



Ginkgo biloba. Foto: Salvador Cañigueral

Aplicaciones clínicas del extracto de la hoja de *Ginkgo biloba*

Miguel A. Morales Segura

Sandro Bustamante Delgado

Roberto Gallardo Torres

Abstract

Many scientific studies and clinical trials have been made world wide with the extract of *Ginkgo biloba* leaf (EGb), the nowadays most widely used phytomedicine. Since 1975, more than 34 human studies have been published. It has several recognized pharmacological actions, such as antioxidant, vasodilator, oxygen and glucose metabolism regulator, and neuroprotector. EGb therapeutic uses include symptomatic relief of memory deficit, attention lost, SSRI-resistant depression, motion sickness, tinnitus, and migraine. Several studies demonstrated significant improvement in degenerative dementia, either primary, vascular or the mixed forms. It decreases retinal edema, and also reverses the antidepressant drugs induced sexual dysfunction. The present bibliographic review point at the pharmacological and clinical data that support the therapeutic use, efficacy and safety of a standardized *Ginkgo biloba* extract (24% flavonoids and 6% terpenes).

Key words

Ginkgo biloba, antioxidant, vasodilator, neuroprotector, memory deficit, depression, dementia.

Resumen

Una gran cantidad de estudios científicos y ensayos clínicos han sido realizados en todo el mundo con el extracto de la hoja de *Ginkgo biloba* (EGb), siendo hoy en día el fitofármaco de mayor uso. De las diversas acciones farmacológicas reconocidas destacan su capacidad antioxidante, vasodilatadora y reguladora del metabolismo del oxígeno y de la glucosa, además de un importante papel neuroprotector. Los usos terapéuticos de EGb incluyen la mejoría sintomática del déficit de memoria y de atención; depresiones resistentes, mareos, tinnitus y cefaleas. El EGb posee una demostrada acción sobre la demencia degenerativa, tanto primaria, vascular y sus formas mixtas. Disminuye el edema retiniano y revierte la disfunción sexual inducida por antidepressivos. El presente análisis bibliográfico busca señalar los datos farmacológicos en torno al extracto normalizado de *Ginkgo biloba* (24% flavonoides, 6% terpenos) que sustentan su uso terapéutico y que lo hacen un fitofármaco eficaz y seguro.

Palabras clave

Ginkgo biloba, antioxidante, vasodilatador, neuroprotector, déficit de memoria, depresión, demencia.

Introducción

Existen fuentes escritas de la Medicina China que establecen la utilización de *Ginkgo biloba* desde hace 5000 años, siendo las primeras aplicaciones descritas para el tratamiento de los sabañones, el asma, para la pérdida de la memoria de los ancianos, dolor de cabeza, mareos, y lesiones traumáticas con consecuencias graves derivadas del edema (1, 2). A su vez, las semillas eran consideradas como digestivas y se solían utilizar en aquellos trastornos provocados por el abuso del alcohol.

Se han hallado registros fósiles de ginkgo que datan de más de 200 millones de años. Esto lo convierte en la especie arbórea más antigua del mundo y es la misma que tenemos ocasión de observar en parques y jardines. El *Ginkgo biloba* es un árbol relicto, originario de China (valle del Yangzi Jiang), único representante de la familia *Ginkgoaceae*, y puede vivir hasta 1000 años. Su altura suele sobrepasar los 35 metros y sus hojas poseen una forma de abanico característica. En nuestro siglo, en los años cincuenta, se comenzó a investigar farmacológicamente esta droga en los laboratorios del Dr. W. Schwabe en Alemania y se llegó a estandarizar el extracto concentrado

obtenido de sus hojas, conocido como EGb 761. En la actualidad los extractos de hoja de ginkgo se usan especialmente por vía oral y constituye el fitofármaco más prescrito y con el respaldo de alrededor de cuatro centenares de trabajos científicos clínicos y básicos.

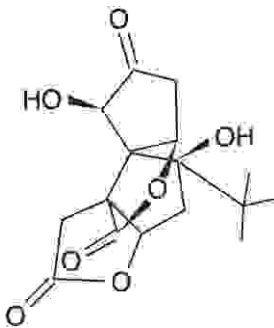
Partes usadas

El preparado utilizado es un extracto de las hojas concentrado, purificado y estandarizado con relación a aquellos compuestos que son terapéuticamente relevantes. Los mejores extractos hacen referencia a una estandarización en base a los flavonoides y las lactonas terpénicas, con 24% y 6%, respectivamente (3).

Constituyentes químicos

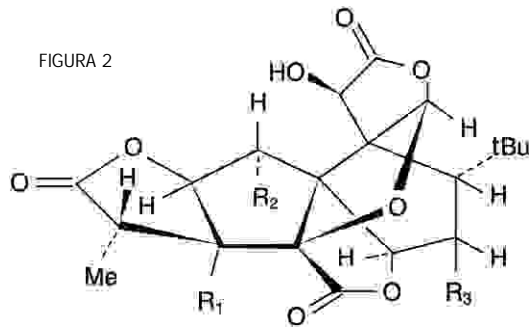
Los principales grupos de constituyentes los conforman las lactonas sesquiterpénicas (bilobáldo, FIGURA 1) y diterpénicas (ginkgólidos A, B, C, J, M, FIGURA 2) proantocianidinas, bioflavonas (ginkgetina, isoginkgetina, bilobetina, FIGURA 3) así como agliconas flavónicas (quercetina, kaemferol, FIGURA 4) y sus heterósidos. Contiene también pequeñas cantidades de ácido ginkgólico.

FIGURA 1



Bilobáldo

FIGURA 2



Ginkgolidos	R ₁	R ₂	R ₃
A	OH	H	H
B	OH	OH	H
C	OH	OH	OH
J	OH	H	OH
M	H	OH	OH

Acciones farmacológicas

Entre estas acciones se incluyen la neuroprotectora, la mejora de la perfusión circulatoria, antiagregante plaquetaria, protectora frente a la hipoxia, cronotrópica positiva, inmunoestimulante, vasoconstrictora, antioxidante y antiagregante plaquetaria. Aporta una mayor capacidad de respuesta del tejido cerebral a la hipoxia. Bloquea el desarrollo del edema cerebral por traumas o tóxicos y acelera la descongestión. Favorece el alivio del edema retiniano y de las lesiones celulares de la retina. Mejora la perfusión circulatoria, particularmente en el cerebro.

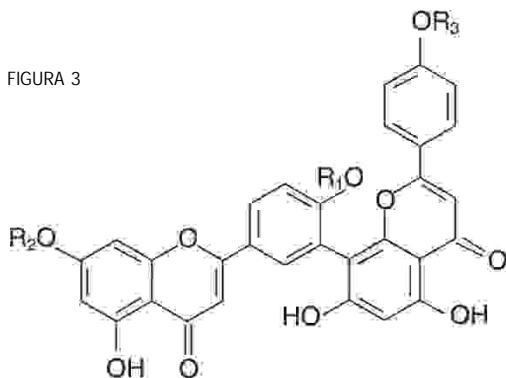
El extracto de hoja de ginkgo y la circulación periférica y central

- Hemodinámica: el extracto de hoja de ginkgo ejerce una acción anti-isquémica y alivia el espasmo arteriolar.
- Hemorreológica: El EGb antagoniza la hiperagregación plaquetaria y de eritrocitos.
- Metabolismo: El EGb favorece una mejor captación de la glucosa y del oxígeno bajo condiciones de isquemia, estimulando la glucólisis aeróbica y promoviendo el aclaramiento del lactato.

El extracto especial de *Ginkgo biloba* (EGb) con el cual se han realizado numerosos estudios farmacológicos, ha demostrado múltiples efectos entre los cuales se pueden incluir: La mejora del metabolismo de la glucosa (5), la estabilización de la membrana plasmática (6), efectos antioxidantes determinados por la captación de radicales libres (7, 8), antagonismo del factor activador de plaquetas (PAF) (9, 10, 11), efecto vasodilatador provocado por flavonoides como la quercetina (12). Además por último en el sistema colinérgico del Sistema Nervioso Central (SNC) puede inducir aumento en la síntesis de acetilcolina y además, un aumento de los receptores colinérgicos (13) que en el anciano se ven reducidos en número.

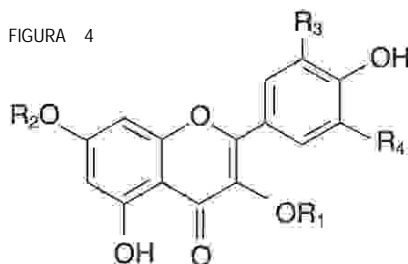
Los primeros estudios con este extracto, EGb, fueron enfocados hacia su capacidad vasorreguladora y antioxidante en el SNC (14). Las lactonas terpénicas (específicamente los ginkgolídeos A y B, que son lactonas diterpénicas policíclicas con estructuras tridimensionales en forma de "caja") presentan una potente acción inhibitoria del PAF. Esta propiedad farmacológica, junto a los factores antes mencionados, ha permitido utilizar clínicamente el EGb para inhibir los efectos negativos

FIGURA 3



	R ₁	R ₂	R ₃
Amentoflavona	H	H	H
Bilobetina	CH ₃	H	H
Sequojaflavona	H	CH ₃	H
Ginkgetina	CH ₃	CH ₃	H
Isoginkgetina	CH ₃	H	CH ₃
Sciadopitisina	CH ₃	CH ₃	CH ₃

FIGURA 4



Flavonoles	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Kempferol	H	H	H	H
Quercetina	H	H	OH	H
Isoramnetina	H	H	OCH ₃	H
Miricetina	H	H	OH	OH

de la isquemia ⁽¹⁵⁾, y por lo tanto es una poderosa herramienta terapéutica en los derrames cerebrales ^(16, 17). Recientes investigaciones indican que el bilobárido, otra de las lactonas terpénicas obtenidas de las hojas del ginkgo tiene acción neuroprotectora ⁽¹⁸⁾.

En estudios experimentales realizados en animales se ha demostrado que el EGb favorece la recuperación del tejido neural y mejora el aprendizaje en ratas que han sido lesionadas en la corteza frontal ⁽¹⁹⁾.

La monografía de la Comisión E del Ministerio de Sanidad Alemán (1994) considera probadas experimentalmente las siguientes acciones farmacológicas del extracto de hoja de ginkgo ⁽⁴⁾.

1. Mejoría en la tolerancia a la hipoxia, particularmente del tejido cerebral.
2. Inhibición del desarrollo de edema cerebral causado por traumas o intoxicación y aceleración de la descongestión.
3. Reducción del edema retiniano y de las lesiones celulares en la retina.
4. Inhibición de la reducción del número de receptores colinérgicos muscarínicos y α -2-adrenoceptores relacionado con la edad. Estimulación de la absorción de colina en el hipocampo.
5. Aumento de la memoria y capacidad de aprendizaje.
6. Mejoría en la compensación de la perturbación del equilibrio.
7. Mejoría en la perfusión circulatoria, particularmente en la región de la microcirculación.
8. Mejoría en las propiedades reológicas de la sangre.
9. Inactivación de radicales libres.
10. Antagonismo del factor de activación plaquetaria (PAF).
11. Efecto neuroprotector.

Mecanismos de acción

El EGb disminuye la velocidad de desaparición de los receptores muscarínicos y α -2-adrenoceptores asociada al envejecimiento y favorece el mantenimiento de los procesos de captación de colina en los terminales nerviosos del hipocampo. Por su propiedad antioxidante, inactiva radicales libres de manera más potente que la vitamina E.

Antagoniza al PAF, factor agregante plaquetario, evitando la formación de coágulos y promoviendo su lisis. También inhibe el broncoespasmo inducido por el PAF. Su efecto espasmolítico es ejercido con una actividad similar a la de la papaverina. Presenta actividades antiserotoninérgicas y anti-histaminicas periféricas, como la ciproheptadina.

Reacciones adversas

Su ingestión no se asocia a efectos adversos serios. Pueden haber molestias gastrointestinales y cefaleas. Lo que suele ser más común son las reacciones alérgicas; el ácido ginkgólico y la bilobina son estructuras alergénicas. En una paciente coreana, residente en Estados Unidos, se reportó un hematoma subdural espontáneo que fue asociado con una ingestión crónica de extracto de hoja de ginkgo durante alrededor de dos años. No se contaba sin embargo con la historia clínica de la paciente, que había vivido gran parte de su vida en su país natal ^(20, 21).

Interacciones

El EGb puede producir hemorragias espontáneas cuando se combina con el uso crónico de aspirina ⁽²²⁾. También puede potenciar el efecto de la inyección intracavernosa de papaverina para el tratamiento de la impotencia sexual, cuando la papaverina sola es ineficaz (20% de los casos) y actúa como un reemplazante adecuado en 50% de los pacientes con disfunción eréctil arteriosa ⁽²³⁾.

Aunque de forma meramente especulativa, se ha sugerido que podría interactuar con los IMAOs, pero se carece de estudios clínicos que así lo hayan demostrado ⁽²¹⁾.

Toxicidad

La dosis letal DL₅₀ del extracto EGb en ratón es de 7,725 g/Kg de peso vía oral y de 1,1 g/Kg de peso vía venosa ⁽²⁴⁾. La administración del extracto a ratas por un periodo de 33 días, vía intraperitoneal, a dosis de 17,5 mg/Kg/día y durante 18

TABLA 1. Acciones farmacológicas (Comisión E).

semanas vía oral a dosis de 15 mg/Kg/día, no revelaron alteraciones de los parámetros biológicos y sanguíneos, peso de órganos y anatomopatológicos.

La toxicidad crónica se ha estudiado en ratas y perros. La administración diaria por un plazo de 27 semanas en ratas y 26 semanas en perros, no dio origen a alteraciones biológicas, hematológicas, histológicas, ni en las funciones renales ni hepáticas. También en perros, se han observado alteraciones vasculares transitorias tales como vasodilatación facial. Estas manifestaciones aparecieron a los 35 días de tratamiento con una posología de 400 mg/Kg/día, lo que equivaldría en un hombre de 60 Kg a una dosis diaria de 24 g. Estas alteraciones vasculares no se produjeron en perros con una dosis de 100 mg/Kg/día.

Estudios clínicos

Disfunción sexual por antidepresivos

En un trabajo presentado en la reunión anual de la Asociación Psiquiátrica Americana, en mayo de 1997, Cohen y Bartlik establecieron que, tras 4 semanas de tratamiento con una dosis media de 207 mg/día de extracto de hoja de ginkgo (EGb), se observó un 84% de efectividad en el tratamiento de la disfunción sexual inducida por antidepresivos. Estos autores señalaron que fue más efectivo en mujeres que en hombres y que mejoraba significativamente las cuatro fases del ciclo de respuesta sexual: deseo, excitación, orgasmo y resolución. Además, los pacientes manifestaron que habían mejorado su funcionamiento cognitivo, claridad mental y memoria. Aunque los autores reconocieron que los mecanismos por los cuales se ejercía este efecto del EGb no estaban aun claros, plantearon una discusión en torno a los efectos anti-agregante plaquetario, prostaglandinas, vasodilatación periférica y modulación central de los receptores de serotonina y norepinefrina ⁽²⁵⁾.

Demencia e insuficiencia cerebrovascular

Diversos estudios clínicos realizados desde 1980 hasta 1995, han demostrado la eficacia del EGb en el tratamiento de la pérdida de memoria, depresión y desorientación asociada con la declinación cognitiva relacionada a la edad. Usando dosis diarias que van desde los 120 a los 160 mg se aprecia una mejoría de estos síntomas y tam-

bién una notoria reducción en los síntomas de tinnitus y vértigo.

Con respecto al tratamiento de la insuficiencia cerebral con EGb, hasta el año 1992 se habían realizado veinte estudios en Alemania, quince en Francia, tres en Italia y dos en Gran Bretaña. La mayoría de estos 40 estudios fueron analizados por Kleijnen y Knipschild en 1992; concluyeron que la metodología de los trabajos era bastante variable y solamente ocho fueron de una calidad aceptable. No obstante, señalaron que no había diferencias notorias entre el efecto del EGb y co-dergocrina, fármaco usado en el tratamiento de la insuficiencia cerebral y que los resultados obtenidos con EGb eran positivos. Recomendaron finalmente el desarrollo de más estudios para establecer con mayor detalle la eficacia del extracto de ginkgo ⁽¹⁻²⁾.

Un estudio de seis meses de duración controlado con placebo que incluyó a 31 pacientes entre 54 y 89 años de edad con alteración moderada de la memoria de origen orgánico comprobó la eficacia del tratamiento con 120 mg/día de EGb ⁽²⁶⁾. Schmidt y col., en 1991, trataron 99 pacientes ambulatorios (de edad promedio 59 años, duración promedio de los síntomas 26 meses) con el diagnóstico de insuficiencia cerebral por más de doce semanas. Cincuenta pacientes recibieron una dosis diaria de 150 mg de EGb y 49 placebo. No hubo pacientes excluidos tras la randomización. Además de las apreciaciones hechas por los propios pacientes y los médicos, se hicieron evaluaciones de los síntomas siguientes: dificultades de concentración y de memoria, ausencias mentales, confusión, falta de energía, cansancio, carácter depresivo, ansiedad, tinnitus y cefaleas, ocho fueron mejoradas después de 12 semanas de tratamiento. En el grupo tratados con EGb, el 70% de los pacientes manifestó mejoría; este resultado contrasta con el 14% de mejoría en el grupo placebo. La apreciación médica señaló una franca mejoría en el 72% de los pacientes tratados y el 8% del grupo placebo ⁽²⁷⁾.

En otro ensayo, de tipo multicéntrico, se estableció la eficacia de 150 mg/día de EGb durante 12 semanas en 303 pacientes ambulatorios con insuficiencia cerebral. La media de edad era de 69 años y el promedio de duración de los malestares de 46 meses. Once de los síntomas antes men-

AÑO	AUTOR	ESTUDIO	MODELO	CASOS (N)	DOSIS (mg/d)	DURACION (semanas)	EXTRACTO
1999	Jassens. & col.	Insuficiencia venosa crónica	DC, CP	-	-	4	No esp.
1998	Brautigam & col.	Memoria visual corto plazo	DC, CP, R	241	-	24	70% v/v 1:4
1998	Itil & col.	Alzheimer moderado	R	18	240	-	EGb 761
1998	Maurer & col.	Atención / memoria	DC, CP, R	20	240	12	EGb 761
1998	Peters & col.	Claudicación intermitente	DC, CP, R, MC	111	120	24	EGb 761
1997	Cohen & Bartlik	Disfunción sexual por antidepresivos	FV	-	207	4	No esp.
1997	Le Bars & col.	Demencia Alzheimer / multiinfarto	DC, CP, R	309	120	52	EGb 761
1996	Blume & col.	Claudicación intermitente	CP, R	60	120	24	No esp.
1996	Kanowski & col.	Demencia Alzheimer / multiinfarto	DC, CP, MC	216	240	24	EGb 761
1993	Schubert & Halama	Depresión resistente	CP, R	40	240	8	EGb 761
1991	Brüchert & col	Demencia insuficiencia cerebro vascular	DC, CP	209	150	12	LI 1370
1991	Hofferberth	Demencia Alzheimer / multiinfarto	DC, CP	50	150	6	LI 1370
1991	Rai & col.	Demencia insuficiencia cerebro vascular	DC, CP	27	120	24	EGb 761
1991	Schmidt & col	Demencia insuficiencia cerebro vascular	DC, CP	99	150	12	LI 1370
1986	Haguenauer	Alteración del equilibrio	DC, MC	70	-	12	EGb 761
1986	Hindmarch	Memoria corto plazo	DC, CRUZ	8	120/240 /600	Dosis única	EGb 761

Simbología. DC = doble ciego, CP = control placebo, MC = multicentro, R = aleatorizado, CRUZ = entrecruzado, FV = farmacovigilancia, No esp.= no especificado.

TABLA 2. Estudios clínicos.

cionados estaban presentes en los pacientes seleccionados y el 95 % de los pacientes manifestaban problemas de memoria. Se excluyeron 94 pacientes tras la randomización. Después de doce semanas se observaron mejorías en 8 de los síntomas. De acuerdo a los mismos pacientes, 83% de los tratados con ginkgo se sentían mejorados, y 53% del grupo placebo también refirió mejoría. De acuerdo a la opinión médica, el 71% de los pacientes tratados, comparado con el 32% de los pacientes con placebo, habían mejorado dentro de las doce semanas ⁽²⁸⁾.

Tres estudios han demostrado la eficacia del EGb en pacientes con demencia primaria del tipo de Alzheimer o demencia por multi-infarto. El primero reclutó 40 pacientes hospitalizados de edades entre 50 a 75 años con un diagnóstico de demencia senil del tipo de Alzheimer (SDAT). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir diariamente 240 mg de EGb o placebo, durante tres meses. Los pacientes exhibieron mejorías en la memoria y en la atención al cabo de un mes, con un avance continuo en el segundo y tercer mes. También se observaron mejorías en la claridad mental, memoria, carácter y apetito. Otras mejorías en el grupo EGb incluyeron: disminución en las perturbaciones de orientación y depresión, mejor estabilidad emocional, disminución de la ansiedad y aumento en la motivación e iniciativa. Determinaciones de EEG mostraron una disminución en la componente de la onda *theta* en el cociente *theta/alfa* después del primer mes en el grupo EGb. Esta disminución continuó durante los tres meses. No se observaron reacciones adversas ⁽²⁹⁾.

El segundo estudio enroló 222 pacientes con SDAT media a moderada o con demencia por multi-infarto en un estudio multicéntrico de seis meses, doble ciego, controlado por placebo. Los pacientes tenían al menos 55 años de edad y fueron aleatorizados para recibir diariamente 240 mg de EGb o placebo. Cada paciente fue sometido a una serie de tests psicológicos que medían demencia y función cognitiva, incluyendo los tests de Impresión Global Clínica (CGI), la Escala de Observación Geriátrica de Nuremburg y el SKT (test corto de función cognitiva, memoria y atención). Sesenta pacientes fueron excluidos del estudio por violaciones del protocolo (por ejemplo, por tomar otros medicamentos) o enferme-

dades concurrentes. De los 156 pacientes que completaron el estudio, se notó una mejoría en dos de tres test psicológicos administrados en el grupo EGb. Fue notable la mejoría en los tests de CGI y SKT a las 24 semanas y una disminución en la depresión del grupo EGb. No se pudieron demostrar diferencias relativas entre los pacientes con SDAT o con demencia por multi-infarto. Sesenta y tres reacciones adversas fueron comunicadas en el grupo de tratados con EGb con sólo cinco reacciones que fueron juzgadas como severas ⁽³⁰⁾.

En un tercer ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo diseñado para establecer el efecto del EGb en la demencia, fue desarrollado por médicos e investigadores estadounidenses ⁽³¹⁾. Este estudio tuvo una duración de 52 semanas y se incluyeron 309 pacientes, de 45 años o mayores, con enfermedad de Alzheimer o demencia por multi-infarto (criterios DSM-III-R e ICD-10) que fueron tratados con 120 mg/día de EGb o con placebo, en las comidas. La severidad de la demencia fue suave a moderadamente severa, establecidas de acuerdo con la puntuación del examen del Estado Mini-Mental de entre 9 a 26 y el puntaje de Escala de Deterioro Global de 3 a 6. Los pacientes elegidos no debían tener otras condiciones médicas de significación como enfermedad cardíaca, diabetes insulino-dependiente, insuficiencia renal crónica, etc., así como otros desórdenes psiquiátricos como diagnóstico primario. El EGb resultó ser seguro, capaz de estabilizar y en un número sustantivo de casos de mejorar el rendimiento cognitivo y el comportamiento social de los pacientes dementes durante seis meses y hasta un año. Las mejorías establecidas con diferentes criterios fueron siempre en un mayor porcentaje en los tratados con EGb que aquellos con placebo. Por ejemplo, un 27 % de los pacientes del grupo EGb experimentaron una mejoría de 4 puntos según la subescala cognitiva de la escala de valoración de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog), comparado con el 14% de aquellos del grupo placebo. El 50% del grupo EGb mostraron mejoría de al menos dos puntos, comparado con el 29% en el grupo placebo. En la evaluación GERRI (evaluación geriátrica de la vida diaria y de la conducta social) un 37% de los tratados con EGb se consideraron mejorados y un 19% empeorados, comparado con el 23 % de mejoría y

40% de empeoramiento en el grupo placebo. No se observaron diferencias con la evaluación CGIC (Impresión Global Clínica de cambio). En resumen, 50% de los pacientes completaron el estudio, en comparación al 38% del grupo placebo. Un 30% de los pacientes en el grupo EGb reportaron al menos un efecto adverso, 31% en el grupo placebo. Los más comunes fueron malestares gastrointestinales.

Cada vez hay más evidencia proveniente de estudios preclínicos y clínicos que sostienen la hipótesis que el estrés oxidativo puede estar asociado con el inicio y progresión de la enfermedad de Alzheimer. Un cada vez mayor número de médicos está también recomendando las terapias de antioxidantes tales como altas dosis de vitamina E, para sujetos con Alzheimer y otros desórdenes neurodegenerativos. Altas dosis de vitamina E, extracto de hoja de ginkgo y selegilina son tres antioxidantes putativos que han sido sometidos a test en ensayos multicéntricos y aleatorizados en los Estados Unidos ⁽³²⁾.

En 1994, se publicó un ensayo clínico no controlado en el cual se determinó si el EGb o la tacrina tenían efectos farmacológicos notables en pacientes ancianos diagnosticados de posible o probable enfermedad de Alzheimer. Se presentaron datos de 18 pacientes (11 hombres, 7 mujeres) de una edad promedio de 67,4 años con un puntaje promedio en la Escala Mini-mental de 23,7 (valor en la escala de Depresión Geriátrica = 3,7; rango = 3,2-5,4), con una demencia suave a moderada. A cada paciente le fue administrada una dosis oral única de 40 mg de tacrina o 240 mg de EGb. Antes y después de la administración de EGb o tacrina, a cada paciente se le tomó un electroencefalograma computerizado (CEEG) de 10 minutos, de duración. Los resultados indicaron que el EGb y en menor grado la tacrina, indujeron efectos farmacológicos. Los efectos centrales producidos por el EGb en pacientes ancianos con demencia, fue similar a aquellos producidos por la tacrina, tanto como a los vistos tras la administración de otros activadores cognitivos tales como pramiracetam, vinpocetina, suloctidil y lisurida y drogas antidemencia, tacrina, donepezil, nimodipina, piracetam y oxiracetam, aprobadas en los Estados Unidos y Europa). Los resultados también mostraron que con 240 mg de EGb se

indujo un típico perfil de activador cognitivo en el CEEG de un número mayor de pacientes (8/18) que con 40 mg de tacrina (3/18) ⁽³³⁾.

En otro estudio, a doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo, en el que también se administraron 240 mg/día de EGb durante tres meses, se pudo observar mediante el test psicométrico SKT, para la determinación de atención y memoria, que los pacientes experimentaban una notoria mejoría reflejada por la variación del puntaje promedio desde 19,67 a 16,78, mientras el grupo placebo experimentaba un deterioro. Los resultados obtenidos de la impresión clínica global (CGI) y los resultados funcionales del EEG permitieron interpretar la evidencia de efectividad del EGb en el tratamiento de la demencia suave a moderada y de los efectos locales en el sistema nervioso central ⁽³⁴⁾.

Brautigam y col., en 1998, publicaron un estudio también aleatorizado, a doble ciego y controlado por placebo, en el cual constataron que pacientes en un rango de edades de entre 55 y 86 años, se veían beneficiados en su memoria visual de corto plazo (test de Benton) tras un tratamiento de 24 semanas con EGb. Cabe recordar que la primera declinación en la memoria de los ancianos corresponde a este tipo, memoria visual y reconocimiento facial ⁽³⁵⁾.

En un trabajo realizado en Gran Bretaña, ocho voluntarias sanas fueron incluidas en un estudio a doble ciego, entrecruzado, comparando EGb a dosis ascendentes (120, 240, 600mg) con placebo. Una hora después del tratamiento fueron sometidas a una batería de test. La memoria a corto plazo, estimada a través de la técnica de Sternberg, fue significativamente mejorada por el tratamiento de 600 mg de EGb, en comparación al placebo ⁽³⁶⁾.

Depresión resistente

La depresión es a menudo un signo temprano de declinación cognitiva e insuficiencia cerebrovascular en pacientes ancianos. Frecuentemente denominada "resistente", esta forma de depresión a menudo no responde al tratamiento con fármacos antidepresivos o fitofármacos como el extracto de hipérico (*Hypericum perforatum*). Un estudio demostró una reducción global en el flujo sanguíneo de ciertas regiones cerebrales en pacientes



Ginkgo biloba. Foto: Steven Foster

deprimidos con más de 50 años de edad, en relación con sujetos sanos ⁽³⁷⁾.

Cuarenta pacientes, de edades desde 51 a 78 años, con un diagnóstico de depresión resistente (insuficiente respuesta a tricíclicos o tetracíclicos por al menos tres meses) fueron aleatorizados para recibir ya sea EGb o placebo durante ocho semanas ⁽³⁸⁾. Los pacientes del grupo EGb recibieron 80 mg del extracto tres veces al día. Durante el estudio, los pacientes siguieron usando sus fármacos antidepressivos. En los pacientes tratados con EGb, hubo una declinación en los valores promedios de la Escala de Depresión de Hamilton, desde 14 a 7, al término de la cuarta semana. Este valor fue más reducido aún, hasta 4,5 al fin de las ocho semanas. En el grupo placebo se experimentó una disminución en un punto en la Escala de Depresión de Hamilton en el período de ocho semanas. Además de la significativa mejoría en los síntomas de depresión del grupo EGb, también se notó una mejoría en la totalidad de la función cognitiva. No se reportaron efectos adversos.

Claudicación intermitente

Aparte del uso en el deterioro cognitivo, otro uso muy común del EGb es en el tratamiento de la claudicación intermitente. Un estudio placebo-controlado examinó la eficacia del EGb en 60 pacientes con claudicación intermitente (estadio II). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 120 mg/día de EGb o placebo, durante seis meses. Se constató un significativo aumento en la distancia caminada sin dolor y en el máximo de distancia

camminada en el grupo EGb comparado con el placebo ($p < 0,0001$). Dos pacientes en el grupo EGb se quejaron de malestar gastrointestinal ⁽³⁹⁾.

En un estudio más reciente, Peters y col., 1998, reconfirmaron la eficacia del extracto de hoja de ginkgo en la claudicación intermitente. Mediante un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado por placebo y a doble ciego, se evaluó el efecto de EGb en pacientes con enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP) en estadio Fontaine IIb. Un total de 111 pacientes con EAOP (probada por angiografía) y claudicación intermitente (con una distancia de caminata sin dolor menor de 150 m medida en la cinta), fueron reclutados en 5 centros y tratados con placebo o EGb 761 con una dosis diaria de tres tabletas de 40 mg, durante 24 semanas. Al inicio del estudio, ambos grupos exhibieron un promedio de distancia caminada muy semejante; 108,5 m en el grupo EGb y 105,2 m en el grupo placebo. Al final del periodo de tratamiento estos valores aumentaron a 153,2 m y 126,6 m, respectivamente. La aceptación fue muy buena, sin efectos adversos. Las conclusiones fueron que el uso de EGb en pacientes con EAOP resulta muy seguro y que provoca un significativo, y terapéuticamente relevante, aumento de la distancia caminada por los pacientes ⁽⁴⁰⁾.

Insuficiencia venosa crónica

Recientemente se ha observado que el Ginkgo también es efectivo para reducir el número de células endoteliales circulantes, que es una medida del daño experimentado por el endotelio vascular en pacientes con insuficiencia venosa crónica. Pacientes tratados con EGb han reducido el número de células endoteliales circulantes en un 14,5% después de 4 semanas de tratamiento, en cambio en el grupo placebo se observó una variación promedio de 8,4%. En este estudio se confirmó la importante participación de las alteraciones del endotelio en el desarrollo de las venas varicosas y sugirieron una acción potencialmente beneficiosa de este fitomedicamento sobre la pared venosa ⁽⁴¹⁾.

Tratamiento de alteraciones del equilibrio

Un estudio fue realizado en tres centros, incluyendo 70 pacientes con vértigo de reciente aparición y origen indeterminado. Consistió en un ensayo a doble ciego que se prolongó tres meses. Se demostró la

eficacia del EGb sobre la intensidad, frecuencia y duración del trastorno. Del total de pacientes tratados, 47% mejoraron sus síntomas; en el grupo placebo, 18% experimentaron mejoría ⁽⁴²⁾.

Aplicaciones clínicas del extracto de hoja de ginkgo

En la demencia relacionada con insuficiencia cardiovascular, es útil para el alivio sintomático durante el síndrome orgánico cerebral, dentro del marco terapéutico general en casos de síndromes demenciales con los siguientes síntomas: déficit de memoria, alteraciones en la concentración, padecimientos emotivos depresivos, mareos, tinnitus y cefalea. Síndromes demenciales en la demencia degenerativa primaria, demencia vascular y formas mixtas de ambas. Reduce el edema y las lesiones a la retina. Disfunciones sexuales inducidas por el uso de antidepresivos, especialmente del tipo inhibidores de la recaptación de serotonina. Problemas vasculares periféricos (enfermedad de Raynaud).

Mejora la memoria y la capacidad de aprendizaje, incluso en sujetos sanos.

Conclusiones

Las propiedades de los extractos de *Ginkgo biloba*, estandarizados con relación a 24% de flavonoides y 6 % de terpenos, surgen como una evidencia contundente en muchos trabajos de naturaleza tanto básica como clínica. Es notable el esfuerzo que ha sido realizado para avanzar en el conocimiento de las propiedades farmacológicas y terapéuticas de este fitofármaco. Y es evidente que las acciones terapéuticas para las cuales se le emplea, tienen un indudable respaldo originado de la investigación. Los centenares de trabajos científicos que han sido publicados en revistas científicas de gran calidad, así lo acreditan y le confieren la característica de ser uno de los fitofármacos más estudiados. Por esta razón en muchos países está considerando como un recurso terapéutico seguro, confiable y eficaz.

Dirección de contacto:

Miguel A. Morales Segura
Laboratorio de Farmacodinamia y Fitofarmacología,
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
mmorales@machi.med.uchile.cl
<http://farmafitolab.med.uchile.cl>

Referencias bibliográficas

1. Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba. Lancet 1992; 340: 1136-1139.
2. Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba for cerebral insufficiency. Br J Clin Pharmacol 1992; 34:352-358.
3. Reichling J. Pharmazeutisch Qualität und Vergleichbarkeit von Phytopharmaka. Psychopharmakotherapie 1995; 2: 55-60.
4. Blumenthal M, editor. The complete german Commission E monographs, therapeutic guide to herbal medicines. Austin: American Botanical Council; 1998, 136-8.
5. Husstedt I, Grottemeyer K, Evers S, Staschewski F, Wertelewski R. Progression of distal symmetric polyneuropathy during diabetes mellitus: clinical, neurophysiological, haemorheological changes and self-rating scales of patients. Eur Neurol 1997; 37(2): 90-94.
6. Köse K, Dogan P. Lipoperoxidation induced by hydrogen peroxide in human erythrocyte membranes. 1 protective effect of Ginkgo biloba extract (EGb 761) J Int Med Res 1995; 23: 1-8.
7. Maitra I, Marcocci L, Droy-Lefaix M, Packer L. Peroxyl radical scavenging activity of Ginkgo biloba extract EGb 761. Biochemical Pharmacology 1995; 49: 1649-1655.
8. Pietri S, Maurilli E, Drieu K, Culcasi M. Cardioprotective and anti-oxidant effects of the terpenoid constituents of Ginkgo biloba extract (EGb 761). J Mol Cell Cardiol 1997; 29(2): 733-42.
9. Akiba S, Kawauchi T, Oka T, Hashizume T, Sato T. Inhibitory effect of the leaf extract of Ginkgo biloba L. on oxidative stress-induced platelet aggregation. Biochem Mol Biol Int 1998; 46 (6):1243-1248.
10. Akisü M, Kültürsay N, Coker I, Hüseyinov A. Platelet-activating factor is an important mediator in hypoxic ischemic brain injury in the newborn rat. Flunarizine and Ginkgo biloba extract reduce PAF concentration in the brain. Biol Neonate 1998; 74(6): 439-44.
11. Makarewicz-P, Onska M, Witek A, Farbiszewski R. BN 52021, PAF-receptor antagonist, improves diminished antioxidant defense system of lungs in experimentally induced haemorrhagic shock. Pol J Pharmacol 1998; 50(3): 265-269.
12. Morales M, Lozoya, X. Calcium-antagonist effect of quercetin on aortic smooth muscle. Planta Medica 1994; 60 (4): 313-317.
13. Wettstein A. Cholinesterase inhibitors and Ginkgo extract in the treatment of dementia. Fortsch der Med 1999; 117: 48-50
14. Oyama Y, Fuchs P, Katayama N, Noda K. Myricetin and quercetin, the flavonoid constituents of Ginkgo biloba extract, greatly reduce oxidative metabolism in both resting and Ca²⁺-loaded brain neurons. Brain Research 1994; 635: 125-129.

15. Dziak L, Golik V. The efficacy of treating cerebral ischemia due to changes in the major cerebral arteries by using the preparation Tanakan (EGb 761). *Lik Sprava* 1998; 6:125-127.
16. Herrschaft H. The clinical application of Ginkgo biloba in dementia syndromes (restoration of brain performance in vascular or degenerative CNS disease). *Pharm Unserer Zeit* 1992; 21(6): 266-275.
17. Vale S. Subarachnoid haemorrhage associated with Ginkgo biloba. *Lancet* 1998; 352: 9121-9136.
18. Rong Y, Geng Z, Lau BH. Ginkgo biloba extracts protect brain neuron against oxidative stress induced by hydrogen peroxide. *Brain Res* 1996; 20(1): 349-352.
19. Cohen-Salmond C, Venault P, Mortin B, Rafalli-Sebille M, Borkats M, Costre F, et al. Effects of Ginkgo biloba extracts (EGb 761) on learning and possible actions on aging. *J Physiol Paris* 1997; 56(6): 291-300.
20. Rowin J, Lewis S. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Neurology* 1996; 46:1775-1776.
21. Brinker F. *Herb Contraindications and Drug Interactions*. Second Edition, Eclectic Medical Publications. Sandy, Oregon, USA 1998.
22. Roseblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of Ginkgo biloba extract. *New Eng J Med* 1997; 10: 1108.
23. Sikora R, Sohn M, Deutz F-J, Rohrmann D, Schafer W. Ginkgo biloba extract in the therapy of erectile dysfunction. *J Urol* 1989; 141: 188A.
24. Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G. 1993 Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 5th Edition, Drogen E-O. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York: pp 268-292.
25. Cohen A, Bartlik B. Ginkgo biloba for antidepressant-induced sexual dysfunction. *J. Sex & Marital Therapy* 1998; 24: 139-145.
26. Rai G, Shovlin C, Wesnes K. A double-blind, placebo-controlled study of Ginkgo biloba extract (Tanakan) in elderly outpatients with mild to moderate memory impairment *Curr Med Res Opin* 1991; 12: 350-355.
27. Schmidt U, Rabinovici K, Lande S. Einflub eines Ginkgo-Biloba-Specialextraktes auf die Befindlichkeit bei cerebraler Insuffizienz. *Munch Med Wschr* 1991; 133 (supl. 1): S15-S18.
28. Bruchert E, Heinrich S, Ruf-Kohler P. Wirksamkeit von LI 1370 bei alteren Patienten mit Hirnleistungsschwäche. Multizentrische Doppelblindstudie des Fachverbandes Deutscher Allgemeinärzte. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1991; 133 (supl.1): S9-S14.
29. Hofferberth B. The efficacy of EGB 761 in patients with senile dementia of the Alzheimer type-a double-blind, placebo-controlled study on different levels of investigation. *Human Psychopharmacology* 1991; 9: 215-222.
30. Kanowski S, Herrmann W, Stephan K, et al, Proof of efficacy of the Ginkgo biloba special extract EGb761 in outpatients with mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 47-56.
31. Le Bars P, Katz M, Berman N, Itil T, Freedman A, Schatzberg A. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *JAMA* 1997; 278: 1327-1332.
32. Pitchumoni S, Doraiswamy P. Current status of antioxidant therapy for Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46(12): 1566-1572.
33. Itil T, Eralp E, Ahmed I, Kunitz A, Itil K. The pharmacological effects of Ginkgo biloba, a plant extract, on the brain of dementia patients in comparison with tacrine. *Psychopharmacology Bulletin* 1998; 34(3): 391-397.
34. Maurer K, Ihl R, Dierks T, Frölich L. Clinical efficacy of Ginkgo biloba special extract Egb 761 in dementia of the Alzheimer type. *Phytomedicine* 1998; 5 (6): 417-424.
35. Benton A, Eslinger P, Damasio A. Normative observations on neuropsychological test performances in old age. *J Clin Neuropsychol* 1981; 3 (1): 33-42.
36. Hindmarch I. Activité de l'extrait de Ginkgo biloba sur la memoire à court terme. *Presse Méd* 1986; 15: 1592-1594.
37. Lesser I, Mena I, et al. Reduction in cerebral blood flow in older depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 677-686.
38. Schubert H, Halama P. Depressive episode primarily unresponsive to therapy in elderly patients: efficacy of Ginkgo biloba extract (EGb 761) in combination with antidepressants. *Geriatr Forsch* 1993; 3: 45-53.
39. Blume J, Kiesser M, Holscher U. Placebo-controlled double-blind study on the efficacy of Ginkgo biloba special extract EGb 761 in maximum-level trained patients with intermittent claudication. *VASA* 1996; 25: 265-274.
40. Peters H, Kieser M, Holscher U. Demonstration of the efficacy of Ginkgo biloba special extract EGb761 on intermittent claudication a placebo-controlled, double-blind multicenter trial. *VASA* 1998; 27 (2): 106-110.
41. Janssens D, Michiels C, Guillaume G, Cuisinier B, Louagie Y, Remacle J. Increase in circulating endothelial cells in patients with primary chronic venous insufficiency: protective effect of Ginkgo Fort in a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J. Cardiovascular Pharmacology* 1999; 33(1): 7-11.
42. Haguenaer J, Cantenot F, Koskas H, Pierart H. Traitement des troubles de l'équilibre par l'extrait de Ginkgo biloba. Étude multicentrique a double insu face au placebo. *Presse Méd (France)* 1986; 15(31):1569-1572.