

Utilidad del extracto de mangifera indica L (VIMANG) en el síndrome doloroso regional complejo.

A propósito de un caso.

B. Garrido-Suárez¹, F. Bosch², G. Garrido-Garrido³, R. Delgado-Hernández⁴, J. N. Porro⁵, J. M. Manero⁶.

Garrido-Suárez B., Bosch F, Garrido-Garrido G.,
Delgado-Hernández R., Porro J. N.,
Manero J. M.

Usefulness of *Mangifera indica* L (Vimang®) in the treatment of Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) – A case report

SUMMARY

Advances in our understanding of Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) physiopathology have led to new drugs targeted toward molecular mediators involved in the

complex mechanisms of pain. Neuroinflammation is thought to have an active role in phenomena underlying spinal cord dorsal horn hyperexcitability and the establishment of central sensitivity. An extract from the bark of selected *Mangifera indica* L species, registered under the Vimang® Trade Mark in Cuba, has antioxidant, anti-inflammatory and antihyperalgesic activity *in vivo*. *In Vitro* studies have demonstrated that it has an inhibitory effect on several molecules mediating the central sensitization cascade and an ischemic-reperfusion model has proved its cerebral neuroprotective qualities. We present a patient with type II CRPS secondary to a brachial plexus lesion following a displaced left humerus fracture that sectioned the radius nerve. The patient presented in our pain clinic four months after the accident with sensorial symptoms, persistent burning pain mechanical allodynia, oedema, vasomotor alterations tending to hyperhaemia and a flexed hand due to loss of the motor function in the fore arm extensors. Carpal and shoulder joint movement was severely limited and she scored 5 on the Likert pain scale. Electrophysiological study revealed mild myelin-axonal alterations in the median nerve and severe alterations in the radial nerve. Treatment with Vimang (300 mg; 2 tablets/8 hours/4 months) with topical administration of Vimang cream 3 times per day combined with sympathetic and somatic nerve blocks in the upper limb and physiotherapy were begun. The patient's clinical and electrophysiological evolution was very favourable. This is the first description of the use of this product in combined CRPS therapy. Our results indicate that further basic and clinical research into the use of Vimang® for CRPS is justified.

Key words: Complex Regional Pain Syndrome, neuropathic pain, Vimang®.

RESUMEN

Los avances en el conocimiento actual de la fisiopatología del Síndrome Doloroso Regional Complejo (SDRC), conducen a la búsqueda de nuevos fármacos dirigidos a los blancos moleculares que se involucran en sus complejos mecanismos. En la actualidad se considera el papel activo de la neuroinflamación en el fenómeno de hiperexcitabilidad del cuerno dorsal espinal y el establecimiento de la sensibiliza-

¹ Especialista en Anestesiología y Reanimación. Profesora Asistente. Secretaria de la Sección para el Estudio y Tratamiento del Dolor de la Sociedad Cubana de Anestesiología y Reanimación e Investigadora del Departamento de Investigaciones Biomédicas Centro de Química Farmacéutica.

² Especialista en Anestesiología y Reanimación. Doctor en Ciencias. Profesora Principal de Medicina Tradicional y Natural del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Presidenta del Comité Académico de la Maestría en Medicina Bioenergética y Naturalista. Jefa de la Clínica del Dolor HDCQ 10 de Octubre.

³ Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Vicepresidente de la Sociedad Cubana de Farmacología. Investigador Titular. Jefe del Laboratorio de Farmacología, Departamento de Investigaciones Biomédicas, Centro de Química Farmacéutica.

⁴ Licenciado en Educación en la Especialidad de Química y Licenciado en Bioquímica. Doctor en Ciencias Biológicas. Presidente de la Sociedad Cubana de Farmacología. Investigador Titular, Jefe del Departamento de Investigaciones Biomédicas e Investigador del Laboratorio de Farmacología del Centro de Química Farmacéutica.

⁵ Especialista en Fisiatría y Rehabilitación. Profesor Asistente. Jefe del Departamento de Fisiatría y Rehabilitación del Servicio de Reumatología del HDCQ 10 de Octubre.

⁶ Especialista en Neurofisiología Master en Salud de los Trabajadores. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Instituto de Medicina del Deporte Calle10 y100.

ción central dentro de sus procesos subyacentes. El Extracto obtenido de la corteza de variedades seleccionadas de la especie *Mangifera indica* L. y que se comercializa en Cuba bajo la Marca Registrada VIMANG®, posee actividad antioxidante, antiinflamatoria y antihiperalgésica *in vivo*. Por otra parte estudios *in vitro* demostraron su efecto inhibitorio sobre múltiples moléculas que participan en la cascada de la sensibilización central y en un modelo de isquemia-reperusión sus cualidades neuroprotectoras. Presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de SDRC tipo II, secundario a una lesión del plexo braquial, con sección del nervio radial a nivel humeral que fue provocada por el desplazamiento de la fractura del húmero izquierdo. La paciente llega a nuestro servicio a los 4 meses de evolución, con síntomas sensoriales, dolor persistente quemante y paroxístico, alodinia mecánica, edema, cambios vasomotores hacia la hiperhemia y mano en flexión por pérdida de la función motora de los músculos extensores del antebrazo. Con compromiso de la articulación del carpo y hombro de limitación severa y dolor de valor 5 en una escala numérica de Likert. El estudio de conducción nerviosa mostró alteraciones mielínico-axonales discretas del nervio mediano y mielínico-axonales severas del nervio radial. Se instauró el tratamiento con Vimang (300mg) 2 tabletas cada 8 horas por 4 meses y la aplicación local de la crema Vimang 3 veces al día, asociado a los bloqueos simpáticos y somáticos para miembro superior y a la fisioterapia. La evolución clínica y electrofisiológica fue muy favorable. Este caso constituye el primero descrito en la literatura, en el cual se introduce este producto a la terapia múltiple del síndrome, se deben dirigir los estudios básicos y clínicos en este sentido, dadas las posibilidades terapéuticas del Vimang® en el SDRC.

Palabras clave: SDRC, dolor neuropático, Vimang®.

INTRODUCCIÓN

La introducción del término Síndrome Doloroso Regional Complejo (SDRC) en la década del 90, por la Asociación Internacional para Estudio y Tratamiento del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés), permitió unificar criterios y dirigir las conductas terapéuticas a los mecanismos fisiopatológicos conocidos de esta entidad (1,2). El propósito principal fue no reducir su génesis al sistema nervioso simpático, pues el dolor como síntoma cardinal, no siempre es mediado por este (2,3). Los criterios diagnósticos aceptados en la actualidad son: el antecedente de un episodio nocivo sin lesión nerviosa aparente para el SDRC tipo I o con ella, para el SDRC tipo II, la presencia de dolor espontáneo o hiperalgésia no limitada a un solo territorio nervioso y desproporcionado en relación con el episodio que lo provocó, la presencia de edema actual o pasado con anomalías de temperatura y sudora-

ción en la parte distal del miembro afectado y la exclusión de otros diagnósticos (1,2).

El síndrome se caracteriza por un proceso inicial inflamatorio, de predominio neurogénico que puede generar una fase crónica de disturbios neuropáticos (3-5). Recientemente, algunos estudios han demostrado el daño extenso o difuso de la inervación cutánea en fibras aferentes de pequeño diámetro y en las simpáticas post-ganglionares en el SDRC tipo I (6,7). En el SDRC tipo II el daño franco axonal promueve cambios atróficos y regenerativos (3,8). De manera similar ambas condiciones facilitan el bombardeo nociceptivo del cuerno dorsal espinal (CDE) y vía glutamato-receptor N-metil-D-aspartato-óxido nítrico (Glut-NMDA-NO), favorecen el establecimiento del proceso de sensibilización central (8,9). En la actualidad, la neuroinflamación ocupa una posición privilegiada dentro del fenómeno de hiperexcitabilidad del CDE (9,10). Se ha documentado la activación de los astrocitos y microglías en respuesta a la inflamación subcutánea asociada a hiperalgésia y estas células se han implicado en la cascada de eventos neuronales espinales, responsables de crear y mantener el dolor tras la injuria nerviosa periférica y la inflamación (8,10). De donde ha surgido el concepto de "Sinapsis Tetrapartita", que incluye al astrocito, la microglia y las terminaciones pre y postsinápticas neuronales, como unidad funcional crítica en la generación de estos fenómenos (10).

El extracto obtenido de la corteza de variedades seleccionadas de la especie *Mangifera indica* L. y que se comercializa en Cuba bajo la Marca Registrada VIMANG®, contiene una mezcla definida de componentes: polifenoles, terpenoides, esteroides, ácidos grasos y microelementos, y se ha utilizado en la etnomedicina con fines analgésicos y antiinflamatorios (11). La caracterización de los mecanismos farmacológicos por los cuales ejerce estas acciones incluye el estudio del extracto y de su componente mayoritario la mangiferina, presente en alrededor del 20% de este, en modelos animales de dolor persistente e inflamación *in vivo* e *in vitro* (12,13). Estudios previos demostraron su poderosa actividad secuestradora de especies reactivas de oxígeno (ERO), el importante efecto inhibitorio sobre la peroxidación de fosfolípidos de cerebro de rata y la prevención del daño al ADN inducido por bleomicina (12). También se documentó la inhibición de la producción de peróxido de hidrógeno en macrófagos peritoneales estimulados *in vivo* (12).

La asociación de antioxidantes e inflamación proviene del reconocimiento de la producción de ERO

durante el proceso inflamatorio por los macrófagos (14). Es conocido que las ERO median vía ciclooxigenasa (COX) y lipooxigenasa (LOX), la conversión de ácido araquidónico en intermediarios proinflamatorios (8,14).

Varios autores han recomendado la terapia antioxidante con dimetilsulfóxido local en fases iniciales del SDRC, también se ha ensayado el uso de la vitamina C en pacientes con fractura de Colles y esta complicación, con resultados favorables (1,15). En otros estudios se demostró la actividad antihiperalgésica del Vimang *in vivo* en la prueba de la formalina y en el modelo de contorsiones abdominales inducido por ácido acético en ratas (13,16). Por otra parte, estudios *in vitro* demostraron el efecto inhibitor sobre mediadores moleculares que participan en la cascada de la sensibilización central y en un modelo de isquemia-reperusión en gerbil las cualidades neuroprotectoras del producto (17). Teniendo en cuenta los antecedentes anteriores, sobre la base de una terapéutica difícil para el SDRC, que debe ser multifactorial, se consideró la posibilidad de que el Vimang fuera eficaz en una paciente diagnosticada de un SDRC tipo II.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 61 años, con antecedentes de asma bronquial, histerectomizada y ooforectomizada por diagnóstico de Adenocarcinoma de Endometrio hace 8 años, controlada. Es remitida a la clínica del Dolor por el servicio de Fisiatría con el diagnóstico de lesión del plexo braquial con sección del nervio radial a nivel humeral consecuencia de una fractura humeral izquierda desplazada. El traumatismo ocurrió 4 meses antes de acudir a este servicio. Se inmovilizó por 30 días y posteriormente se intervino quirúrgicamente. Además del dolor y el edema inicial, presentaba parestesias y disminución de la sensibilidad de la mano. Al interrogatorio, la paciente refirió dolor de mayor intensidad nocturna que dificultaba el sueño y empeoraba con el estrés. Este era espontáneo de tipo paroxístico (7-8 paroxismos al día) y persistente quemante, además podía ser desencadenado por los estímulos mecánicos (roce de la piel) y al intentar movilizar las articulaciones del carpo e interfalángicas. Como indicación terapéutica solo se había prescrito dipirona (300 mg) por vía oral para el dolor. Al examen físico, la extremidad se encontraba inflamada con cambios de coloración hacia la hiperhemia que empeoraba con los cambios gravitacionales. La piel estaba sudoro-

sa, fina y lisa, algo rugosa a nivel de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas, las cuales presentaban imposibilidad para su movilización. La articulación escápulo-humeral se encontraba limitada por el dolor al intentar la abducción aproximadamente a 30° e imposibilitadas las rotaciones del hombro. Se constató edema severo, hipoestesia del primer, segundo, tercer y mitad del cuarto dedo, así como alodinia táctil mecánica dinámica de la mano y antebrazo. La mano se encontraba en flexión por pérdida de la función motora de los músculos extensores. Según una escala numérica de Likert de 0 a 10 (0 como no dolor y 10 el dolor irresistible) (18) la paciente consideró integralmente su dolor con un valor de 5. La actividad funcional articular, la posición, destreza y fuerza contra la gravedad de la mano se consideraron según la escala de Enneking y colaboradores para pacientes amputados (19). Inicialmente, presentaba limitación severa, con pérdida de la función articular del carpo y hombro del miembro superior izquierdo.

Estudio de conducción nerviosa inicial: Conducción nerviosa sensitiva de los nervios mediano, cubital y radial sin alteraciones. Conducción nerviosa motora del nervio cubital: Sin alteraciones. Conducción nerviosa motora del nervio mediano con latencia distal retardada y amplitudes disminuidas. Conducción nerviosa motora del radial mostró amplitudes disminuidas, duración prolongada y disminución de la velocidad de conducción.

Electromiografía (EMG): Deltoides, bíceps, coracobraquial sin alteraciones, flexor radial del carpo, flexor corto del primer dedo, flexor digital profundo con PUM polifásicos y patrón aislado, extensores del antebrazo con abundantes signos de denervación. No contracción voluntaria.

En esta paciente existían alteraciones mielínico-axonales discretas del nervio mediano y mielínico-axonales severas del nervio radial, con signos de denervación de los músculos extensores del antebrazo y del primer dedo con ausencia de contracción voluntaria.

Con todos estos elementos clínicos y los aportados por los estudios electrofisiológicos se emitió el diagnóstico de SDRC tipo II.

TRATAMIENTO

Bloqueos anestésicos del ganglio estelar (Lidoca-

ína 0,5% 10 mL, por vía paratraqueal y del plexo braquial (mezcla de Lidocaína 0,5% y Bupivacaína 0,25% 20 mL, por vía axilar) una sesión semanal en número de 10 sesiones.

Férula estática-dinámica

Vimang (300mg) 2 tabletas/8 horas por 4 meses, aplicación local 3 veces al día crema 1,2% Vimang.

Al mes y medio de iniciar el tratamiento se asoció la fisioterapia (técnicas de magnetoterapia, ejercicios de destreza y estímulo eléctrico con corriente interferencial).

EVOLUCIÓN CLÍNICA

A las dos semanas de tratamiento los paroxismos habían desaparecido por completo. A las 5 semanas la escala de dolor había descendido a nivel 0-1. En la semana 10 la paciente logró la extensión del carpo. En estos momentos, han transcurrido 5 meses de su captación y recuperó la sensibilidad de los 4 dedos, es capaz de realizar la abducción y la rotación anterior del hombro, la posterior con limitación. La mano presenta la temperatura normal, no se observa hiperhidrosis ni cambios vasomotores, la piel presenta su textura normal, se mantiene sin dolor y ha continuado progresando en la flexo-extensión de la articulación del carpo. Ella continúa realizando ejercicios y se aplica la crema Vimang en la mano. Se observó la recuperación de más del 50% de las funciones de las dos articulaciones afectadas, por lo que se consideró a la paciente como limitada leve, (Fig. 1).



Fig. 1. A. Imagen dorsal de la mano izquierda y B Imagen palmar de la mano izquierda. No se observa edema ni cambios de coloración, mejoría del trofismo de la piel. Flexo-extensión de los dedos conservada. Flexo-extensión del carpo limitada pero posible. Foto tomada a los dos meses del alta después de concluir las 10 sesiones de bloqueos y el tratamiento con Vimang (tabletas 300 mg y crema 1,2%) por 4 meses.

Estudio de Conducción a los 5 meses de inicio del tratamiento: El estudio del nervio cubital motor no mostró alteraciones, tampoco el del nervio mediano motor. El nervio radial mantiene las latencias distales y duraciones retardadas, así como las amplitudes disminuidas. En resumen la velocidad de conducción está disminuida. Hay una recuperación total del nervio mediano motor. El nervio radial motor, a pesar de mantener las alteraciones mielínico axonales, evolutivamente mostró mejor respuesta.

DISCUSIÓN

El presente estudio constituye la primera comunicación en la literatura de la utilización de las formulaciones Vimang®, crema y tabletas, en el tratamiento del SDRC (1-3). Esta paciente fue considerada inicialmente de pronóstico reservado, por la lesión importante del nervio radial, evidenciada clínica y electrofisiológicamente. Sin embargo, la evolución fue muy favorable. La introducción de los bloqueos simpáticos a los 4 meses de establecido el síndrome y en una frecuencia de uno semanal, no tuvieron, al parecer, un efecto deletéreo en este caso, aunque los signos inflamatorios y vasomotores ubicaban evolutivamente a esta paciente aún en una fase aguda (1,2). Solo fue necesario asociar amitriptilina a bajas dosis al Vimang durante los primeros 15 días de tratamiento, la cual se retiró por referir la paciente alteraciones del sueño y por el descenso en la escala de dolor a niveles álgicos tolerables, para desaparecer este a las 5 semanas de tratamiento. De manera similar, las alteraciones vasomotoras, el edema y los trastornos sensoriales fueron desapareciendo evolutivamente. Estos resultados permitieron la introducción precoz de las técnicas de rehabilitación, elemento decisivo en su recuperación integral (2). La contribución de las tabletas y la crema Vimang a estos resultados pudieran explicarse por su actividad antioxidante y antiinflamatoria demostrada *in vitro e in vivo* en modelos animales (16). Se ha reconocido la importancia de la respuesta inmunológica central y periférica frente a la lesión nerviosa, en la génesis de los síndromes de dolor neuropático (10). Hu y colaboradores demostraron que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α , por sus siglas en inglés) y la interleucina 1 beta (IL-1 β), podían suprimir a los transportadores de glutamato en cultivos de astrocitos, hecho que sugiere que las citocinas liberadas por las glías podrían incrementar la alteración de sus concentraciones extracelulares (8,10). Además, se conoce que ellas por sí

mismas pueden liberar glutamato ante la estimulación por ATP y prostaglandinas (PGs). También, la producción de D-serina por estas células, que interactúa con el receptor NMDA con mayor afinidad que la propia glicina, pueden ser elementos que contribuyan al incremento de la transmisión glutamatérgica (10). Recientemente, se ha demostrado el incremento significativo de IL-1 β e IL-6 en el líquido cerebro-espinal de pacientes afectados de SDRC (20). Hallazgos similares en modelos de daño neuropático en roedores, mostraron aumento de los niveles de citocinas pro-inflamatorias en nervios periféricos, ganglio de la raíz dorsal (GRD) y CDE, efecto que era revertido por los inhibidores de la actividad glial (10). Estas evidencias soportan la idea, de que al menos en parte, el fenómeno fisiológico que explica la exageración del dolor en estos procesos sea de naturaleza neuroinmune (3,20).

El Vimang inhibe el edema de la oreja inducido con ácido araquidónico y con ésteres de forbol (PMA), que exploran con cierta selectividad las vías de la LOX y la COX respectivamente (21). Además, en estudios bioquímicos adicionales en estos modelos hay una reducción sistémica del TNF α , el cual participa primariamente en el establecimiento de la hiperalgia (22). La expresión de esta citocina pro-inflamatoria favorece la liberación de IL-1, IL-6 e IL-8, reduce el umbral de activación de fibras C, induce la liberación de neuropéptidos como la sustancia P (SP) y el péptido relacionado al gen de la calcitonina (PRGC) y desencadena las vías dependientes de la COX, para la formación de las PGs (8). Además, conjuntamente con el IFN γ , el TNF α amplifica la producción de aniones superóxido por los neutrófilos y la biosíntesis de NO, por aumento de la actividad de todas las isoformas de la óxido nítrico sintasa (NOS) (3,8). En estudios *in vitro* diseñados para explorar el mecanismo de acción de los efectos descritos anteriormente, el extracto inhibió la producción de TNF α y NO en líneas celulares de macrófagos y microglías (RAW264.7 y N9) (macrófagos residentes del SNC en microglia) (22,23). En macrófagos murinos después de la estimulación con LPS e interferon-gamma el Vimang redujo los niveles de NOS-2 ARNm y NOS-2 y de COX-2 ARNm y COX-2 (sin efectos sobre COX-1), así como de PGE $_2$, que posee un reconocido papel como mediador de la hiperalgia, (23-25). La IL-1 β es considerada una molécula muy importante en el desarrollo de la hiperalgia inflamatoria, por sus mecanismos indirectos sobre la liberación de PG, la inducción de receptores de bradicinina y el aumento en las concentraciones locales del factor de crecimiento nervioso (8). La eviden-

cia de que el producto previene la activación del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- κ B) inducida por TNF α y no afecta la expresión de su inhibidor citoplasmático, I κ B, unifica y da soporte a todos los resultados anteriores (26). Se ha demostrado la participación del TNF α en la plasticidad sináptica a través de la activación del NF- κ B y la potenciación a largo plazo (LTP) de fibras C que induce a nivel espinal, fue prevenida en modelos de dolor neuropático por inhibidores de NF- κ B, p 38 MAPK y JNK (27).

La inhibición exclusiva de la fase II en la prueba de la formalina (DE50 de 8,4 mg/kg) sugiere sus potencialidades para el tratamiento del dolor patológico y su acción antihiperalgésica (13,16). En la actualidad se le ha atribuido gran importancia a los cambios periféricos observados en el SDRC, que son dependientes de la actividad antidrómica de las fibras C, en especial la liberación de SP, PRGC (28). El neuropéptido Y (NPY), con tasas elevadas en estos pacientes, también se ha relacionado con la inducción de alteraciones vasomotoras y alodinia; así como el péptido intestinal vasoactivo (VIP) que se ha implicado en el estímulo de la reabsorción ósea, la secreción de glándulas sudoríparas y la vasodilatación (3,14). Recientemente, se ha demostrado el papel de los receptores de aminoácidos excitatorios periféricos en la regulación del dolor inflamatorio, ellos están presentes en los axones sensoriales y en las fibras eferentes simpáticas post-ganglionares y son sobre-regulados en estas condiciones (29). La inyección de la formalina no solo activa los nervios sensoriales, sino que produce sensibilización periférica y central de acuerdo a las concentraciones utilizadas que van desde 0,5-5% en esta prueba (29). Las respuestas conductuales son referidas dentro de este rango, pero los mecanismos subyacentes a bajas y altas concentraciones son diferentes. A bajas concentraciones (<2%) existe una actividad predominante del componente capsaicina-sensitivo-neurogénico, mientras que a altas concentraciones (5%) están involucrados componentes inflamatorios más complejos (29). Sólo a las altas concentraciones de formalina se activa la microglia en el CDE y se produce hiperalgia persistente (10,29). También, se sabe que la formalina al 5%, pero no al 2%, libera glutamato en el CDE de la rata y localmente en la pata trasera, pero no se ha estudiado este efecto a bajas concentraciones (29). De acuerdo a los resultados en este modelo, a una concentración de formalina 1%, este producto podría mostrar actividad sobre el proceso de sensibilización periférica, específicamente sobre el componente capsaicina-sensitivo-neurogénico.

Estudios recientes *in vitro* en oligodendrocitos y en neuronas (no publicados) apoyan los efectos favorecedores en la prevención de la muerte neuronal excitotóxica inducida por receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), muchas de estas células son interneuronas inhibitorias (8). Se observó una disminución de las concentraciones de glutamato, que lo hacen menos bio-disponible para la interacción con sus receptores, en especial el NMDA. Múltiples evidencias soportan la participación de la vía postsináptica receptor NMDA-NO-GMPc en el proceso de hiperexcitabilidad del CDE que promueve el establecimiento de la hiperalgesia observada en el síndrome (30,31). El extracto podría favorecer el equilibrio inhibición-excitación del CDE (8,31). La actividad neuroprotectora, demostrada en modelos de isquemia transitoria de la carótida en roedores (17), también podría favorecer su introducción en el tratamiento del dolor neuropático y los resultados favorables en esta paciente. El Vimang® podría ser un producto de utilidad en el tratamiento del SDRC y otros síndromes de dolor neuropático. Los estudios básicos y clínicos se deben dirigir en este sentido.

CORRESPONDENCIA

E-mail: beatriz.garrido@infomed.sld.cu
 Financiación: Proyecto CITMA # 00403238
 Conflictos de interes: No declarados

BIBLIOGRAFÍA

1. Birklein F, Handwerker HO. Síndrome Doloroso Regional Complejo. Una manera de resolver la complejidad. Pain 2001; 94: 1-6.
2. Baron R, Binder A, Ludwing J, Schattschneider, Wasner GL. Diagnostic Tools and Evidence-Based Treatment of Complex Regional Pain Síndrome. In: Flor H et al. IASP Scientific Program Committee. Pain-2005 an Updated Review: Refresher Course Syllabus. Seattle: IAPS PRESS; 2005, p. 293-306.
3. Jänig WJ. Pathophysiology of Complex Regional Pain Syndrome. In: Flor H et al. IASP Scientific Program Committee. Pain-2005 an Updated Review: Refresher Course Syllabus. Seattle: IAPS PRESS; 2005, p. 307-316.
4. Huygen F, Ramdhani N, Van Toorenenbergen A, Klein J, Zijlstra FJ. Mast Cells are involved in inflammatory reactions during Complex Regional Pain Syndrome. Immunology Letters 2004; 91: 147-154.
5. Leis S, Weber M, Schmelz M, Birklein F. Facilitated neurogenic inflammation in unaffected limbs of patients with CRPS. Neuroscience Letters. 2004; 359: 163-6.
6. Oaklander AL, Rissmiller JG, Gelman LB, Zheng L, Chang Y, Gott R. Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in Complex Regional Pain Syndrome-I (reflex sympathetic dystrophy). Pain 2006; 120: 235-43.
7. Albrecht PJ et al. Pathologic alterations of cutaneous innervation and vasculature in affected limbs from patients with Complex Regional Pain Syndrome. Pain 2006; 120: 244-66.
8. García LE, Martínez MP, González HL. Inflamación y dolor: cambios en el sistema nervioso periférico y central. MEDUNAB 2001; 4 (10): 1-14.
9. Vaneker M, Wilder-Smith OHG, Schrombges P, Man-Hermsen I, Oerlemans HM. Patients initially diagnosed as warm or cold complex regional pain syndrome show differences in central sensory processing some eight years after diagnosis: a quantitative sensory testing study. Pain 2005; 115: 204-11.
10. De Leo J.A, Tawfik VL, La Croix-Fralish ML. The tetrapartite synapse : Path to CNS sensitization and chronic pain. Pain 2006; 122: 17-21.
11. Guevara García M, González Laime S, Álvarez León A, Riaño Montalvo A, Garrido Garrido G, Nuñez Selles AJ. Uso etnomédico de la corteza de Mangifera indica L. en Cuba. Rev. Cubana Plant. Med. 9: 1, 2004.
12. Martinez Sanchez G, Delgado R, Pérez Davison G, Garrido G, Núñez Sellés AJ and León Fernández OS. Evaluation of the *in vitro* antioxidant activity of Mangifera indica L. Extract (Vimang). Phytother. Res. 14: 424, 2000.
13. Garrido G, González D, Delporte C, Backhouse N, Quintero G, Núñez-Sellés AJ, Morales A. Analgesic and anti-inflammatory effects of Mangifera indica L. Extract (Vimag). Phytother.Res. 2001; 15: 18-21.
14. Kress M. Role of Inflammatory Mediators and the Response of Primary Afferents. In: Flor H et al. IASP Scientific Program Committee. Pain-2005 an Updated Review: Refresher Course Syllabus. Seattle: IAPS PRESS; 2005, p. 197-205.
15. Zollinger PE, Tuinbreijer WE, Kreis RW, et al. Effects of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. Lancet 1999; 354: 2025-2028.
16. Delgado R, Garrido G, González D, Herrera B, Beltrán A, Lemus Y, Rodríguez J, Quintero G, Lodeiro L, Tamayo D, Sironi M, Ledón N, Romay C, García D, Núñez-Sellés AJ. Mangifera indica L. extract (Vimang) as a natural antioxidant with antinociceptive and anti-inflammatory properties. Minerva Medica 92: 98, 2001.

17. Martínez G, Candelario E, Giuliant A, León O.S, Ram S, Delgado R, Núñez-Sellés A.J. *Mangifera indica* L. Extract (Vimag) Reduces Ischaemia-Induced neuronal loss and oxidative damage in the Gerbil Brain. *Fred. Rad.Res.*2001; 35 (5) 465-473.
18. González-Escalada JR. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2005; 12: 169-180.
19. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop* 1993; 286: 241-246.
20. Alexander GM, van Rijn MA, van Hilten JJ, Peireault MJ, Schwartzman RJ. Changes in cerebrospinal fluid levels of pro-inflammatory cytokines in Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2005; 116: 213-219.
21. Garrido G, González D, Lemus Y, García D, Lodeiro L, Quintero G, Delporte C, Núñez-Sellés AJ, Delgado R. *In vivo and in vitro* anti-inflammatory activity of *Mangifera indica* L. extract (VIMANG®). *Pharmacol. Res.* 50: 143, 2004.
22. Garrido G, Delgado R, Lemus Y, Rodríguez J, García D, Núñez-Sellés AJ. Protection against septic shock and suppression of tumor necrosis factor alpha and nitric oxide production on macrophages and microglia by a standard aqueous extract of *Mangifera indica* L. (Vimang®). Role of mangiferin isolated from the extract. *Pharmacol. Res.* 50: 165, 2004.
23. García D, Delgado R, Ubeira FM, Leiro J. Modulator effects of rat macrophage function by *Mangifera indica* L extract (Vimang) and mangiferin. *Int. Immunopharmacol.* 2: 797, 2002.
24. Beltrán A, Ledón N, Romay C, Sironi M, Quintero G, Garrido, Delgado R. Extracto acuoso de *Mangifera indica* L. (VIMANG) y mangiferina inhiben la expresión de ICAM-1 en células endoteliales estimuladas con citocinas pro-inflamatorias. *Rev. Cubana Invest. Bioméd.* 22: 164, 2003.
25. García D, Leiro J, Delgado R, San Martín ML, Ubeira FM. *Mangifera indica* L. extract (Vimang) and mangiferin modulate mouse humoral immune response. *Phytother. Res.* 17: 1182, 2003.
26. Garrido G, Blanco-Molina M, Sancho R, Macho A, Delgado R, Muñoz E. An aqueous stem bark extract of *Mangifera indica* (Vimang®) inhibits T cell proliferation and TNF-induced activation of nuclear transcription factor NF-kappaB. *Phytother. Res.* 19: 211, 2005.
27. Lin YL. Tumor necrosis factor α induces long-term potentiation of C-fiber evoked field potentials in spinal dorsal horn in rats with nerve injury: the role of NF-kappa B, JNK and p38 MAPK. *Neuropharmacology* 2007; 52: 708-715.
28. Guo TZ, Offley SC, Boyd EA, Jacobs CR, Kingery WS. Substance P signalling contributes to the vascular and nociceptive abnormalities observed in a tibial fracture rat model of complex regional pain syndrome type 1. *Pain* 2004; 108: 95-107.
29. Sawynok J, Reid A. Modulation of formalin-induced behaviors and edema by local and systemic administration of dextromethorphan, memantine and ketamine. *European Journal of Pharmacology* 2002; 450: 153-162.
30. Xu M, Kim CJ, Neubert MJ, Heinricher MM. NMDA receptor-mediated activation of medullary pro-nociceptive neurons is required for secondary thermal hyperalgesia. *Pain* 2007; 127: 253-262.
31. Vetter G, Geisslinger G, Tegeder I. Release of glutamate, nitric oxide and prostaglandin E2 and metabolic activity in the spinal cord of rats following peripheral nociceptive stimulation. *Pain* 2001; 92 :213-218.