

# O EXTRACTO DE *GINKGO BILOBA*, UN REMEDIO MILENARIO NA MEDICINA DO SÉCULO XXI

Manuel Campos Toimil  
Universidade Louis Pasteur  
Estrasburgo

## 1. INTRODUCCIÓN

A química farmacéutica de síntese ten acadado hoxe en día uns niveis de desenvolvemento dificilmente imaxinables hai tan só unhas poucas décadas. Aínda así, as plantas seguen a ser na actualidade unha fonte insubstituíble de produtos empregados nos tratamentos médicos. O desenvolvemento e o uso clínico de moitos axentes terapéuticos modernos ten a súa orixe nos innumerables remedios que xa existían previamente na medicina popular. De feito, a busca de substancias naturais que poidan estar dotadas de propiedades farmacolóxicas é unha constante na industria farmacéutica. Pódese dicir que os laboratorios máis innovadores xamais se esquecen das indicacións que lles veñen dadas polas medicinas máis tradicionais.

Sen embargo, a medicina do noso tempo achegou unha visión bastante máis crítica e unha rigorosidade científica ás antigas crenzas populares. Agora, a verdadeira eficacia dunha medicación ten que vir dada pola avaliación precisa, con criterios obxectivos,

da súa acción terapéutica. Dun xeito paralelo, a farmacoloxía esfórzase por descubrir cáles son os verdadeiros principios activos entre tódolos compoñentes dos remedios tradicionais, e tratar de precisa-lo seu mecanismo de acción. Despois, é a química farmacéutica a que pode sintetizar novas moléculas cunha acción máis selectiva, con menos efectos secundarios e, ó mesmo tempo, máis fáciles e económicas de producir.

A medicina tradicional puxo nas mans dos laboratorios farmacéuticos modernos unha das súas receitas máis vellas, o extracto das follas do *Ginkgo biloba* L. Esta árbore, chamada comunmente ginkgo, ilustra dun xeito orixinal o paso desde a tradición popular á moderna investigación, ata o punto de que o extracto de ginkgo se pode considerar como un dos axentes terapéuticos máis antigos que aínda se empregan na actualidade.

Utilizado na medicina popular desde hai máis de 5000 anos, a produción industrial e a comercialización de diversos extractos de ginkgo é hoxe en día unha realidade en numerosos

países, froito da estandarización e da investigación farmacolóxica dos últimos trinta anos.

## 2. UN FÓSIL VIVENTE

O *Ginkgo biloba* pódese considerar, sen ningunha dúbida, unha verdadeira reliquia do pasado, xa que é o único representante na actualidade da orde botánica dos Ginkgoales, que abundaban no mundo na era mesozoica –especialmente no período xurásico– hai aproximadamente uns 150 ou 200 millóns de anos. Daquela podíanse contabilizar, polo menos, 150 especies diferentes de ginkgo practicamente en tódolos continentes, segundo se desprende dos estudos xeolóxicos e da análise dos fósiles atopados.

A desaparición dos dinosauros trouxo consigo a masiva aparición de mamíferos alimentados a base de sementes. As Ginkgoales, de semente grande e coa cuberta fina, foron perdendo terreo fronte ás máis adaptadas anxiospermas e terminaron por desaparecer a finais do período cretáceo, hai uns 80 millóns de anos. Só unha especie, o *Ginkgo biloba*, logrou chegar ata os nosos días. De aí que o coñecido naturalista Charles Darwin se referise a el como “un fósil vivente”.

A supervivencia do ginkgo no estado salvaxe límtase hoxe a dúas remotas rexións da China, unha situada no leste, na fronteira entre as provincias de Anhui e Zhejiang, e a outra no oeste, na provincia de Guizhou.

Etimoloxicamente parece que o nome ginkgo procede da palabra chinesa *yinkuo*, que significa ‘froito de prata’.

No ano 1690, o ginkgo foi descuberto para os botánicos occidentais por Kaempfer. Este empregado da Dutch East India Company publicou no ano 1712 unha descrición da árbore na que incluía debuxos das follas e do froito. A introducción en Europa do ginkgo tivo lugar poucos anos máis tarde, en 1730, cando o plantaron no xardín botánico de Utrecht. De feito, o seu uso como especie ornamental está moi estendido en todo o mundo pola súa beleza e grandiosidade; é especialmente fermosa, por exemplo, a cor dourada das súas follas no outono. Ademais, o ginkgo considérase símbolo de lonxevidade en diferentes culturas orientais, polo que se poden atopar numerosos exemplares nos xardíns dos templos chineses, xaponeses ou coreanos.



O *Ginkgo biloba*.

Sen embargo, a súa plantación como ornamento en case tódalas grandes urbes do mundo débese tamén moito á extrema resistencia que presenta fronte ós máis diversos factores ambientais. O ginkgo aguanta as máis duras condicións climáticas, soporta a calor ou o frío intenso e medra ben nos tipos de solo máis variados, mesmo cando a auga escasea. Aparentemente é inmune ó dano por insectos e ás infeccións víricas ou bacterianas. Ademais, presenta unha resistencia total á polución urbana. Cando nunha cidade as árbores doutras especies morren, por exemplo por un exceso de exposición ós gases do tráfico, non é de estrañar que sexan substituídas por ginkgos. Abonda dicir que un exemplar de ginkgo sobreviviu á bomba atómica de Hiroshima, e aínda se atopa preto do que foi o epicentro do estoupido.

Por outro lado, a industria farmacéutica mantén grandes plantacións de ginkgo para abastecer-la demanda actual. Na China, por exemplo, cultívanse para fins farmacéuticos ó redor duns 25 millóns de árbores de ginkgo. Outros países con importantes plantacións son Corea do Sur, Xapón, os Estados Unidos; en Europa, Francia e Alemaña son os principais produtores.

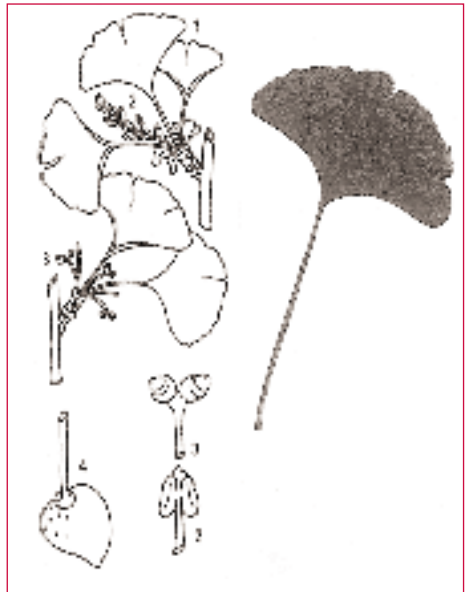
### 3. CARACTERÍSTICAS DO *GINKGO BILOBA*

Esta árbore diferénciase perfectamente do resto das especies existentes; por isto os botánicos vense obrigados a

clasificala taxonomicamente nunha clase (*Ginkgoopsida*) e nunha familia (*Ginkgoaceae*) individuais, o que non ocorre con ningunha outra especie vexetal.

O ginkgo é unha árbore grande, que pode chegar a medir ó redor dos 35 metros de altura e vivir con facilidade cerca de mil anos. Está recuberto dunha cortiza castaña clara, que ten fondas estrías nos exemplares máis vellos. O tronco, de madeira lixeira e crebadiza, é dereito e as pólas preséntanse moi abertas, aínda que coa idade as formas vanse volvendo máis irregulares.

Pero o máis característico do ginkgo son as follas, que teñen forma



Follas e elementos reprodutores do *Ginkgo biloba*.

de abano, están divididas en dous lóbulos (velaí a orixe do nome *biloba*) e a súa nervadura é moi marcada. A cor é verde e a medida que chega o outono vólvese amarela ou dourada, dependendo dos anos e da árbore.

O ginkgo produce flores, aínda que non son moi abondosas, nos meses de marzo e abril. A primeira floración pódese atrasar ata os 20 anos de idade, que é cando comeza o seu particular método de reprodución.

Os sexos do ginkgo atópanse en árbores separadas. As células fertilizantes producidas no ginkgo macho son móbiles, o que o asemella máis ás plantas pequenas cá ningunha outra especie de árbore. A femia produce un froito no outono de cor laranxa que ten un cheiro moi desagradable, polo que normalmente non se planta para adornar.

#### 4. DESDE O REMEDIO TRADICIONAL ÓS EXTRACTOS ESTANDARIZADOS

O uso do ginkgo como planta medicinal remóntase ás orixes da antiga medicina herbal chinesa. As súas aplicacións aparecen xa recollidas no tratado medicinal *Chen Nounng Pen T'sao*, escrito polo herborista Chen Nounng (2767-2687 a. C.). Neste libro falábase dos remedios a base de ginkgo como "bos para o corazón e os pulmóns".

Daquela, as súas follas ou sementes preparadas dos máis diversos xeitos

(coccións, emplastos...) servían para combater enfermidades moi diferentes: tuberculose pulmonar, perda de memoria, deterioración mental en xeral, polucións nocturnas, mellora da dixestión, protección dos riles, problemas auditivos, diferentes alteracións circulatorias..., só por citar algúns exemplos, xa que a relación das propiedades que lle eran atribuídas é case interminable.

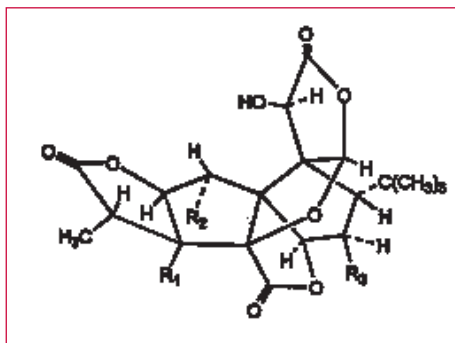
Ó longo da historia aparecen outros moitos tratados de herboristería nos que destaca o ginkgo, e non só na cultura chinesa, tamén na hindú ou na árabe, entre outras. O uso popular destes remedios chegou ata os nosos días. Por exemplo, un extracto de follas de ginkgo coñecido co nome de *baguo* aínda é utilizado hoxe en día no Xapón e na China como antihipertensivo. As inhalacións de infusións das follas ou dos froitos do ginkgo utilízanse tamén para combater a asma e a bronquite. Mesmo nas modernas farmacopeas chinesas, as follas e os froitos aínda se recomendan no tratamento de problemas de corazón e de pulmón. Pero estes remedios orixinados nas tradicións foron pasando ó longo do tempo dun xeito maioritariamente verbal e sen ningunha base científica.

A ciencia moderna comezou a interesarse polas posibilidades terapéuticas dos extractos de *Ginkgo biloba* cando, nos anos cincuenta, os traballos dunha empresa alemá especializada no estudo de extractos vexetais —a compañía Dr. Schwabe— levaron á preparación dun extracto estandariza-

do de ginkgo a partir das follas verdes da árbore. Anos despois, este extracto recibiu o nome código de EGb 761 (*Extractum Ginkgo bilobae* 761). O EGb 761 é na actualidade a preparación procedente de ginkgo máis estendida (existen moitas no mercado), e comercialízase en máis de trinta países baixo diferentes denominacións comerciais. En moitos deles, entre os que se atopa España, os medicamentos a base de EGb 761 pódense prescribir con receita médica. Cómpre subliñar que nalgúns países os extractos elaborados a partir das follas de ginkgo se atopan entre os produtos medicinais fitoterapéuticos con máis éxito no mercado, como no caso de Francia ou de Alemaña.

## 5. COMPOSICIÓN DO EGB 761

O extracto de *Ginkgo biloba* (EGb 761) é un produto de composición moi complexa, pero relativamente ben coñecida, que se obtén a partir das follas verdes da árbore segundo un protocolo perfectamente estandarizado. Tódalas condicións do cultivo, da colleita ou do proceso de fabricación son minuciosamente controladas, de maneira que as variacións na composición do extracto entre os diferentes lotes sexan case insignificantes. Aínda así, non tódolos compoñentes do EGb 761 están completamente definidos. Sen embargo, os principais e probablemente os máis relevantes constituíntes do extracto xa foron identificados e cuantificados positivamente.



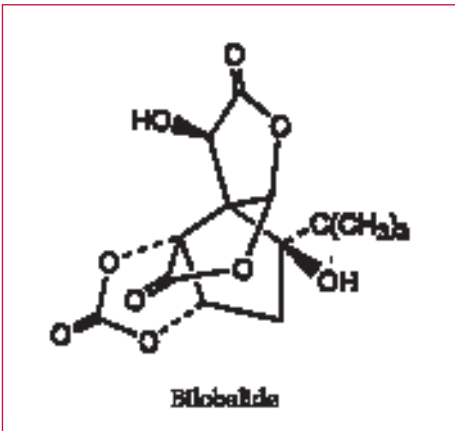
O EGb 761 contén dous grupos de substancias como principais constituíntes activos: os flavonoides e os terpenoides.

Os flavonoides, que constitúen un 24 % do EGb 761, están presentes nun gran número de especies vexetais e son substancias con recoñecidas propiedades beneficiosas. Quimicamente, estes compostos son heterósidos nos que o aglicón é un flavonol (maioritariamente a quercetina, a isoramnetina ou o kaempferol) e os compoñentes glucídicos son a glicosa ou a ramnosa. A súa capacidade antioxidante protexe o organismo contra a acción danifina dos radicais libres, especies reactivas formadas nas reaccións químicas das células que se atopan na orixe de numerosos fenómenos patolóxicos. Nesta capacidade para secuestrar radicais

R1	R2	R3	Ginkgolido
OH	H	H	A
OH	OH	H	B
OH	OH	OH	C

libres que posúen os flavonoides báseanse, por exemplo, parte das mello-ras cardiovasculares atribuídas ó consumo moderado de viño tinto (máis rico en flavonoides antioxidantes có viño branco). Moitos dos flavonoides presentes no EGb 761 tamén teñen a capacidade de modificar certas actividades encimáticas no nivel celular, o que así mesmo contribúe ós seus efectos farmacolóxicos.

Os terpenoides, que constitúen o 6 % do extracto estandarizado, son moléculas que posúen un tipo de estrutura extremadamente orixinal, ata o punto de que se atopan exclusivamente no ginkgo. Neste grupo inclúense os ginkgólidos (fundamentalmente do tipo A, B e C) e o bilobalide. As propiedades destes compostos están sendo investigadas e semella que poden combater de xeito efectivo a asma e certas reaccións alérxicas ou inmunolóxicas.



Ademais, non se pode esquecer que outras moléculas presentes en menor medida (ácidos orgánicos, proantocianidinas, certos esteroides, etc.) poden ter tamén un papel destacado nas accións do extracto. Os diferentes compoñentes inflúen uns nos outros probablemente dunha maneira decisiva para o resultado farmacolóxico final. Por exemplo, certos flavonoides e terpenoides activos son insolubles na auga cando están illados, pero a situación química na que se atopan dentro da totalidade do EGb 761 faíños solubles e permite a súa absorción polo organismo.

Dáse o caso de que un só constituínte administrado por separado pode causar un efecto completamente diferente, mesmo contrario, ó que presenta cando é administrado conxuntamente cos outros compoñentes do extracto.

## 6. ACCIÓNS FARMACOLÓXICAS

De xeito semellante ó que ocorre con outros extractos de natureza complexa, non é doado explica-los efectos terapéuticos do extracto de ginkgo. Ó longo das últimas décadas formuláronse numerosas hipóteses e xa se coñece a orixe de moitos dos beneficios clínicos observados trala administración do EGb 761. O rigor dos modernos traballos científicos fixo que o dominio terapéutico recoñecido ó extracto de ginkgo fose reducido de xeito apreciable con respecto ó que lle era atribuído desde a antigüidade. Aínda así,

persiste certa controversia no relativo a algunhas das súas utilidades.

Hoxe en día está demostrado que o EGb 761 pode actuar en tódolos niveis do torrente circulatorio: arterial, venoso e capilar. Tendo en conta o funcionamento do sistema circulatorio como un conxunto harmonioso, esta capacidade do extracto é certamente importante. Baseándose neste feito, nos anos setenta algúns investigadores definiron nos seus traballos un novo concepto que denominaron *trivasorregulación* e aplicáronllo ó extracto de ginkgo para explicar así a súa polivalencia de acción. As investigacións experimentais posteriores demostraron que o EGb 761 pode relaxa-las arterias espasmódicas (excesivamente contraídas) e incrementa-lo ton daqueles vasos anormalmente dilatados ou relaxados. A preponderancia dun ou doutro mecanismo depende fundamentalmente do tipo, das características ou da situación patolóxica de cada vaso sanguíneo e pode variar considerablemente ó longo da árbore vascular.

O efecto vasodilatador do EGb 761 parece depender en parte da presenza dun endotelio funcional. O endotelio vascular é unha fina monocapa de células que recobre o interior de tódolos vasos sanguíneos e que está en contacto directo co sangue. O endotelio participa dun xeito decisivo na regulación do ton do músculo liso vascular, tanto pola súa función de barreira selectiva como pola síntese e liberación de numerosas substancias vasoactivas. O chamado EDRF (siglas inglesas de

Factor Relaxante Derivado do Endotelio), identificado por numerosos autores como óxido nítrico (NO) ten a capacidade de relaxa-los vasos sanguíneos e de inhibi-la agregación plaquetaria (diminúe así a formación de trombos). Outra substancia liberada polo endotelio, a prostaglandina (PGI<sub>2</sub>) tamén ten propiedades antiagregantes plaquetarias e capacidade vasodilatadora. O EGb 761 pode aumenta-la liberación deste tipo de substancias a partir do endotelio, aínda que o mecanismo desta acción non está aínda ben definido. Ademais, as súas propiedades antioxidantes aumentan o tempo de vida media do NO, retardan a súa degradación polos radicais libres e facilitan a súa acción. Estes feitos danlle ó extracto propiedades antitrombóticas e vasodilatadoras.

Pola outra banda, a acción vasoconstrictora do extracto observada noutras situacións parece deberse á potenciación dos efectos de determinados neurotransmisores tales como a noradrenalina, ben pola inhibición da súa degradación encimática (por efecto dos flavonoides) ou ben polo incremento da súa formación.

As propiedades inhibitoras das fosfodiesterasas (encimas implicadas na degradación dos nucleótidos cíclicos, moléculas que participan decisivamente no regulamento de numerosas funcións celulares) que presentan os flavonoides tamén son importantes á hora de avalia-lo efecto final do extracto de ginkgo.

A actividade antiagregante plaquetaria e antitrombótica do EGb 761 tamén depende da presenza do ginkgólido B, que actúa inhibindo o PAF (Factor Activador de Plaquetas), que é un mediador intracelular implicado na agregación plaquetaria (polo tanto, na formación de trombos). O PAF ten unha función importante nos procesos iniciais da ateroséne e nas reaccións de hiperpermeabilidade capilar (excesiva separación entre as células que conforman os capilares sanguíneos que se dá en certas situacións patolóxicas). Pola súa acción anti-PAF, o EGb 761 podería ser efectivo na prevención da aterosclerose e xa se ten demostrado a súa eficacia para reduci-la excesiva permeabilidade capilar.

Por último, o extracto de ginkgo pode incrementa-lo contido en glicosa e en ATP dos tecidos nerviosos, mellorando a tolerancia á hipoxia e actuando deste xeito como protector neuronal. A capacidade antioxidante dos flavonoides e a inhibición do PAF, anteriormente mencionada, tamén participan nesta acción neuroprotectora.

## 7. APLICACIÓNS TERAPÉUTICAS

No conxunto de propiedades farmacolóxicas relatadas no apartado anterior están baseados os dominios terapéuticos recoñecidos na actualidade para o extracto estandarizado de ginkgo.

O EGb 761 mellora os síntomas derivados da insuficiencia cerebral

(nome médico co que se engloban unha serie de síntomas asociados ás deficiencias da circulación sanguínea no cerebro, entre os que se atopan: a confusión, os fallos da memoria, a depresión, as dores de cabeza, etc.) pola súa capacidade para incrementa-la circulación sanguínea do cerebro. Este feito, xunto coas recoñecidas propiedades neuroprotectoras, fai que o extracto sexa proposto como tratamento para corrixi-las alteracións da capacidade cognitiva ou do comportamento en persoas de idade avanzada.

Hai publicados diversos estudos que demostran que o EGb 761 pode mellora-la capacidade de atención ou a memoria e diminuí-lo tempo de reacción do suxeito. Tamén se describiu que certos problemas auditivos, como por exemplo o *tinnitus* (zunido crónico dos oídos), a vertixe ou a perda progresiva da audición responden favorablemente ós tratamentos co extracto. Algúns tipos de demencia ou o mal de Alzheimer poderían mellorar trala utilización do extracto de ginkgo, segundo se recolle en investigacións recentes, pero aínda son necesarios estudos máis profundos.

En relación tamén coas súas propiedades nos vasos sanguíneos, o EGb 761 pódese utilizar nos problemas arteriais dos membros inferiores (aumenta a tensión venosa nas pernas, impide a acumulación do sangue e a súa inchazón) e contribúe a mellora-los síntomas da enfermidade de Raynaud (derivada dunha excesiva constricción das arteríolas).



Recentemente os beneficios derivados das propiedades antitrombóticas do extracto de ginkgo son obxecto de estudo. A súa capacidade para preve-la aparición de trombos demostrou ser similar á da aspirina en certas situacións experimentais. No nivel cardíaco, as posibilidades terapéuticas deste produto poderían abranguer outros procesos derivados do *stress* oxidativo e da xeración de radicais libres, entre eles certas clases de isquemia ou de arritmias cardíacas.

A formación excesiva de radicais libres tamén pode ser moi prexudicial para a retina (pola chamada dexeneración macular). A perda de visión por este motivo pode, polo tanto, ser combatida coa administración deste extracto estandarizado de ginkgo.

Pola súa banda, e como xa comentabamos con anterioridade, as propiedades dos terpenoides presentes no EGb 761 (fundamentalmente a acción anti-PAF do ginkgólido B) poden levar a utilizalo como tratamento eficaz fronte á constricción bronquial na asma, ou como prevención do choque endotóxico (reacción alérxica extrema que pode conducir á morte), ademais doutras alteracións de orixe alérxica ou inmunolóxica.

Para rematar, cómpre destacar que a incidencia da aparición de efectos adversos tralo consumo do EGb 761 é insignificante. Ás veces pódense producir náuseas, diarreas e outras alteracións, en xeral leves. Adicionalmente, o extracto de ginkgo pode reduci-la

capacidade de coagulación do sangue, polo que representa un perigo potencial nos pacientes sometidos a tratamento con anticoagulantes.

## 8. BIBLIOGRAFÍA DE CONSULTA

- Belougne, E., O. Aguejoug, P. Imbault, P., F. Azougagh-Oualane, F. Doutremepuich, M. T. Droy-Lefaix, e C. Doutremepuich, "Experimental thrombosis model induced by laser beam. Application of aspirin and extract of *Ginkgo biloba*: EGb 761", *Thromb. Res.* 82, 1996, 453-458.
- Braquet, P., e D. Hosford, "Ethnopharmacology and the development of natural PAF antagonists as therapeutic agents", *J. Ethnopharmacol.* 32, 1991, 135-139.
- Campos-Toimil, M., "Aplicaciones terapéuticas del EGb 761, extracto de *Ginkgo biloba*", *OFFARM* 17 (6), 1998, 74-80.
- Charagnac, J. L., "La trivasorégulation: étude d'un trivasorégulateur: Irquote extrait de *Ginkgo biloba*" Tese de doutoramento, París, Bichat-Beaujon, 1976.
- Christen, Y., J. Constantin, e M. Lacour, *Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on the central nervous system*, París, Elseiver, 1992.
- Clostre, F., e F. V. DeFeudis, "Advances in *Ginkgo biloba* extract research", vol. 3: Cardiovascular effects of

- Ginkgo biloba* extract, EGb 761, París, Elseiver, 1994.
- DeFeudis, F. V., *Ginkgo biloba extract (EGb 761): pharmacological activities and clinical applications*, París, Elseiver, 1991.
- Dictionnaire Vidal*, 72<sup>a</sup> edición, París, Editions du Vidal, 1546-1547, 1996.
- Drieu, K., Préparation et définition de l'extract de *Ginkgo biloba*, *La Presse Médicale* 15, 1986, 1455-1457.
- Ferradini, C., M. T. Droy-Lefaix, e Y. Christen Y., "Advances in *Ginkgo biloba* extract research", vol 2: *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) as a free-radical scavenger, París, Elseiver, 1993.
- Haramani, N., L. Packer, M: T. Droy-Lefaix, e Y. Christen" Antioxi-dant actions and health implications of ginkgo biloba extract", En E. Cárdenas, e L. Packer (eds.), *Handbook of antioxidants*, Nova York, Marcel Dekker Inc, 1996, 487-510.
- Huxtable, R. J., "The pharmacology of extinction". *J. Ethnopharmacol.* 37, 1992 1-11.
- Kleijnen, J., P. Knipschild, "*Ginkgo biloba* for cerebral insufficiency", *Br. J. Clin. Pharmacol.* 34, 1992, 352-358.
- Marocci, L., J. J. Maguire, M. T. Droy-Lefaix, e L. Packer, "The nitric oxide-scavenging properties of *Ginkgo biloba* extract EGb 761", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2, 1994, 748-755.
- Michel, P. F., "Le doyen des arbres: le *Ginkgo biloba*", *La Presse Médicale* 15, 1986, 1450-1454.
- *Ginkgo biloba: l'arbre qui a vaincu le temps*, París, Editions du Félin, 1985.
- Shmciid, W., "Ginkgo thrives", *Nature* 386, 1997, 755.
- Smith, P. F., K. Maclennan, e C. L. Darlington, "The neuroprotective properties of the *Ginkgo biloba* leaf: a review of the possible relationship to platelet-activating factor (PAF)", *J. Ethnopharmacol.* 50, 1996, 131-139.
- Sticher, O., "Quality of *Ginkgo* preparations", *Planta. Med.* 59, 1993, 2-11.

