estrés oxidativo causado por la producción de RLO y/o a un descenso de los antioxidantes.^(12-14,17) Del mismo modo, se conoce que la actividad antioxidante de la glutatión peroxidasa evita una cadena de reacciones de peroxidación lipídica y, con ello, los efectos tóxicos de los radicales libres.

Al respecto, se ha evidenciado una disminución estadísticamente significativa de esta enzima, lo que se asocia a la infección de diferentes agentes patógenos. Este cambio no ha sido claramente comprendido; sin embargo, experimentos en modelos animales, donde los niveles de esta enzima decrecen tras la inoculación de microorganismos patógenos, sugieren que esta disminución podría corresponder a un consumo de la enzima como parte integral de la respuesta natural a la infección. De forma análoga, cuando se han evaluado pacientes con dengue, estos presentan niveles de glutatión peroxidasa significativamente inferiores a los encontrados en personas sanas. No obstante, cuando se han comparado los casos de dengue entre ellos de acuerdo a la presencia de sus complicaciones, se ha observado que los niveles de esta enzima son mayores cuanto más grave es la enfermedad.^(11,12)

En la casuística una de las características de las hepatomegalias fue su tamaño pequeño a moderado y su carácter inflamatorio agudo. Resulta un signo de lenta evolución, por tratarse de una condición anatómica; no obstante, al igual que se observó en las pruebas de función hepática y con los síntomas, existió un gran beneficio con el tratamiento antioxidante, demostrado con el número de pacientes que tuvieron una evolución total al final del año de seguimiento, el cual fue mayor que en el grupo de control.

Entonces, es posible reconocer los resultados logrados con el suplemento Vimang® como muy favorables, a pesar de no haber podido obtener mediante ninguna medición el estado del estrés oxidativo en los pacientes. Incluso se detectó en un integrante del grupo de control la persistencia de la hepatomegalia y la evolución a la enfermedad hepática por depósito de grasa, a pesar del reposo y otras medidas no farmacológicas

tomadas; hecho que se relaciona directamente con dicho estrés oxidativo, el cual es uno de los factores más importantes en la teoría del doble impacto para el desarrollo de la esteatohepatitis.^(18,19,20)

Consecuentemente, pudiera plantearse que controlar el estrés oxidativo no solo favorece la evolución a la curación de la enfermedad hepática por dengue, sino también previene el desarrollo de otras formas de enfermedad hepática relacionadas con esta condición.

Pudo concluirse que existió una respuesta clínica y humoral favorable en los pacientes tratados con Vimang®, lo cual se asoció a una recuperación más completa y sin episodios adversos demostrables. Por ello, se recomienda extender el estudio en número de casos y tiempo de observación, así como comparar los beneficios del fitofármaco respecto a otras enfermedades en las que existe un estrés oxidativo importante, como la esteatohepatitis y la enfermedad hepática alcohólica.

Referencias bibliográficas

1. Del Valle Díaz S, Piñera Martínez M, Guasch Saent-Félix F. Hepatitis reactiva por virus del dengue hemorrágico. Rev Cubana Med Trop. 2001 [citado 02/07/2017]; 53(1):28-31. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602001000100005
2. Aguilar Urbina EW, Huamán Rodríguez MR. Presentaciones atípicas de la infección por el virus del dengue: Una Revisión de la Literatura. Rev Méd Trujillo. 2017 [citado 02/07/2017]; 12(1): 29-31. Disponible en: <http://www.revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/1459/1463>
3. Cabezas C, Fiestas V, García-Mendoza M, Palomino M, Mamani E, Donaires F. Dengue en el Perú: a un cuarto de siglo de su reemergencia. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2015 [citado 02/07/2017]; 32(1):146-56. Disponible en: <http://www.rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/1587/1857>

4. Perú. Ministerio de Salud Pública. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Sala de situación de salud para el análisis de situación de salud 2017. Lima: MINSA; 2017 [citado 02/07/2017]. Disponible en:

http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=606

5. Castellanos J, Bello J, Velandia-Romero M. Manifestaciones neurológicas durante la infección por el virus del dengue. *Infectio*. 2014;18(4):167-76.

6. Pereda MG, López M, Mariluz M. Dengue complicado y miocarditis: comunicación de un caso. *Rev Chilena Infectol*. 2015 [citado 02/07/2017]; 32(2): 238-9. Disponible en:

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000300016

7. Mayor-Oxilia R. Estrés oxidativo y sistema de defensa antioxidante. *Rev Inst Med Trop*. 2010 [citado 02/07/2017]; 5(2):23-9. Disponible en:

<http://scielo.iics.una.py/pdf/imt/v5n2/v5n2a05.pdf>

8. Núñez Sellés AJ. Terapia antioxidante, estrés oxidativo y productos antioxidantes: retos y oportunidades. *Rev Cubana Salud Pública*. 2011; 37(Sup. 5): 644-60. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662011000500013

9. Castro Orozco R, Pinzón Redondo HS, Alvis-Guzmán NR. Oxidative-nitrosative stress and dengue disease: a systematic review of *in vivo/in vitro* studies. *Rev Cubana Med Trop*. 2015 [citado 02/07/2017]; 67(2): 244-63. Disponible en:

<http://www.revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/87/87>

10. Castro R, Pinzón HS, Alvis Guzmán N. Revisión sistemática de los estudios observacionales sobre el papel del estrés oxidativo-nitrosativo en la patogénesis del dengue. *Colomb Med*. 2015 [citado 2/07/2017]; 46(3):135-43. Disponible en:

<http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/1863/2698>

11. Rojas EM, Díaz Quijano FA, Coronel Ruiz C, Martínez Vega RA, Rueda E, Villar Centeno LA. Correlación entre los niveles de glutatión peroxidasa, un marcador de estrés oxidativo, y la presentación clínica del dengue. *Rev Méd Chile*. 2007 [citado 02/07/2017]; 135(6): 743-50. Disponible en:

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872007000600008

12. Pallardó Calatayud FV. Daño oxidativo, facetas de este complejo proceso biológico. Rev Estrés Oxidativo. 2017 [citado 02/07/2017]; 193: 6-9. Disponible en: <http://sebbm.es/revista/revistas/23-estres-oxidativo.pdf>
13. Azzi JM. Antioxidantes: ¿fármacos milagrosos o pócimas de charlatanes? Rev Estrés Oxidativo. 2017 [citado 02/07/2017]; 193: 15-9. Disponible en: <http://sebbm.es/revista/revistas/23-estres-oxidativo.pdf>
14. Marinho Mende ML, Singh Bora P, Loura Ribeiro LP. Morphological and functional characteristics and other properties of the native and oxidized starch paste produced from mango kernels of Tommy Atkins variety. Rev Inst Adolfo Lutz. 2012 [citado 02/07/2017]; 71(1):76-84. Disponible en: http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0073-98552012000100011&lng=en&nrm=iso&tlng=en
15. Rodeiro I, Gómez-Lechón MJ, Perez G, Hernandez I, Herrera JA, Delgado R, et al. Mangifera indica L. extract and mangiferin modulate cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase enzymes in primary cultures of human hepatocytes. Phytother Res. 2013; 27(5): 745–52.
16. Corrales-Aguilar E, Hun-Opfer L. Nuevas perspectivas sobre la patogénesis del dengue. Acta Méd Costarric. 2012 [citado 02/07/2017]; 54(2). Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/434/43422619003/>
17. Cabarroi Hernández M, Fuentes Fiallo VR. Potencialidades de uso de especies de plantas de la zona de Asia del Jardín Botánico Nacional. Rev Jardín Botánico Nacional. 2009-2010; 30-31: 119-25.
18. Normile D. Tropical medicine. Surprising new dengue virus throws a spanner in disease control efforts. Science. 2013; 342(6157): 415.
19. Mamani E. Nuevo serotipo 5 del virus dengue: Necesidad de fortalecer la vigilancia molecular en Perú. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2014 [citado 02/07/2017]; 31(1): 171-73. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342014000100028
20. Videa E, Bonilla N. Hepatitis aguda por dengue virus. Reporte de Caso. Rev Panam Infectol. 2015; 17(2):102-4.



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).