

ARTÍCULOS ORIGINALES

Empleo del VIMANG® en el tratamiento de cuatro pacientes cubanos con enfermedades neuromusculares de comienzo en la infancia.**Use of VIMANG® in the treatment of patients with early onset neuromuscular diseases.**

Gretel Riverón Forment,^I Araceli Lantigua Cruz,^{II} Gisel Pérez Breff,^{III} Mariela Guevara García,^{IV} Denia Tassé Vila,^V Olivia Martínez Bonne,^{VI} Gisselle Lemus Molina,^{VII} Lilia C. Marín Padrón.^{VIII}

Resumen

El estrés oxidativo, ha sido propuesto como uno de los mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo y progresión de múltiples entidades clínicas, incluyendo, a las enfermedades neuromusculares. La aplicación de estrategias terapéuticas basadas en la utilización de agentes protectores con capacidad antioxidante podría ser una alternativa en el tratamiento de estos pacientes. El objetivo de esta investigación fue evaluar la evolución clínica, de parámetros hemoquímicos y de estrés oxidativo tras el empleo de VIMANG® en el tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico clínico de enfermedades neuromusculares. El tratamiento fue aplicado de manera experimental durante seis meses a cuatro pacientes pediátricos con enfermedades neuromusculares atendidos en la consulta de Genética clínica del Hospital Juan Manuel Márquez. Antes de comenzar el tratamiento todos los pacientes fueron valorados clínicamente y realizados estudios bioquímicos. A los seis meses fueron re-evaluados y se repitieron los estudios de laboratorio efectuados inicialmente. Antes de la utilización de este suplemento, los pacientes presentaban alteraciones en la fuerza muscular, dos pacientes estaban desnutridos y se apreciaban alteraciones en algunos de los parámetros hemoquímicos y de estrés oxidativo medidos. Después de seis meses de tratamiento se observaron mejorías clínicas cualitativas y una tendencia a la disminución de las concentraciones de productos de oxidación a nivel sistémico, aunque no se logró una mejoría sustancial en la eficiencia del sistema antioxidante enzimático endógeno. Los resultados sugieren que el VIMANG® puede ser incluido en el esquema de tratamiento de los pacientes con enfermedades genéticas que presentan un deterioro muscular progresivo. Los marcadores de estrés oxidativo pueden resultar útiles en el seguimiento clínico de los mismos, pero serán necesarios otros estudios e incluir un mayor número de pacientes para extender el uso de este antioxidante en el protocolo de atención de estos pacientes.

Palabras clave: VIMANG®, enfermedades neuromusculares, antioxidantes, estrés oxidativo, daño oxidativo.

Abstract

Oxidative stress has been proposed as one of the pathogenic mechanisms involved in the development and progression of multiple clinical entities, including neuromuscular diseases. The application of therapeutic strategies based on the use of protective agents with antioxidant capacity could be an alternative in the treatment of these patients. The aim of this study was to evaluate the clinical, biochemical and oxidative stress outcome after the use of VIMANG® in the treatment of patients with clinical diagnosis of neuromuscular diseases. The treatment was applied for six months to four patients with neuromuscular diseases treated at the Genetic Clinic of Juan Manuel Marquez Hospital. Before starting treatment with VIMANG®, all patients were clinically evaluated and biochemical parameters were determined. At six months of treatment, the patients were reevaluated. Before the use of VIMANG®, patients had altered muscular strength, two patients were malnourished and some alterations were observed in some biochemical parameters including markers of oxidative stress. After six months of treatment, qualitative clinical improvements and a tendency to decrease oxidation product concentrations at the systemic level were observed, although an improvement in the efficiency of the endogenous enzymatic antioxidant system was not achieved. Conclusions: The results suggest that VIMANG® can be used in the treatment of patients with genetic diseases that present progressive muscular deterioration. Oxidative stress markers may be useful in the clinical follow-up of patients with these diseases, but further studies and a larger number of patients will be required to extend the use of this antioxidant in the care protocol of these patients.

Keywords: VIMANG®, neuromuscular diseases, antioxidants, oxidative stress, oxidative damage.

Introducción

La alteración del estado redox celular, debido al incremento excesivo en las concentraciones intracelulares de las especies reactivas del oxígeno (ERO) y la desregulación de las vías de señalización controladas por estas, forman parte de los mecanismos fisiopatológicos de múltiples entidades clínicas, entre ellas las enfermedades neuromusculares de causa genética.¹ En estas enfermedades, entre las que incluyen las distrofias musculares y las miopatías congénitas, el estrés oxidativo (EO), contribuye a la progresión de las alteraciones que se producen en el músculo esquelético, así como en los cambios degenerativos que aparecen asociados a estos defectos.^{1,2} Por tal razón, los aspectos relacionados con la regulación de la homeostasis redox, se ha convertido en un blanco terapéutico potencial para estas afecciones neuromusculares congénitas.

Estos trastornos aparecen en los primeros años de la vida y en su gran mayoría presentan una elevada morbilidad y mortalidad, causando en muchos casos discapacidad motora.³ Hasta el momento no existe tratamiento específico, sin embargo se reportan múltiples estudios a nivel preclínico y algunos ensayos clínicos, donde se ha comenzado la aplicación de productos con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, como la Coenzima Q₁₀, la melatonina, la N-acetilcisteína y los polifenoles como el resveratrol. En la mayoría de las investigaciones estos suplementos son utilizados como opciones terapéuticas coadyuvantes para los pacientes con estos padecimientos.⁴⁻⁶ Aun cuando los resultados de los ensayos clínicos no han sido del todo satisfactorios, los datos derivados de estas investigaciones sugieren que los antioxidantes pueden actuar en las primeras fases de la enfermedad, previniendo la necrosis

muscular, pero se requiere extender estos esquemas de tratamiento para poder evaluar los beneficios a largo plazo de estos productos.^{4,9}

Resulta primordial antes de comenzar una terapia con antioxidantes conocer cómo se encuentra el estado redox del paciente a tratar.¹⁰ Este aspecto ha sido el que más ha complejizado el empleo de estos productos en los ensayos clínicos, ya que no existe un consenso en cuanto a las variables de respuesta a utilizar en los mismos, no se tiene en cuenta la alta variabilidad entre los pacientes y son muy diversas las metodologías que se emplean para medir el estado redox.¹⁰ Adicionalmente, hay que considerar que las ERO son especies químicas muy lábiles y altamente reactivas, por tanto, los efectos nocivos que estas provoquen en el organismo dependerán en gran medida de su concentración, el contexto celular en donde se estén generando y de la respuesta antioxidante encargada de mantener la homeostasis redox.² En su conjunto, todos estos aspectos han influido en la obtención de resultados controversiales y en algunos casos desfavorables en los ensayos clínicos con antioxidantes.¹⁰

En el caso de las enfermedades neuromusculares, para emplear un antioxidante hay que considerar adicionalmente características propias del tejido muscular, como su elevada demanda de oxígeno y su capacidad regenerativa. Además, en el músculo, las ERO funcionan como moléculas señalizadores, y son necesarias en varias funciones musculares como: los procesos de crecimiento y proliferación celular, el control de las vías de señalización mediada por el calcio, la captación de la glucosa y la biogénesis mitocondrial.^{1,2,9,11} Por estas razones, la aplicación de antioxidantes aún está en discusión y serán necesarios un mayor número de estudios para su incorporación

^I Master en Bioquímica Clínica. Licenciada en Bioquímica. Investigador Auxiliar, Laboratorio de Genética Bioquímica. Centro Nacional de Genética Médica. Profesor Asistente, Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón", Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. La Habana, Cuba. Email: gretel.riveron@infomed.sld.cu

^{II} Especialista de II grado en Genética Clínica, Profesora Titular e Investigadora Titular. Centro Nacional de Genética Médica. Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. La Habana, Cuba.

^{III} Especialista de I grado en Genética Clínica. Servicio Municipal de Genética Mayarí. Holguín, Cuba.

^{IV} Especialista en Segundo Grado en Farmacología. Investigadora Auxiliar. LABIOFAM. La Habana, Cuba.

^V Licenciada en Enfermería. Máster en Asesoramiento Genético. Profesor Instructor. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez.

^{VI} Especialista II en Investigación, Innovación y Desarrollo. Laboratorio de Estrés Oxidativo. Centro Nacional de Genética Médica.

^{VII} Licenciada en Tecnología de Salud, Aspirante a Investigador. Laboratorio de Estrés Oxidativo. Centro Nacional de Genética Médica.

^{VIII} Licenciada en Tecnología de Salud, Máster en Laboratorio Clínico. Laboratorio de Genética Bioquímica. Centro Nacional de Genética Médica.

en el protocolo de atención a estos pacientes.

En Cuba, se comercializa el VIMANG®, suplemento nutricional con probadas propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, apoyadas por los resultados de varios estudios pre-clínicos y clínicos realizados en el país.¹²⁻¹⁶ Este suplemento ha sido utilizado como un fitomedicamento coadyuvante de enfermedades que cursan con dolor y/o inflamación, como la osteoartritis de la rodilla, por sus efectos analgésicos y antiinflamatorios.¹⁴ Además se ha empleado en adultos mayores con el fin de contrarrestar los efectos del EO asociados al envejecimiento.¹⁵ Más reciente se documentó su inclusión en el protocolo de tratamiento de pacientes con VIH/SIDA, mostrando beneficios en un alto porcentaje de los pacientes tratados.¹⁶ Los efectos antioxidantes de las diferentes formulaciones registradas, se basan en la capacidad de sus principales componentes, los polifenoles y en particular la manguiferina, de inhibir procesos oxidativos como la peroxidación lipídica, así como, la formación de especies químicas reactivas, por su capacidad de unirse a metales de transición y así prevenir el efecto perjudicial de las ERO.¹²⁻¹⁴

Basados en lo anteriormente expuesto y considerando que en el país aún no hay antecedentes documentados del empleo de antioxidantes en pacientes pediátricos con enfermedades neuromusculares de comienzo en la infancia, el propósito de la presente investigación fue emplear al VIMANG® en el tratamiento de cuatro pacientes con estas enfermedades.

Materiales y Métodos

El VIMANG® fue incluido de manera experimental y exploratoria en el protocolo de tratamiento de 4 pacientes pediátricos con enfermedades neuromusculares, de comienzo en la infancia, atendidos por la consulta de Referencia Nacional de Genética Clínica del Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez”. Antes de comenzar la aplicación del suplemento, los padres o tutores de los pacientes fueron citados a consulta o visitados, y se les explicó los aspectos de interés del estudio que se pretendía llevar a cabo, los posibles riesgos para el participante, y una vez que dieron su consentimiento verbal para que su hijo(a) participara en el estudio, se les entregó el modelo del consentimiento informado impreso para su firma. La investigación se llevó a cabo en el contexto de un proyecto de investigación aprobado por el Comité de Ética del Centro Nacional de Genética Médica y se tuvieron en cuenta los criterios establecidos en la Declaración de Helsinki de 1975, modificada en el 2013.

Antes de comenzar el tratamiento con VIMANG® todos los pacientes fueron valorados clínicamente

por un genetista clínico y fueron realizados estudios hemoquímicos y de EO. A los seis meses de tratamiento fueron re-evaluados los pacientes y se repitieron los estudios de laboratorio efectuados inicialmente.

Desde el punto de vista clínico, se exploró en ambos momentos, de forma cualitativa, la evolución de las manifestaciones clínicas de cada entidad, con énfasis en la presencia de debilidad muscular, a través de la posibilidad de realización de actividades de la vida diaria, tales como: caminar sin apoyo, llevarse los alimentos a la boca, subir escaleras sin dificultad, peinarse, correr, saltar, bailar y montar bicicleta. Además, se tuvo en cuenta el estado nutricional, a través del cálculo del índice de masa corporal (IMC) y la frecuencia de aparición de infecciones respiratorias y su gravedad durante todo el período de la investigación.

Los estudios hemoquímicos realizados incluyeron la determinación de hemoglobina, glicemia, enzimas hepáticas y creatina quinasa (CPK). Los marcadores de EO medidos fueron las concentraciones de malondialdehído (MDA) y productos avanzados de la oxidación de proteínas (PAOP), como indicadores de daño oxidativo a lípidos y proteínas plasmáticas, respectivamente. Además de las actividades enzimáticas de la Cu-Zn Superóxido Dismutasa (SOD1), la Catalasa (CAT) y la Glutación Peroxidasa (GPx), definidos como marcadores de defensa antioxidante. Todas las técnicas fueron realizadas por métodos espectrofotométricos, según reportes descritos previamente por el grupo de trabajo del laboratorio de estrés oxidativo del Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba.¹⁷

De acuerdo a la edad de los participantes, la formulación empleada fue el Extracto acuoso VIMANG®, en dosis diarias de 15 a 30 mL cada 8 horas; administrado por vía oral, alejado de las comidas.

Teniendo en cuenta la naturaleza comparativa de la situación de EO, los resultados de los marcadores, obtenidos antes y después del tratamiento con el VIMANG®, fueron contrastados con los valores obtenidos en un grupo control de referencia, conformado por 14 niños aparentemente sanos, en el mismo rango de edades de los pacientes, que no presentaran antecedentes familiares de enfermedades neuromusculares. Además, se precisó mediante la entrevista realizada que no estuvieran utilizando suplementos vitamínicos o sustancias antioxidantes en el momento del estudio.

Solo se realizaron comparaciones entre los grupos (pacientes antes y después con los niños controles) para los marcadores de EO, utilizando la prueba Kruskal-Wallis. Como criterio de significación se

tomó el valor de $p < 0,05$. Para este análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 13.0 para Windows.

Resultados

Los principales datos clínicos de los pacientes antes de recibir el tratamiento con VIMANG® se muestran en la tabla 1. De los 4 pacientes incluidos, el caso 1 se corresponde con una paciente con Distrofia Miotónica tipo 1 (DM1), el caso 2, con un paciente con Distrofia Muscular de Becker (DMB) y los casos 3 y 4 son pacientes con Miopatías congénitas

estructurales (MCE). Al finalizar el tratamiento se evidenció clínicamente que los 4 pacientes que fueron tratados, mostraron un aumento cualitativo de la fuerza muscular, atendiendo a los progresos reportados por los padres, así como, por la posibilidad de una mejor realización de las actividades de la vida diaria evaluadas. En particular en el caso con DM1, se notó una relajación muscular mucho más rápida que la inicial, la facie se tornó más expresiva y mejoró notablemente la marcha. Se observó además que, en los pacientes con MCE, las infecciones respiratorias disminuyeron en frecuencia y gravedad.

Tabla 1. Datos clínicos de los pacientes con enfermedades neuromusculares de inicio en la infancia antes de recibir el tratamiento con VIMANG®

Pacientes	Edad (años)	Sexo	TEE* (años)	Principales manifestaciones clínicas
Caso 1	13	F	11	Miotonía severa, Fuerza muscular disminuida, hipertrofia de músculos, facie miopática.
Caso 2	9	M	4	Fuerza muscular ligeramente disminuida, ligera pseudohipertrofia de los gemelos.
Caso 3	3	M	3	Fuerza muscular ligeramente disminuida, hipotonía, infecciones respiratorias graves y frecuentes, desnutrición.
Caso 4	11	F	11	Fuerza muscular ligeramente disminuida, incompetencia velofaríngea, infecciones respiratorias graves y frecuentes, desnutrición.

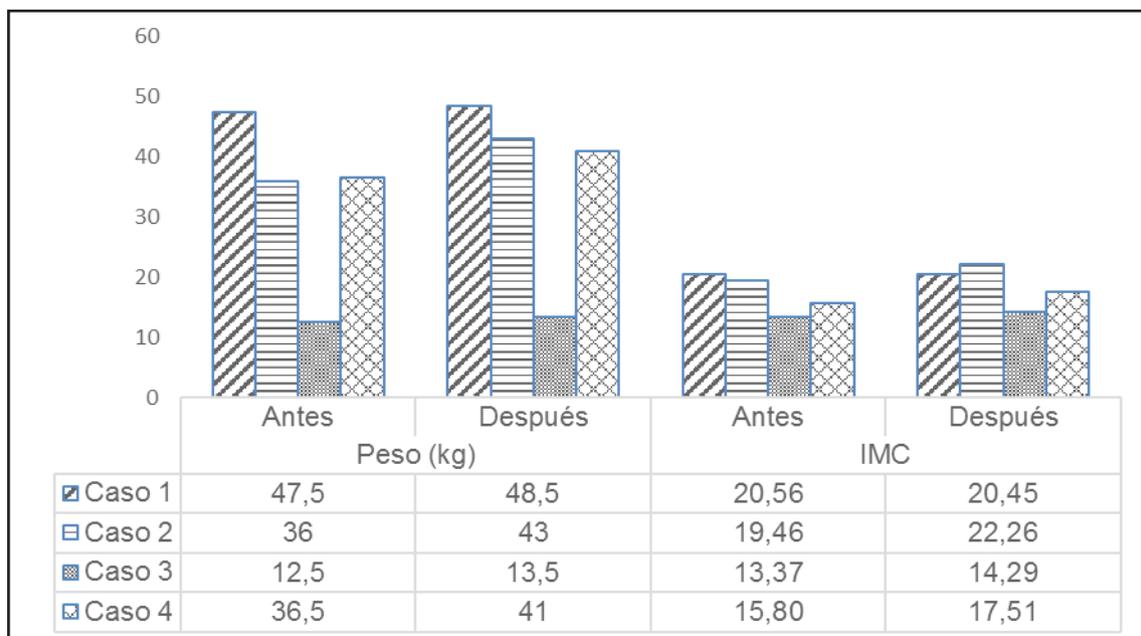
Fuente: Historia clínico-genética. Consulta de Genética Clínica. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. La Habana. Cuba

* Tiempo de evolución de la enfermedad.

En relación con la evaluación nutricional, luego de seis meses de tratamiento, se observó una ligera ganancia en el peso en todos los casos, lo que se

reflejó en una mejoría del IMC, en particular en los pacientes con MCE, que eran los más afectados inicialmente (Figura 1).

Figura 1. Peso e índice de masa corporal (IMC) de los pacientes pediátricos con enfermedades neuromusculares de inicio en la infancia, antes y después del tratamiento con VIMANG®.



En la tabla 2 se muestran los parámetros hemoquímicos medidos en los pacientes antes y después de recibir el tratamiento con VIMANG®. Se resalta que, antes de comenzar el tratamiento el caso con DMB, presentaba una elevación significativa en los niveles de la CPK,

así como de las enzimas hepáticas, valores que disminuyeron luego de seis meses de tratamiento. En el resto de los casos los valores se mantuvieron dentro del rango de valores de referencia para estos análisis durante el tratamiento.

Tabla 2. Parámetros hemoquímicos de los pacientes con enfermedades neuromusculares antes y después de recibir el tratamiento con VIMANG®.

	Hb* (g/dl)		Glicemia (mmol/l)		ALAT (U/L)		ASAT (U/L)		CPK† (U/L)	
	A‡	D§	A	D	A	D	A	D	A	D
Caso 1	11,8	11,8	4,5	4,5	19,7	19,7	33	33	146	110
Caso 2	11,8	12,9	4,4	3,4	116¶	40,6	126¶	52	2868¶	537¶
Caso 3	11,6	11,6	4,1	4,3	36	19,8	17	29	183	90
Caso 4	11,4	12,2	4,4	4,9	2	8,4	15	14	108	88

Fuente: Cuaderno de recolección de datos. Consulta de Genética Clínica. Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez". La Habana. Cuba.

* Hemoglobina

† Creatina quinasa.

‡ Antes del tratamiento

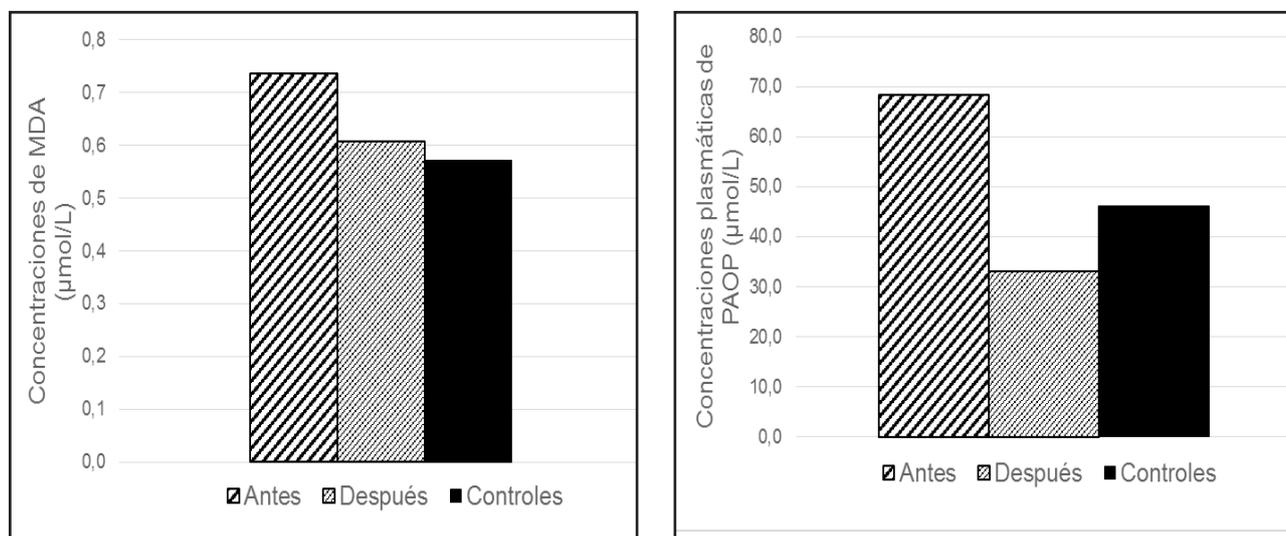
§ Después de seis meses de tratamiento.

¶ Valores por encima de los intervalos de referencia.

Como se muestra en la figura 2, las concentraciones de los marcadores que reflejan el daño oxidativo a los lípidos (MDA) y a las proteínas (PAOP) tienden a disminuir luego de seis meses de tratamiento, en particular los PAOP. En el caso de los marcadores de defensa antioxidante estudiados (tabla 3), se observa que la actividad de la SOD1 no se modificó ($p>0,05$), mientras que, la actividad de la CAT disminuyó de manera significativa ($p=0,028$) una vez finalizado el tratamiento y contrasta además con la reportada

para el grupo control ($p=0,010$). Por otra parte, se distingue la marcada disminución en la actividad de la GPx con respecto a los controles ($p=0,008$). El efecto de estas variaciones se evidencia cuando se evalúa la eficiencia de este sistema antioxidante, a través de la relación $SOD/GPx+CAT$, la que se mantiene elevada en los pacientes, aun posterior al tratamiento y difiere con la obtenida en los niños aparentemente sanos ($p=0,0052$), dado fundamentalmente por la baja actividad de la GPx.

Figura 2. Marcadores de daño oxidativo en los pacientes pediátricos con enfermedades neuromusculares de inicio en la infancia antes y después del tratamiento con VIMANG®.



MDA: malonildialdehído, PAOP: productos avanzados de la oxidación de proteínas

Tabla 3. Marcadores de defensa antioxidante medidos en los pacientes con enfermedades neuromusculares durante el tratamiento con VIMANG®.

Marcadores	U/M	Pacientes		Controles (n=14)
		Antes	Después	
Actividad enzimática SOD1*	U/mL	168,4	170,5	174,2
Actividad enzimática CAT†	U/ml	85,3§	63,7§¶	74,3¶
Actividad enzimática GPx‡	mU/ml	13427,9	6394,8¶	45731,6¶
Relación SOD/GPx+CAT	-	0,034	0,036¶	0,004¶

Los resultados se expresan como medias aritméticas.

* Superóxido dismutasa citosólica

† Catalasa

‡ Glutación Peroxidasa.

§ Diferencias entre pacientes antes y después del tratamiento, $p < 0,05$.

¶ Diferencias entre pacientes tratados y los controles, $p < 0,05$.

Discusión

Para valorar los posibles beneficios del uso de este producto, fueron evaluados aspectos clínicos de forma cualitativa y fueron empleados marcadores hemoquímicos y de EO, como variables de respuesta del estudio.

Todos los pacientes debutaron con la enfermedad en edades tempranas de la infancia y la disminución de la fuerza muscular está presente en todos los casos, como característica distintiva de estas enfermedades.³ Al finalizar el tratamiento se evidenció clínicamente un aumento cualitativo de la fuerza muscular y en los pacientes con MCE, las infecciones respiratorias disminuyeron en frecuencia y gravedad, resultados que en su conjunto se valoran como positivos. Asimismo, la ganancia en peso y el restablecimiento del IMC, una vez concluido los seis meses de tratamiento, resulta favorable en la evolución clínica de estos pacientes. Este último aspecto, resulta importante, debido a que la desnutrición puede marcar las etapas avanzadas de estas enfermedades, sobre todo cuando se añaden las afectaciones respiratorias graves, las que aumentan las necesidades calóricas de estos pacientes.¹⁸

La medición de los niveles séricos de enzimas como, la creatina quinasa (CPK), la alanina aminotransferasa (ALAT) y la aspartato aminotransferasa (ASAT) resultan de vital importancia en el seguimiento del curso y la respuesta a la terapia de varios trastornos neuromusculares.¹⁹ Las modificaciones positivas observadas, en parámetros como la CPK, posterior al tratamiento, están en concordancia con lo reportado en la literatura en relación con la utilización de compuestos con acción antioxidante en modelos experimentales y en pacientes con distrofia muscular Duchenne (DMD) y DMB. En estos estudios la suplementación con antioxidantes produce una disminución progresiva de los valores

de CPK, tal como ocurrió con la administración del VIMANG®.^{4,5,20} En su conjunto estos hallazgos ofrecen seguridad para el uso de este suplemento natural antioxidante en los pacientes pediátricos.

Al finalizar el tratamiento, los marcadores de daño oxidativo no difirieron con los valores reportados para el grupo control, lo que resultó una respuesta favorable. Se resalta que, a través de la medición de las concentraciones plasmáticas de PAOP, no solo se evalúan los niveles de proteínas oxidadas por la acción del ácido hipocloroso (HClO), sino que también, de manera indirecta se puede evaluar la ocurrencia de procesos inflamatorios,²¹ de esta forma los resultados obtenidos están en correspondencia con las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias descritas en estudios previos realizados con el VIMANG®.^{12, 22} Aun cuando son escasos los reportes sobre la utilización de compuestos antioxidantes polifenólicos en el tratamiento de estos pacientes, los datos derivados de los estudios pre-clínicos sugieren que estos compuestos tienen como principal efecto la inhibición de la vía de señalización mediada por el NF-kB, cascada de transducción de señales que se activa en respuesta a las condiciones redox y que media procesos como la inflamación, la inmunidad y otros eventos celulares como la proliferación, la diferenciación y la supervivencia.^{4,20,23,24}

Las variaciones encontradas en la eficiencia de los sistemas antioxidantes endógenos, determinado a través de la relación SOD/GPx+CAT, evidencia que se mantienen las condiciones pro-oxidantes y que aunque la capacidad antioxidante de otros componentes plasmáticos estén a niveles normales, estos resultan insuficientes para contrarrestar el efecto oxidativo provocado por el aumento en la generación de peróxido de hidrógeno.²⁵ Estos resultados denotan que los pacientes mantienen deficiencias en el

sistema antioxidante enzimático endógeno a pesar del tratamiento recibido. Por otra parte, basados en los valores bajos de la actividad de la GPx que muestran los pacientes, sugerimos que se debe tener en cuenta la incorporación del selenio en la suplementación de los mismos. Este micronutriente es esencial para la actividad catalítica de las selenoproteínas, las que desempeñan un papel clave en el mantenimiento celular, las defensas antioxidantes, la función mitocondrial y la respuesta inmune.²⁶ Consideramos que son limitaciones del estudio la insuficiente cantidad de pacientes incluidos y la falta

de comparación con un grupo tratado con la terapia estándar con corticosteroides. Será necesario llevar a cabo un ensayo clínico controlado, que abarque un período de tiempo más extenso, en el que se empleen variables clínicas cuantitativas y donde se mantenga el empleo de los marcadores de EO como variables de respuesta al tratamiento.

Finalmente concluimos que a partir de los resultados obtenidos se puede proponer la inclusión del VIMANG® en los esquemas de tratamiento de los pacientes pediátricos con enfermedades musculares de origen genético.

Referencias bibliográficas

1. Tidball JG, Wehling-Henricks M. The role of free radicals in the pathophysiology of muscular dystrophy. *J Appl Physiol* 2007;102: 1677-86.
2. Moulin M, Ferreira A. Muscle redox disturbances and oxidative stress as pathomechanisms and therapeutic targets in early-onset myopathies. *Semin Cell Dev Biol* 2017;64:213-23.
3. Kleinsteuber K, Avaria MA. Enfermedades Neuromusculares en Pediatría. *Rev Ped Elec* 2005;2(1):52-61.
4. Woodman KG, Coles CA, Lamandé SR, White JD. Nutraceuticals and Their Potential to Treat Duchenne Muscular Dystrophy: Separating the Credible from the Conjecture. *Nutrients* 2016; 8(11).pii: E713.
5. Rapucci LH, Dias R, de Almeida T, Sayuri D, Barbosa A, Minate E. Effects of antioxidant and iron chelator combined therapy in the skeletal muscle of mdx mice. *Perspectivas Médicas* 2017;28(1):29-37.
6. Dowling JJ, Arbogast S, Hur J, Nelson DD, McEvoy A, Waugh T, *et al.* Oxidative stress and successful antioxidant treatment in models of RYR1-related myopathy. *Brain* 2012; 135:1115-27.
7. Nabukera SK, Romitti PA, Campbell KA, Meaney FJ, Caspers KM, Mathews KD, *et al.* Use of complementary and alternative medicine by males with Duchenne or Becker muscular dystrophy. *J Child Neurol* 2012;27:734-40.
8. Chahbouni M, Escames G, Venegas C, Sevilla B, García JA, Lopez LC, Munoz-Hoyos A, *et al.* Melatonin treatment normalizes plasma pro-inflammatory cytokines and nitrosative/oxidative stress in patients suffering from Duchenne muscular dystrophy. *J Pineal Res* 2010;48:282-9.
9. Choi MH, Ow JR, Yang ND, Taneja R. Oxidative stress-mediated skeletal muscle degeneration: molecules, mechanisms, and therapies. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:6842568.
10. Núñez Sellés AJ. Terapia antioxidante, estrés oxidativo y productos antioxidantes: retos y oportunidades. *Rev Cub Salud Pub* 2011; 37(Suppl 5): 644-60.
11. Kozakowska M, Pietraszek-Gremplewicz K, Jozkowicz A, Dulak J. The role of oxidative stress in skeletal muscle injury and regeneration: focus on antioxidant enzymes. *J Muscle Res Cell Motil* 2015;36(6):377-93.
12. Garrido G, González D, Lemus Y, García D, Lodeiro L, Quintero G, D, *et al.* In vivo and in vitro anti-inflammatory activity of *Mangifera indica* L. extract (VIMANG). *Pharmacol Res* 2004;50(2):143-9.
13. Martínez Sánchez G, Giuliani A, León Fernández OS, Pérez Davison G, Núñez Sellés AJ. Effect of *Mangifera indica* L. extract (Vimang) on protein and hepatic microsome peroxidation. *Phytother Res* 2001;15:581-5.
14. Valverde S, Duarte EM, Ducangé D, Garrido G, García-Rivera D, Jáuregui U, *et al.* Utilidad de las formulaciones Vimang® en pacientes con osteoartrosis de rodilla. *Rev Soc Esp Dolor* 2009;16(1):32-41.
15. Pardo-Andreu GL, Philip S Jr, Riaño A, Sánchez C, Viada C, Núñez-Sellés AJ, *et al.* Natural extract from stem bark of *Mangifera indica* L. (Vimang) protects against serum oxidative stress related with age in elderly humans. *Arch Med Res* 2006;37:158-64.
16. Gil L, León OS, Perez J, González I, Milián LC, Guevara M. Characterization of oxidative stress in different clinical conditions, using redox indices of diagnostic value. *Biotechnol Apl* 2012;29(3):175-83.
17. Pérez C, Riverón G, Fernández I, del Castillo NP, Martínez O, Gutiérrez R *et al.* Marcadores de estrés oxidativo y genotoxicidad en trabajadores cubanos con exposición ocupacional prolongada al plomo. *Rev Cub Salud y Trabajo* 2015;16(3):20-5.
18. Carter GT. Rehabilitation Management of Neuromuscular Disease. [Citado 15 Ago 2017]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/321397>.

19. Miller ML. Muscle enzymes in the evaluation of neuromuscular diseases. [Citado 15 Ago 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/muscle-enzymes-in-the-evaluation-of-neuromuscular-diseases>.
20. Nakae Y, Dorchies OM, Stoward PJ, Zimmermann BF, Ritter C, Ruegg UT. Quantitative evaluation of the beneficial effects in the mdx mouse of epigallocatechingallate, an antioxidant polyphenol from green tea. *Histochem Cell Biol* 2012;137:811–27.
21. Liu SX, Hou FF, Guo ZJ, Nagai R, Zhang WR, Liu ZQ, et al. Advanced oxidation protein products accelerate atherosclerosis through promoting oxidative stress and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1156-62.
22. Garrido-Suárez BB, Garrido G, Delgado R, Bosch F, del C Rabí M. A *Mangifera indica* L. extract could be used to treat neuropathic pain and implication of mangiferin. *Molecules* 2010;15(12):9035-45.
23. Hori YS, Kuno A, Hosoda R, Tanno M, Miura T, Shimamoto K, Horio Y. Resveratrol ameliorates muscular pathology in the dystrophic mdx mouse, a model for duchenne muscular dystrophy. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;338:784–94.
24. Gordon BS, Delgado Diaz DC, Kostek MC. Resveratrol decreases inflammation and increases utrophin gene expression in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Clin Nutr* 2013;32:104–111.
25. Sánchez-Rodríguez MA, Santiago-Osorio E, Vargas LA, Mendoza-Núñez VM. Propuesta de un constructo para evaluar integralmente el estrés oxidativo. *Bioquímica* 2004;29(3):81-90.
26. Méplan C. Selenium and Chronic Diseases: A Nutritional Genomics Perspective *Nutrients* 2015;7(5):3621–51.