

Usos terapéuticos del *Ginkgo biloba*: ventajas, desventajas y perspectivas

Therapeutic uses of Ginkgo biloba: advantages, disadvantages and perspectives

Resumen

INTRODUCCIÓN: Mundialmente, el empleo de extractos obtenidos de plantas para tratar y prevenir una gran variedad de enfermedades se ha incrementado considerablemente. Entre ellos, destaca el uso del extracto estandarizado obtenido a partir de hojas secas de *Ginkgo biloba* (EGb), planta utilizada desde hace más de 2000 años como remedio fitoterapéutico con reconocidas propiedades antioxidantes para el tratamiento de enfermedades neurológicas y cardiovasculares. Debido al alto contenido de glucósidos flavonoides, particularmente quercetina y canferol, también se ha usado para el tratamiento de patologías como el cáncer. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los antioxidantes también pueden presentar actividad prooxidante, coadyuvando a la progresión del cáncer y el desarrollo de tumores. **OBJETIVO:** En este trabajo se efectúa una revisión actualizada del uso y aplicaciones del *Ginkgo biloba*, a fin de contar con una idea más clara sobre sus características farmacológicas y sus efectos, tanto benéficos como adversos, en modelos *in vivo* e *in vitro*. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se llevó a cabo una revisión actualizada en diferentes fuentes de información sobre los usos y efectos del *Ginkgo biloba*. **RESULTADOS Y CONCLUSIONES:** Aunque los hallazgos indican que el uso del extracto de *Ginkgo biloba* es efectivo para el tratamiento de una gran cantidad de enfermedades, es necesario conocer, además de su actividad biológica, sus efectos adversos, toxicidad, dosis efectivas y tiempos de administración, entre otros aspectos, que permitan a la población garantizar un buen uso de este producto.

Luz Irene Pascual Mathey^{1,2}

Enrique Juárez Aguilar³

José Locía Espinoza¹

Tania Molina Jimenez¹

Mario Eduardo Acosta Hernández³

¹ Doctores en Neuroetología. Académica de la Facultad de Química Farmacéutica Biológica de la Universidad Veracruzana.

² Autora de correspondencia lupascual@uv.mx

³ Investigadores del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Veracruzana.

Recibido: 1/07/2017

Aceptado: 12/11/2018

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por PROMEP-UV-PTC (103.5/13/7135), y por el UVCA-202 "Química Biomolecular".

Conflictos de interés

Los autores no tienen ningún conflicto de interés con el contenido de este artículo.

Palabras clave: *Fitoterapéuticos, antioxidantes, Ginkgo biloba, enfermedades proliferativas, efectos indeseables.*

ABSTRACT

INTRODUCTION: In the world, the use of extracts from plants to treat and prevent a great variety of diseases, has increased considerably. Among them, it stands out the use of the standardized extract obtained from dried leaves of *Ginkgo biloba* (EGb), a plant used for more than 2000 years as a phytotherapeutic remedy with recognized antioxidant properties for the treatment of neurological and cardiovascular diseases. Due to the high content of flavonoid glycosides, particularly quercetin and canferol, it has been used for the treatment of pathologies such as cancer. However, recent studies have shown that antioxidants can also have prooxidant activity, contributing to the progression of cancer and the development of tumors. **OBJECTIVE:** Therefore, this work made an updated review of the use and applications of *Ginkgo biloba*, to have a clear idea of its pharmacological characteristics and its effects, both beneficial and adverse in *in vivo* and *in vitro* models. **MATERIAL AND METHODS:** An updated review was made in different sources of information on the effects and uses of *Ginkgo biloba*. **RESULTS AND CONCLUSIONS:** Although the evidence found indicates that the use of *Ginkgo biloba* extract is effective for the treatment of many diseases, it is necessary to know, in addition to its biological activity, warnings about adverse effects, toxicity, effective doses and administration times, among others, that allow the population to guarantee a good use of this product.

Key words: *Phytotherapeutics, antioxidants, Ginkgo biloba, proliferative diseases, undesirable effects.*

Introducción

Desde tiempos ancestrales, se han utilizado plantas para el tratamiento de diversas enfermedades; actualmente, sus derivados se encuentra incluidos, en su mayoría, en los llamados “suplementos alimenticios”, que pueden encontrarse en diferentes presentaciones como tabletas, cápsulas, extractos, polvos, etc. Reportes recientes demuestran que, además de poseer propiedades curativas, también pueden causar alteraciones al organismo. Por ello, es importante establecer los riesgos potenciales relacionados con su consumo. Un ejemplo muy destacado de vegetales con propiedades curativas es el *Ginkgo biloba*, planta ancestral empleada ampliamente para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares y cáncer. Además, se ha demostrado que posee, entre otras, una propiedad antioxidante, antiinflamatoria y antienvjecimiento. Sin embargo, existen reportes emitidos por el Programa Nacional de Toxicología de EUA, sobre los efectos genotóxicos y carcinogénicos asociados al consumo del extracto estandarizado de *Ginkgo biloba* (EGb), los cuales muestran que puede estar involucrado en el desarrollo y la progresión de enfermedades como el cáncer. Por ello, el propósito de esta revisión es dar a conocer los efectos tanto benéficos como secundarios del *Ginkgo biloba*, a través de la realización de búsquedas actualizadas de estudios sobre las propiedades farmacológicas y los usos del EGb.

1. Composición química

El *Ginkgo biloba* L. (Gb) ha sido uno de los agentes terapéuticos polivalentes más utilizados en el mundo; existen registros de su uso desde hace más de 5000 años en el tratamiento de enfermedades relacionadas con las vías respiratorias y la pérdida de la memoria (Zhoe et al., 2004; Diamond et al., 2000; Chan et al., 2007). Sin embargo, es a partir de la década de 1950 cuando se comienza a realizar estudios que permitieron caracterizarlo, obteniéndose el primer extracto estandarizado, a partir de las hojas secas de Gb, designado como EGb 761 (Diamond et al., 2000). Este extracto contiene 24-27 % de glucósidos flavonoides, 5-7% de lactonas de terpeno (de las cuales entre el 2.8 y el 3.4% consiste de diterpenos), y no más de 5 partes por millón (ppm) de ácidos orgánicos; los glucósidos flavonoides y las lactonas de terpeno, son los dos grupos farmacológicos más importantes presentes en el extracto (Diamond et al., 2000; Chan et al., 2007).

Los principales constituyentes del grupo de las lactonas de terpeno son los diterpenos llamados ginkgólidos A, B, C y J, que difieren en el número y posición de sus grupos hidroxilos, el sequiterpeno bilobálico y los fitoesteroides del grupo de los triterpenos. Por otra parte, los glucósidos flavonoides están representados principalmente por quercetina, canferol, isoramnina, luteolina y miricetina (Chan et al., 2007).

2. Mecanismo de acción del EGb

El mecanismo de acción del EGb se relaciona con sus diversas actividades previamente reportadas, entre las cuales destacan: neuroprotector, debido a una reducción en la liberación de glutamato en diversas áreas cerebrales (Mdzinarishvili et al., 2012; Li et al., 2017); actividad antioxidante (captador de radicales libres) (Li et al., 2017); actividad antiinflamatoria, apoptótica y antiproliferativa (a través de la activación de vías de señalización intracelular) (Li et al., 2017[a]; Zhao et al., 2013), y como inhibidor del factor de activación plaquetario (PAF, por sus siglas en inglés) (Usai et al., 2011). Del mismo modo, estudios recientes han mostrado que el EGb induce la activación de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS-2) en células endoteliales venosas de tejido umbilical, lo cual genera un aumento de óxido nítrico, que promueve la vasodilatación (Chen et al., 2013).

3. Usos terapéuticos

EGb se emplea en el tratamiento de una gran cantidad de enfermedades; se utiliza en pacientes con insuficiencia circulatoria cerebral, vértigo, *tinnitus*, e incluso para el tratamiento de problemas emocionales y afectivos. De igual manera, está indicado en secuelas de accidentes cerebrovasculares y traumatismo craneoencefálico; en trastornos vasculares periféricos como el síndrome de Raynaud; en el tratamiento contra la disminución de la memoria, del estado de alerta y de la atención, así como en la isquemia cerebral, la fibrosis pulmonar, la demencia y el Alzheimer (Mix & Crews, 2002; Birks et al., 2002; Yuan et al., 2017).

Se ha demostrado de forma experimental que el EGb genera un aumento en la actividad apoptótica y antiproliferativa en una gran cantidad de modelos de cáncer tanto *in vivo* como *in vitro* (Zhao et al., 2013; Serrano-García et al., 2013; Li et al., 2017[b]). De igual manera, se ha

documentado que tiene un efecto quimiopreventivo benéfico en la carcinogénesis gástrica inducida en ratones (Liu et al., 2015). Dichos efectos han sido atribuidos a la presencia de los glucósidos flavonoides (quercetina y canferol) y a las lactonas de terpeno, principalmente. (Diamond et al., 2000; Chen et al., 2013).

4. Farmacocinética del EGb

Los diversos estudios farmacocinéticos que se han realizado en diferentes presentaciones comerciales de EGb muestran que, una vez administrado por vía oral y/o intravenosa, sigue un modelo de dos compartimentos con una cinética de primer orden, que incluye un ciclo enterohepático, que implica una primera fase de absorción rápida de más de 60% primero en estómago e intestino delgado, con altas cantidades presentes en tejido glandular y nervioso (Diamond et al., 2000; Chen et al., 2007; Bhattaram et al., 2002). Tiene una vida media ($t_{1/2}$) de aproximadamente 4.5 h, situándose en tejidos sanos hasta seis horas después de su administración, excretándose principalmente por la vía urinaria (Chen et al., 2007; Bhattaram et al., 2002).

En relación con sus metabolitos, un estudio realizado por Chen y colaboradores en 2013, mostró que, de un total de 14 compuestos analizados, los que principalmente se encuentran en plasma son los glucósidos flavonoides y las lactonas de terpeno. Respecto a los glucósidos flavonoides, se ha reportado que después de una administración oral de diferentes dosis (50, 100 y 150 mg/kg) a 12 voluntarios, aquéllos se encontraron principalmente como conjugados del ácido

glucorónico tanto en plasma como en orina, alcanzando una concentración máxima (C_{max}) entre las 2 y 3 horas después de su administración. Asimismo, se observó una fase de eliminación rápida ($t_{1/2}$ de 2-4 h), seguida de una segunda fase de eliminación lenta ($t_{1/2}$ de 15 h), la cual se completa a las 24 h (Bhattaram et al., 2002). Por su parte, diversos estudios muestran que después de una administración de 160 mg/kg por vía oral en sujetos sanos, las lactonas de terpeno presentan una $t_{1/2}$ de 120-180 min. El valor de la C_{max} se alcanza 120 min después de la administración de 9.6 mg de lactonas de terpeno totales (Mauri et al., 2001). Con una biodisponibilidad de 80% para los ginkgólidos (A y B), y de 70% para los bilobálicos, con vidas medias de eliminación $t_{1/2}$ de 4.5, 10.6, y 3.2, respectivamente. Dicha eliminación se realiza principalmente por la orina y las heces fecales, lo que sugiere que estos compuestos no siguen un ciclo enterohepático; lo anterior nos habla de diferencias en cuanto a las cinéticas de eliminación de forma considerable (Chen et al., 2013; Wang et al., 2008; Bhattaram et al., 2002).

5. EGb: interacciones y efectos adversos

EGb, como otros suplementos fitoterapéuticos, no se encuentra regulado por la Food and Drug Administration de EUA (FDA, por sus siglas en inglés). Se ha observado que los efectos adversos más importantes en el tratamiento con EGb, son la inhibición de la activación plaquetaria y el riesgo potencial de sangrado cuando se administra en forma concomitante con warfarina, aspirina y otros agentes antiplaquetarios (Zhou et al., 2004). De igual manera, se ha demostrado que, tras

su administración, se pueden presentar otros efectos secundarios que van desde reacciones de hipersensibilidad (“rash”), trastornos digestivos menores como náuseas, vómito y diarrea, dolores de cabeza, modificación del tiempo de coagulación, palpitaciones, mareos, así como debilidad (Chan et al., 2007; Bhattaram et al., 2002).

Por lo anterior, está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a uno o más de los componentes, y en pacientes con alteración de la coagulación debido a las posibles interacciones con anticoagulantes orales, ya que es capaz de incrementar el tiempo de sangrado (Chan et al., 2007). También debe administrarse con precaución en pacientes epilépticos tratados con valproato de sodio y carbamazepina, ya que puede reducir el efecto farmacológico al producir un incremento subclínico de la actividad GABAérgica debido a un efecto directo sobre el receptor a benzodiazepinas (Zhou et al., 2004; Bhattaram et al., 2002).

En relación con la seguridad del tratamiento, un estudio clínico que incluyó la administración de una dosis de 160 mg/kg durante un periodo de 52 semanas mostró que, aunque no se observaron efectos secundarios después de 12 semanas, la prolongación del tratamiento a 52 semanas ocasionó severos efectos adversos. En este sentido, se ha sugerido que los ácidos ginkgólicos y la ginkgotoxina (4'-O-metilpiridoxina), aislados principalmente de semillas y hojas del Gb, podrían ser los responsables de los efectos genotóxicos atribuidos a este extracto, llegando a ocasionar envenenamiento, trastornos neurológicos, convulsiones, pérdida de conciencia e inclusive la muerte como ya se ha reportado en países como Japón y China (Chan et al., 2007).

6. Efectos biológicos del EGb

EGb ha sido empleado milenariamente para el tratamiento de una gran cantidad de enfermedades; sus efectos biológicos más conocidos son los que se relacionan con las enfermedades cardiovasculares y neurológicas (Hamdoun & Efferth, 2017). Estos efectos son atribuidos principalmente al alto contenido de glucósidos flavonoides y lactonas de terpeno, presentes en el extracto. Entre los efectos biológicos se distinguen los siguientes:

Neuroprotector: A nivel neural se ha reportado que la administración del extracto comercial EGb 761 a pacientes con demencia senil degenerativa de tipo Alzheimer, en dosis de 240 mg/día por un periodo de 24 semanas, resulta eficaz para mejorar la función cognitiva (Kanowski & Hoerr, 2003). Asimismo, a nivel experimental, se observó que en ratones tratados con una dosis de 100 mg/kg vía oral, hubo un mejoramiento en la memoria y el aprendizaje después de un periodo de 4 a 8 semanas de tratamiento. Igualmente, se advirtieron resultados persistentes en ratones con la administración de una dosis inferior (40 mg/kg) por un lapso de 1-3 semanas (Winter, 1991). Del mismo modo, se ha documentado que el EGb actúa a nivel del sistema nervioso central sobre los receptores alfa adrenérgicos (5-HT1A) y muscarínicos, retardando la pérdida de memoria asociada con la edad; además, aumenta la plasticidad neuronal y contrarresta el déficit cognitivo ocasionado por el estrés, y/o como consecuencia de una cirugía cerebral traumática (DeFeudis & Drieu, 2000).

Ansiolítico y antiestrés: Se ha constatado que el EGb inhibe la actividad de la enzima monoamino oxidasa y eleva las concentraciones de serotonina a nivel neural en ratas que, en conjunto con los ácidos ginkgólidos, dan origen a la actividad ansiolítica y antiestrés reportada en una gran diversidad de productos naturales, incluido el EGb (White et al., 1996; Satyan et al., 1998). Aunado a lo anterior, existe evidencia que muestra una disminución de la secreción basal tanto de la hormona adrenocorticotrópica como de corticosterona, además de un descenso de los niveles de expresión del gen de la hormona arginina vasopresina, todas ellas implicadas

en el estado de estrés emocional (Rapin et al., 1994).

Vasodilatador: A nivel circulatorio, el EGb reduce el daño causado por los radicales libres, por lo que se sugiere su administración profiláctica en pacientes a quienes se realizará una cirugía de las arterias coronarias (bypass). Del mismo modo, se ha demostrado que incrementa el flujo sanguíneo por un aumento en la liberación de prostaglandinas y de óxido nítrico, además de que disminuye la agregación plaquetaria mediante antagonismo del factor activador plaquetario (PAF, por sus siglas en inglés) (Dubey et al., 2004; Marcocci et al., 1994).

Antioxidante y antiinflamatorio: Existe gran evidencia que avala la actividad antiinflamatoria y antioxidante atribuida al EGb. Específicamente, un estudio realizado por Tulsulkar y colaboradores (2013), mostró que el producto puede prevenir el efecto de la isquemia global inducida por la oclusión bilateral de la arteria carótida común en un modelo de ratones de entre seis y ocho semanas de edad. Respecto a la actividad antioxidante, este estudio demostró que el EGb incrementa la expresión del factor de transcripción del factor nuclear eritroide-2 (Nrf2) que, al ser activado, regula a su vez la expresión de un conjunto de genes antioxidantes citoprotectores y relacionados con biotransformación, que reciben el nombre de genes de fase II; entre éstos se encuentra la Hemooxigenasa 1 (HO1). Adicionalmente, inhibe la peroxidación lipídica (Tulsulkar et al., 2013; Li et al., 2017[a]).

Al estudiar la respuesta antiinflamatoria, se evidenció que el EGb puede mediar la respuesta inflamatoria a través de diferentes mecanismos; uno de ellos, mediante el antagonismo sobre el PAF, que es un mediador inflamatorio, además de una potente neurotoxina. Del mismo modo, se ha constatado la disminución de la ciclooxigenasa (COX), que regula la conversión de ácido araquidónico en diferentes mediadores inflamatorios, incluidos los leucotrienos y las prostaglandinas E2 (PGE2) (Li et al., 2017[a]).

Antibacteriano: Entre la gran cantidad de efectos atribuidos al EGb, se ha reportado que sus metabolitos secundarios tienen actividad antibacteriana frente a las especies *Stafilococcus aureus* y *Escherichia coli*, esta última responsable de infecciones enterohemorrágicas, entre otras (Hamdoun & Efferth, 2017; Lee et al., 2014).

Función sexual: Pebdani y colaboradores (2014) descubrieron que restablece el deseo sexual, sugiriendo que tiene un efecto positivo en la función sexual en mujeres posmenopáusicas que recibieron una dosis de 120-240 mg por treinta días, con una efectividad de 84% (Pebdani et al., 2014).

Otros: Investigaciones realizadas por Lu y colaboradores (2014), hacen mención del efecto preventivo frente a la aparición y de la catarata diabética, que constituye un efecto secundario de las complicaciones de la diabetes (Lu et al., 2014).

Todos los efectos biológicos mencionados anteriormente, han sido observados de forma exponencial en décadas recientes, a partir del rápido crecimiento de la industria de los productos naturales y, en el caso particular del EGb, después de la elaboración del primer extracto estandarizado, en la década de 1960. A partir de entonces, se ha manufacturado y comercializado una gran cantidad de suplementos, que han popularizado e incrementado su uso en una gran cantidad de países. EUA ocupa el quinto lugar en el uso de suplementos herbales; se sugiere que, a pesar de que su uso no está aprobado por la FDA, es seguro y eficaz a las dosis recomendadas de 120-240 mg/kg peso, por un periodo no mayor a tres meses. Sin embargo, evidencia reciente

sugiere que la exposición a mayores dosis y/o periodos de administración, puede ocasionar efectos adversos alarmantes, que incluyen neurotoxicidad, inmunotoxicidad, tumorigenicidad y muerte, entre otros (Chan et al., 2007).

7. Actividad anticancerígena del EGb.

Los antioxidantes han sido usados ampliamente para el tratamiento de una gran variedad de alteraciones clínicas, entre éstas, el cáncer (Sayin et al., 2014).

Tomando en consideración lo anterior, los estudios realizados sobre el EGb en cáncer muestran que tiene efectos tanto antiproliferativos como apoptóticos en diversos modelos tanto *in vivo* como *in vitro*. Entre los estudios efectuados en modelos *in vitro*, el grupo de Jiang y colaboradores (2012), realizó un análisis en células de cáncer de ovario (SKOV3 Y CAOV3), mismas que fueron tratadas con Ginkgólido B, a una dosis de 100µM por 3 días. Los resultados mostraron que el extracto inhibía la proliferación celular, hecho analizado por medio del ensayo de MTT [Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol]. Asimismo, se observó que era capaz de producir un incremento en la expresión de las proteínas p21 y 27, dos importantes inhibidores del ciclo celular, así como de las caspasas 3-8, favoreciendo la apoptosis (muerte celular programada) de las células (Jiang et al., 2014; Coqueret, 2003). Estos resultados coinciden con los reportados por Kang y colaboradores (2010), quienes trabajaron con células de cáncer de cavidad oral (SCC-1483 y SCC-25), con el objetivo de evaluar el efecto de los flavonoides quercetina y canferol, encontrando que ambos compuestos eran capaces de inhibir la proliferación celular e inducir apoptosis a través de la activación de la caspasa 3, dando lugar al inicio de una serie de eventos catalíticos que culminaron con la muerte de las células por apoptosis (Kang et al., 2010). Estos resultados son similares a los reportados por autores en otros modelos de cáncer como el mamario (Dias et al., 2013); pancreático (Zhang et al., 2008; Yuqin et al., 2008), y colorrectal; además, se mostró que el EGb inhibe la síntesis del citocromo CYP1A1, que se encarga de la transformación de compuestos pre-carcinogénicos en carcinogénicos activos, disminuyendo así el riesgo de desarrollar cáncer (Chen et al., 2011; Volková et al., 2013).

Más aún, estudios indican que el pre-tratamiento con EGb en células de cáncer de conducto biliar (CCA), suprime la activación de la vía de señalización de las JAK/STAT, lo que culmina en la activación de importantes factores de transcripción oncogénicos, que además se encuentran involucrados en procesos inflamatorios (Senggunprai et al., 2014). En un estudio realizado en ratas de cuatro semanas de edad con lesión gástrica pre-cancerosa inducida mediante la administración del carcinógeno N-metil-N'-nitro-N-nitroso-guanidina, la administración simultánea de dos diferentes dosis de EGb (0.5 y 1.5 mg/kg) disminuyó la expresión de Bcl-2 y C-myc, importantes proteínas antiapoptóticas, cuyos niveles se encuentran elevados cuando existe una tasa de proliferación alta (Jiang et al., 2009).

En relación con los tipos de cáncer cuyo desarrollo depende de la presencia de factores hormonales, como los estrogénicos, se ha establecido que el EGb disminuye los niveles de aromatasa, estrógenos y receptores a estrógenos en células de coriocarcinoma humano (JEG3) y cáncer de mama, disminuyendo el desarrollo tumoral (Dias et al., 2013; Kim et al., 2013).

Por otro lado, y pese a la evidencia que sustenta los efectos positivos del EGb, hay reportes recientes que muestran la presencia de efectos prooxidantes, que incrementan el riesgo de desarrollar algunos tipos de enfermedades, entre las que se incluye el cáncer (Sayin et al., 2014).

8. Efectos negativos relacionados con el uso del EGb

Evidencia reciente sugiere que su uso debe ser regulado, pues su empleo en dosis mayores que las reportadas como efectivas, y por largos periodos, está altamente relacionado con una gran cantidad de daños irreversibles, llegando incluso a presentarse casos de muerte, como ya se había mencionado previamente (Chan et al., 2007).

Un estudio realizado por Choi y colaboradores (2005), mostró que después de la administración de 20 mg de quercetina por un periodo de seis meses por vía oral en ratas, se disminuye la actividad de glutatión reductasa y de glutatión en hígado, sugiriendo que quercetina actúa como un agente prooxidante en este modelo (Choi et al., 2005). Por otro lado, el tratamiento con diferentes dosis (25, 50 y 100mg/kg) por 90 días en ratones, ocasionó mutaciones relacionadas con depleción de ácidos nucleicos, así como aberraciones cromosómicas, que se relacionaron directamente con alteraciones en los cromosomas sexuales y en la función reproductiva (Al-Yahya et al., 2006).

En relación con su efecto tóxico y carcinogénico, un estudio realizado por Dunnick y colaboradores (1992), que implicó la administración de dosis de entre 40-1900mg/kg de quercetina a ratas, por un periodo de dos años, mostró que altas dosis producían lesiones neoplásicas en el riñón, incluyendo lesiones hiperplásicas a nivel del epitelio tubular renal (Dunnick & Hailey, 1992). En este mismo sentido, se reveló que el canferol produce peroxidación lipídica y daño al ADN nuclear, que es incrementado por la presencia de hierro y cobre (Sahu & Gray, 1994).

Aunado a lo anterior, el programa Nacional de Toxicología de EUA condujo un estudio que demostró que el EGb incrementa la incidencia de carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma, que se acompaña de una regulación negativa en la expresión de los genes supresores de tumores ING-3 y Foxp-1 en hígado. Por ello, el EGb ha sido clasificado como un posible carcinógeno del grupo 2B, debido a que, aunque existe gran evidencia de sus posibles efectos tumorigénicos, la mayoría de los estudios ha sido realizada en animales de experimentación, insuficientes para clasificarlo como agente carcinogénico (Mei et al., 2017; Ahmed et al., 2017).

En la tabla 1 se muestra una recopilación de los hallazgos positivos y negativos asociados al uso del *Ginkgo biloba*.

Tabla 1. Efectos positivos y negativos asociados al uso del *Ginkgo biloba*.

Efectos positivos	Efectos negativos y adversos
-Neuroprotector: mejora la función cognitiva, la memoria y el aprendizaje, aumenta la plasticidad neuronal, contrarresta el déficit cognitivo asociado a estrés. -Ansiolítico y antiestrés aumenta los niveles de serotonina en SNC. -Vasodilatador: aumenta el flujo sanguíneo, disminuye la agregación plaquetaria. Antiinflamatorio: media la respuesta de leucotrienos y prostaglandinas. -Antioxidante y anticancerígeno: neutraliza los radicales libres, tiene función antiproliferativa y apoptótica mediante la activación de vías de señalización intracelular y la inhibición del citocromo CYP1A1, entre otros. -Otros: antibacteriano para cepas de <i>estafilococos aureus</i>, mejora la función sexual y es eficaz contra la catarata diabética.	Efectos adversos Sangrado, inhibición de la actividad plaquetaria, "rash", náuseas, vómito, diarrea, cefalea, y mareos. Efectos negativos -Prooxidante: disminuye la actividad de la enzima glutatión y glutatión reductasa, incrementa la peroxidación lipídica. -Pro-carcinogénico: produce hiperplasia y lesiones neoplásicas en riñón, incrementa el hepatocarcinoma y hepatoblastoma en hígado mediante la regulación negativa de genes supresores de tumores en hígado. Efectos genotóxicos: Ocasiona depleción de ácidos nucleicos y aberraciones cromosómicas. Envenenamiento, trastornos neurológicos, convulsiones, y en casos raros, la muerte. • Kanowski & Hoerr, 2003. Winter, 1991. • DeFeudis & Drieu, 2000. White et al., 1996. • Dubey et al., 2004. • Marcocci et al., 1994. • Li et al., 2017. • Tulsulkar et al., 2003. • Pebdani et al., 2014. • Lu et al., 2014. • Chan et al., 2007. • Bhattaram et al., 2007. • Choi et al., 2005. • Al-Yahya et al., 2006. • Dunnick et al., 1992. • Sahu et al., 1994. • Mei et al., 2017.

La evidencia preclínica y clínica reafirma la eficacia terapéutica del EGb para el tratamiento de diversas enfermedades. Lo anterior ha provocado un uso indiscriminado de este producto sin las indicaciones adecuadas. Por ello, es necesario abordar su estudio desde el punto de vista de la seguridad terapéutica, lo cual implica conocer los efectos adversos y negativos para contar con las advertencias necesarias que permitan el buen uso de este producto.

Referencias

Ahmed, H.H., Shousha, W.G., El-Mezayen, H.A., El-Toumy, S.A., Sayed, A.H., & Ramadan, A.R. (2016, Oct 14). Biochemical and molecular evidences for the antitumor potential of Ginkgo biloba leaves extract in rodents. *Acta Biochimica Polonica*, 64(1),25-33.

Al-Yahya, A.A., Al-Majed, A.A., Al-Bekairi, A.M., Al-Shabanah, O.A., & Qureshi, S. (2006, Sep 19). Studies on the reproductive, cytological and biochemical toxicity of Ginkgo Biloba in Swiss albino mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 107(2),222-8.

Bhattaram, V.A., Graefe, U., Kohlert, C., Veit, M., & Derendorf, H. (2002, Feb). Pharmacokinetics and bioavailability of herbal medicinal products. *Phytomedicine*, 9(3), 1-33.

Birks, J., Grimley, E.V., & Van Dongen, M. (2002). Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Systematic Review*, (4),CD003120.

Chan, P.C., Xia, Q., & Fu, P.P. (2007, Jul-Sep). Ginkgo biloba leave extract: biological, medicinal, and toxicological effects. *Journal of Environmental Sciences and Health, Part C, Environmental Carcinogenesis Ecotoxicology Reviews*,25(3):211-44.

Chen, F., Li, L., Xu, F., Sun, Y., Du, F., Ma, X., Zhong, C., Li, X., Wang, F., Zhang, N., & Li, C. (2013, Sep). Systemic and cerebral exposure to and pharmacokinetics of flavonols and terpene lactones after dosing standardized Ginkgo biloba leaf extracts to rats via different routes of administration. *British Journal of Pharmacology*, 170(2),440-57.

Chen, W.D., Liang, Y., Xie, L., Lu, T., Liu, X.D., & Wang, G.J. (2007, Jan). Pharmacokinetics of the ginkgo B following intravenous administration of ginkgo B emulsion in rats. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 30(1), 1-5.

Chen, X.H., Miao, Y.X., Wang, X.J., Yu, Z., Geng, M.Y., Han, Y.T., & Wang L.X. (2011, Apr 1). Effects of Ginkgo biloba extract EGb761 on human colon adenocarcinoma cells. *Cell Physiology and Biochemistry*, 27(3-4), 227-32.

Choi, E.J., Lee, B.H., Lee, K., & Chee, K.M. (2005, May). Long-term combined administration of quercetin and daidzein inhibits quercetina induced suppression of glutathione antioxidant defenses. *Food and Chemical Toxicology*, 43(5), 793-8.

Coqueret, O. (2003, Feb). New roles for p21 and p27 cell-cycle inhibitors: a function for each cell compartment? *Trends in Cell Biology*, 13(2), 65-70.

DeFeudis, F.V. & Drieu, K. (2000, Jul). Ginkgo biloba extract (EGb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications. *Current Drug Targets*, 1(1), 25-58.

Diamond, B.J., Shiflett, S.C., Feiweil, N., Matheis, R.J., Noskin, O., Richards, J.A., & Schoenberger, N.E. (2000, May). Ginkgo biloba extract: Mechanisms and clinical indications. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 81(5), 668-78.

Dias, M.C., Furtado, K.S., Rodrigues, M.A., & Barbisan, L.F. (2013). Effects of Ginkgo biloba on chemically-induced mammary tumors in rats receiving tamoxifen. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, (1), 13-93.

Dubey, A.K., Shankar, P.R., Upadhyaya, D., & Deshpande, V.Y. (2004, Jul-Sep). Ginkgo biloba--an appraisal. *Kathmandu University Medical Journal (KUMJ)*, 2(3), 225-9.

Dunnick, J.K., & Hailey, J.R. (1992, Oct). Toxicity and carcinogenicity studies of quercetin, a natural component of foods. *Fundamental and Applied Toxicology*, 19(3), 423-31.

Hamdoun, S., & Efferth, T. (2017, May 23). Ginkgolic acids inhibit migration in breast cancer cells by inhibition of NEMO sumoylation and NF- κ B activity. *Oncotarget*, 8(21), 35103-115.

Jiang, W., Cong, Q., Wang, Y., Ye, B., & Xu, C. (2014, May). Ginkgo may sensitize ovarian cancer cells to cisplatin: Antiproliferative and apoptosis-inducing effects of Ginkgolide B on ovarian cancer cells. *Integrative Cancer Therapies*, 13(3), NP10-7.

Jiang, X.Y., Qian, L.P., Zheng, X.J., Xia, Y.Y., Jiang, Y.B., & Sun, D.Y. (2009, Nov). Interventional effect of Ginkgo biloba extract on the progression of gastric precancerous lesions in rats. *Journal of Digestive Diseases*, 10(4), 293-9.

Kang, J.W., Kim, J.H., Song, K., Kim, S.H., Yoon, J.H., & Kim, K.S. (2010, Jan). Kaempferol and quercetin, components of Ginkgo biloba extract (EGb 761), induce caspase-3-dependent apoptosis in oral cavity cancer cells. *Phytotherapy Research*, 24(Suppl 1), S77-82.

Kanowski, S., & Hoerr, R. (2003, Nov). Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia: intent-to-treat analyses of a 24-week, multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Pharmacopsychiatry*, 36(6),297-303.

Kim, M.J., Park, Y.J., Chung, K.H., & Oh, S.M. (2013, Dec). The inhibitory effects of the standardized extracts of Ginkgo biloba on aromatase activity in JEG-3 human choriocarcinoma cells. *Phytotherapy Research*, 27(12),1756-62.

Lee, J.H., Kim, Y.G., Ryu, S.Y., Cho, M.H., & Lee, J. (2014, May 17). Ginkgolic acids and Ginkgo biloba extract inhibit Escherichia coli O157:H7 and Staphylococcus aureus biofilm formation. *International Journal of Food Microbiology*, 174,47-55.

Li, Y., Wu, Y., Yao, X., Hao, F., Yu, C., Bao, Y., Wu, Y., Song, Z., Sun, Y., Zheng, L., Wang, G., Huang, Y., Sun, L., & Li, Y. (2017:[b] Apr 10). Ginkgolide A ameliorates LPS-induced inflammatory responses *In vitro* and *In vivo*. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(4),1-15.

Li, Y., Chung, Y.H., Shin, E.J., Dang, D.K., Jeong, J.H., Ko, S.K., Nah, S.Y., Baik, T.G., Jhoo, J.H., Ong, W.Y., Nabeshima, T., & Kim, H.C. (2017). YY-1224, a terpene trilactone-strengthened Ginkgo biloba, attenuates neurodegenerative changes induced by β -amyloid (1-42) or double transgenic overexpression of APP and PS1 via inhibition of cyclooxygenase-2. *Journal of Neuroinflammation*, 14(1), 1-22.

Liu, S.Q., Xu, C.Y., Qin, M.B., Tan, L., Zhuge, C.F., Mao, Y.B., Lai, M.Y., & Huang, J.A. (2015, Jun). Ginkgo biloba extract enhances chemotherapy sensitivity and reverses chemoresistance through suppression of the KSR1-mediated ERK1/2 pathway in gastric cancer cells. *Oncology Reports*, 33(6), 2871-82.

Lu, Q., Yang, T., Zhang, M., Du, L., Liu, L., Zhang, N., Guo, H., Zhang, F., Hu, G., & Yin X. (2014, May). Preventative effects of Ginkgo biloba extract (EGb761) on high glucose-cultured opacity of rat lens. *Phytotherapy Research*, 28(5),767-73.

Marcocci, L., Maguire, J.J., Droy-Lefaix, M.T., & Packer, L. (1994, Jun 15). The nitric oxide-scavenging properties of Ginkgo biloba extract EGb 761. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 201(2),748-55.

Mauri, P., Simonetti, P., Gardana, C., Minoggio, M., Morazzoni, P., Bombardelli, E., & Pietta, P. (2001). Liquid chromatography/atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry of terpenelactones in plasma of volunteers dosed with Ginkgo biloba L. extracts. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 15(12),929-34.

Mdzinarishvili, A., Sumbria, R., Lang, D., & Klein, J. (2012). Ginkgo extract EGb761 confers neuroprotection by reduction of glutamate release in ischemic brain, 15(1),94-102.

Mei, N., Guo, X., Ren, Z., Kobayashi, D., Wada, K., & Guo, L. (2017, Jan 2). Review of Ginkgo biloba-induced toxicity, from experimental studies to human case reports. *Journal of Environmental Science and Health, Part C, Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews*, 35(1), 1-28.

Mix, J.A., & Crews, W.D. (2002, Jul 2). A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of Ginkgo biloba extract EGb 761 in a sample of cognitively intact older adults: neuropsychological findings, *Human Psychopharmacology*. 17(6), 267-77.

Pebdani, M.A., Taavoni, S., Seyedfatemi, N., & Haghani, H. (2014, May) Triple-blind, placebo-controlled trial of Ginkgo biloba extract on sexual desire in postmenopausal women in Tehran. *Iran Journal of Nursing and Midwifery Research*, 19(3), 262-5.

Rapin, J.R., Lamproglou, I., Drieu, K., & DeFeudis, F.V. (1994, Sep). Demonstration of the "anti-stress" activity of an extract of Ginkgo biloba (EGb 761) using a discrimination learning task. *General Pharmacology*, 25(5),1009-16.

Sahu, S.C., & Gray, G.C. (1994, Oct 14). Kaempferol-induced Nuclear DNA damage and lipid peroxidation. *Cancer Letters*, 85(2),159-64.

Satyan, K.S., Jaiswal, A.K., Ghosal, S., & Bhattacharya, S.K. (1998, Mar). Anxiolytic activity of ginkgolic acid conjugates from Indian Ginkgo biloba. *Psychopharmacology (Berl)*, 136(2),148-52.

Sayin, V.I., Ibrahim, M.X., Larsson, E., Nilsson, J.A., Lindahl, P., & Bergo, M.O. (2014, Jan 29). Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice. *Science Translational Medicine*, 29; 6(221),221ra15.

Senggunprai, L., Kukongviriyapan, V., Prawan, A., & Kukongviriyapan, U. (2014, Jun). Quercetin and EGCG exhibit chemopreventive effects in cholangiocarcinoma cells via suppression of JAK/STAT signaling pathway. *Phytotherapy Research*, 28(6), 841-8.

Serrano-García, N., Pedraza-Chaverri, J., Mares-Sámano, J.J., Oroz-

co-Ibarra, M., Cruz-Salgado, A., Jiménez-Anguiano, A., Sotelo, J., & Trejo-Solís, C. (2013). Antiapoptotic Effects of EGb 761. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 495703.

Tulsulkar, J., & Shah, Z.A. (2013, Jan). Ginkgo biloba prevents transient global ischemia-induced delayed hippocampal neuronal death through antioxidant and anti-inflammatory mechanism. *Neurochemistry International*, 62(2),189-97.

Usai, S., Grazzi, L., & Bussone, G. (2011, May). Gingkolide B as migraine preventive treatment in young age: results at 1-year follow-up. , 32(1):197-9.

Volková, M., Forstová-Krízová, V., Skálová, L., & Trejtnar, F. (2013, Dec). Modulatory effects of quercetin and rutin on the activity, expression and inducibility of CYP1A1 in intestinal HCT-8 cells. *Phytotherapy Research*, 27(12),1889-93.

Wang, D.L., Liang, Y., Chen, W.D., Xie, L., Wang, G.J., & Liu, X.D. (2008, Mar) Identification of ginkgolide B metabolites in urine and rat liver cytochrome P450 enzymes responsible for their formation in vitro. *Acta Pharmacologica Sinica*, 29(3), 376-84.

White, H.L., Scates, P.W., & Cooper, B.R. (1996, Mar 15). Extracts of Ginkgo biloba leaves inhibit monoamine oxidase. *Life Sciences*, 58(16),1315-21.

Winter, E. (1991, Jan). Effects of an extract of Ginkgo biloba on learning and memory in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 38(1),109-14.

Yuan, Q., Wang, C.W., Shi, J., & Lin, Z.X. (2017, Jan 4). Effects of Ginkgo biloba on dementia: An overview of systematic reviews. *Journal of Ethnopharmacology*, 4(195),1-9.

Yuqing, Z., Aaron, Y.C., Min, L., Changyi, C., & Qizhi, Y. (2008, Jul). Ginkgo Biloba extract kaempferol inhibits cell proliferation and induces apoptosis in pancreatic cancer cells. *The Journal of Surgical Research*, 148(1), 17-23.

Zhang, Y., Chen, A.Y., Li, M., Chen, C., & Yao, Q. (2008, Jul). Ginkgo biloba extract kaempferol inhibits cell proliferation and induces apoptosis in pancreatic cancer cells. *The Journal of Surgical Research*, 148(1),17-23.

Zhao, X.D., Dong, N., Man, H.T., Fu, Z.L., Zhang, M.H., Kou, S., & Ma, S.L. (2013, Sep). Antiproliferative effect of the Ginkgo biloba extract is associated with the enhancement of cytochrome P450 1B1 expression in estrogen receptor-negative breast cancer cells. , 1(5),797-801.

Zhou, W., Chai, H., Lin, P.H., Lumsden, A.B., Yao, Q., & Chen, C. (2004). Clinical use and molecular mechanisms of action of extract of Ginkgo biloba leaves in cardiovascular diseases. *Cardiovascular Drug Reviews banner*, 22(4),309-19.

