

Ginkgo biloba L

Ginkgo biloba

Sinonimia

Nombre científico: *Ginkgo biloba* L., *Pterophyllus salisburiensis* Nelson, *Salisburia adiantifolia* Smith, *alisburia macrophylla*, *Arbre aux quarante écus*, , *baiguo*, *bai guo ye*.

Nombres vulgares: Ginkgo o árbol de los 40 escudos (español), Ginkgo (portugués), ginkgo o maidenhair tree (inglés), Ginkgo o noyer do Japon (francés), ginco (italiano), echter ginkgobaum (alemán).

Parte usada

Hojas desecadas, para extracto estandarizado acetona-agua. ⁽⁹⁾

Hábitat

Nativo de China, Corea y Japón, pero crece como árbol ornamental en Australia, sureste de Asia, Europa, Japón y los Estados Unidos. Comercialmente cultivado en Francia y Estados Unidos. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

Descripción Botánica

Es el único representante vivo de las Ginkgoaceas. Se caracteriza por un crecimiento lento. La corteza es gris y alcanza una altura de 35 m y un diámetro de 3 – 4 m (a veces hasta 7 m), presenta hojas en forma de abanico, deciduas, alternadas, largamente pecioladas, bilovadas, de base acunada, 6 –9 cm de ancho (a veces hasta 15 –20 cm), tornándose amarillas en otoño. La venación es dicotómicamente ramificada, aparentemente paralela. Estróbilo estamino y ovulado que lleva sobre los árboles separados; el estróbilo estaminado consiste de pares desnudos de anteras agrupadas en racimo; el estróbilo ovulado en forma alargada, delgada, fundidos que llevan un óvulo desnudo el cual es fertilizado por

células móviles del endosperma, convirtiéndose en dos semillas. Las semillas son amarillas cuando maduran, fétidas, como la drupa, la mitad de la capa del integumento llega a ser dura como piedra, la capa exterior es carnosas. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁵⁾

Características Microscópicas

Las hojas jóvenes tienen abundantes tricomas, llegando a ser confinadas a la base del pecíolo al envejecer. Mientras que las hojas no tienen un nervio central, la venación dicotómica es regular, numerosas ramificaciones venosas surgen de dos filamentos vasculares del pecíolo. Los estomas suceden exclusivamente alrededor de la superficie baja de la hoja. La epidermis de la superficie superior e inferior consiste de células onduladas, irregulares y generalmente extendidas largamente. En la sección cruzada las células epidermales aparecen cerca del isodiamétrico y parecen ser levemente onduladas, con las células superiores apareciendo más grandes. Las otras paredes de las células epidermales son cubiertas con más o menos capa delgada de cutícula. En el área de los envoltorios vasculares hay remarcadas células extendidas con finas paredes onduladas. Numerosas drusas de oxalato de calcio se encuentran cerca de los envoltorios vasculares. ⁽¹⁾

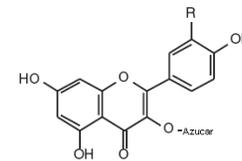
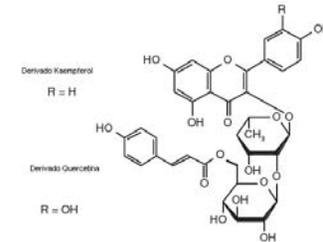
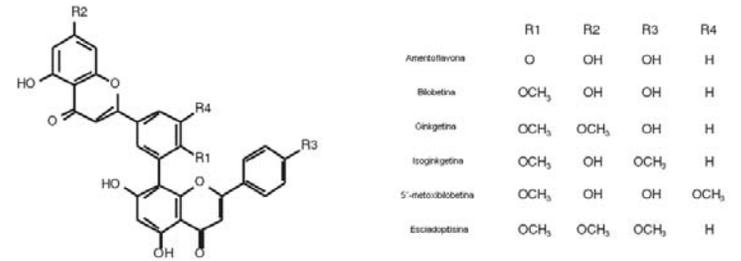
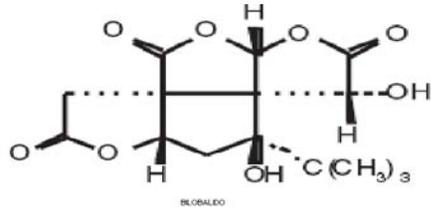
Principales Constituyentes Químicos

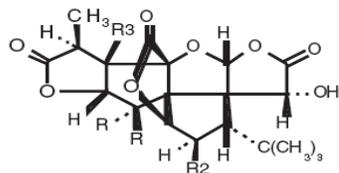
Ginkgo tiene una amplia variedad de fitoquímicos, incluyendo alcanos, lípidos, esteroides, benzenoides, carotenoides, fenilpropanoides, carbohidratos, flavonoides y terpenoides.

Glucósidos Flavonólicos (0,5-1%): Los cuales son mono, di y triglicósidos y ésteres de ácido cumarínico que están basados sobre los dominios flavonoles kaempferol y quercetina. Cantidades menores de glucósidos son derivados de isorhamnetina, myricetina, y 3-metilmyricetina. Los glucósidos no biflavonoides, catequinas, y proantocianidinas también están presentes. Derivados del epicatecol (epicatequina, epigallocatequina), dehidrocatequinas (proantocianidinas, rodelfinidinas), flaonas (luteolma, delfidenona = tricetina, etc) y biflavonas. Estas últimas están compuestas por dos estructuras de ciclo flavónico unidas entre sí, destacando: ginkgetina (la más importante), isoginkgetina, amento flavona, sciadopitisisina y bilobetina. Los flavonoles se presentan en forma de agliconas o como mono, di, o triglicósidos, estando en algunos casos esterificados con ácido cumárico. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁵⁾

Terpenos: De tipo diterpénicos se encuentran: ginkgólidos A, B, C, J y M (este último sólo en la raíz) y de tipos sesquiterpénicos representados por bilobálidos. Los ginkgólidos presentes en las hojas de este árbol (0-0,50%) no se han encontrado en ninguna otra especie vegetal, diferenciándose entre ellos solamente en el número y posición de los grupos hidroxilos. La cantidad de bilobálidos presentes en las hojas oscila entre 0,005-0,40%. Tanto ginkgólidos como bilobálidos se encuentran en menor medida en la raíz del árbol. (1)(2)(3)(5)

Otros: ácido 6-hidroxiquinurético, 2-hexenal (principal componente volátil), esteróles (sitosterol, estigmasterol), poliprenoles, ácidos orgánicos simples (shildmico, clorogénico, vanílico, paraHO-benzoico, protocatéquico, quínico, ascórbico y p-cumárico), aikilfenoles de cadena larga (ácidos ginkgólicos, cardanoles y urushioles), carbohidratos (glucosa, fructosa, sacarosa), polisacáridos solubles en medio alcalino, ciclitoles (pinitol, sequoyitol), p-lecitina, carotenoides. De la corteza central se han aislado: bilobanona (sesquiterpeno), dihidroadantonas, elemol y eudesmol. Las semillas contienen un 38% de carbohidratos, 4,3% de proteínas y 1,7% de grasas. De las semillas se han aislado los ácidos ginkgólico, hidroginkgólico, hidroginkgolínico, polifenoles (ác. anacárdico, cardenol, ginkgol, bilobolol). (2)





	R	R'	R2	R3
Ginkgolido A	H	H	H	OH
Ginkgolido B	H	OH	H	OH
Ginkgolido C	OH	H	OH	OH
Ginkgolido J	H	H	OH	OH
Ginkgolido M	OH	H	OH	H

Usos

Basados en antecedentes Clínicos

Tratamiento sintomático de la insuficiencia vascular cerebral e insuficiencia arterial vascular periférica. ⁽⁴⁾

Tratamiento de la insuficiencia cerebro-vascular suave a moderada (síndrome demencial en demencia primaria degenerativa, demencia vascular y mezclas de ambas) con los siguientes síntomas: déficit de memoria, disturbios en la concentración, condición emocional depresiva, vértigos, zumbidos y dolor de cabeza. Tales extractos también se utilizan para mejorar a distancia el dolor en personas con enfermedades arteriales oclusivas a distancia, como es la claudicación intermitente, enfermedad de Raynaud, acrocianosis, y síndrome post- flebitis, y para tratar desórdenes internos del oído como zumbido y vértigo de origen vascular involutivo. ⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁵⁾

Basados en Medicina Tradicional

Se usa como vermífugo, para inducir el trabajo, para el tratamiento de bronquitis, rinitis crónica, sabañones, artritis y edema. ⁽¹⁾

Farmacología

Farmacología Experimental

Insuficiencia Cerebrovascular y Enfermedades Vasculares Periféricas:

Estudios indican que la acción contráctil del extracto de *Ginkgo biloba* se puede deber a la relación de catecolaminas desde la reserva de tejidos endógenos y ésta actividad puede explicar algunos de los efectos terapéuticos de la droga en humanos (ej, mejoría en la insuficiencia cerebro-vascular e insuficiencia vascular periférica). ⁽¹⁾

Experimentos que compararon los efectos de un extracto de *Ginkgo biloba*, fentolamina, propanolol, galopamilol, teofilina y papaverina sobre la respuesta contráctil bifásica de noradrenalina en la aorta aislada de una rata, los investigadores concluyeron que el extracto de *Ginkgo biloba* tiene una acción musculotrófica, similar a la de papaverina. Esta actividad fue previamente reportada por los flavonoides quercetinas, kaempferol e isorhamnetina, aisladas de las hojas de *Ginkgo biloba*. Los flavonoides y la papaverina inhiben 3'5'-GMP cíclico fosfodiesterasa que induce la dependiente relajación alternada del endotelio en la aorta aislada de un conejo reforzando los efectos de factores que relajan el endotelio. ⁽¹⁾⁽²⁾

Estudios in vitro demostraron que los extractos de *Ginkgo biloba* eliminan los radicales libres. Estos extractos reducen los radicales libres inducidos por la peroxidación lipídica inducidas por los sistemas NADPH-Fe³⁺ en los microsomas de ratas, y protege los microsomas hepáticos humanos de la peroxidación lipídica causada por ciclosporina A. El extracto también inhibe la generación de radicales reactivos del oxígeno en leucocitos humanos tratados con forbol miristato acetato. La acción antioxidante del extracto puede prolongar la vida media del endotelio derivado de factores de relajación por eliminación de aniones superóxido. Flavonoides y terpenoides presentes en el extracto parecen ayudar en la actividad de eliminar los radicales libres. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁵⁾⁽⁹⁾

El extracto de *Ginkgo biloba* protege el tejido cerebral contra el daño hipóxico in vitro. Los ginkgólidos y el bilobalido son responsables de la actividad antihipóxica del extracto. Los ginkgólidos A y B mostraron proteger las neuronas del hipocampo de ratas contra el daño isquémico, lo cual puede deberse a la habilidad de actuar como antagonista de los receptores para la activación del factor plaquetario (PAF). ⁽¹⁾⁽²⁾

En estudios in vivo, la administración de un extracto de *Ginkgo biloba* protege a las ratas contra la isquemia cerebral inducida. La perfusión intravenosa del extracto previno el desarrollo de infartos cerebrales múltiples en perros inyectados con fragmentos de un coágulo en una arteria carótida. Los datos sugieren que el extracto, después de la administración del coágulo puede tener algunos efectos benéficos sobre

los infartos cerebrales agudos o isquemia causada por embolismo. Otros experimentos demostraron que los animales tratados con extracto de *Ginkgo biloba* sobrevivieron bajo condiciones hipóxicas más tiempo que los controles no tratados. La mayor supervivencia se debía no sólo a las mejorías significante en el flujo sanguíneo cerebral, sino también al aumento en los niveles de glucosa y ATP. Otros estudios mostraron que el extracto de *Ginkgo biloba* desprovisto de ginkgólidos pero conteniendo bilobalido tiene una actividad protectora cuando es administrada intraperitonealmente a ratas con hipoxia hipobárica inducida. La infusión intravenosa del extracto aumentó significativamente el diámetro arteriolar en gatos y mejoró el flujo sanguíneo en ratas. Los constituyentes activos del extracto de *Ginkgo biloba* responsables del aumento del flujo sanguíneo cerebral no parecen ser los flavonoides, el ginkgólido B puede ser responsable de esta acción debido a la actividad antagonista del PAF. Además la administración intravenosa de un extracto estandarizado de *Ginkgo biloba* y ginkgólido B a ratas mostró que el extracto, pero no el ginkgólido B, disminuyen el uso de glucosa cerebral. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁵⁾⁽⁹⁾

En estudios experimentales sobre células endoteliales hipóxicas, se pudo comprobar que tanto el extracto de *Ginkgo biloba* como la fracción terpénica (*bilobárido*) por separado, pueden retrasar el inicio de la glicólisis hipóxica por prolongación de la generación de ATP. ⁽²⁾⁽¹⁰⁾

El mejoramiento en la metabolización de la glucosa a nivel neuronal fue demostrado también en un modelo de daño tisular inducido por estreptozotocina. En ratas con isquemia experimental, los registros electroencefalográficos demostraron que extractos de *Ginkgo biloba* en dosis de 8, 16 y 32 mg/k ejercen efectos protectores vasculares. Estudios realizados sobre modelos de isquemia en cultivos de neuronas animales, evidenciaron que los efectos neuroprotectores están relacionados con la presencia de terpenolactonas en mayor medida que con los glicósidos flavónicos o biflavonas. En ese sentido el bilobárido demostró ser el compuesto más efectivo en reducir el tamaño de las zonas infartadas. La actividad neuroprotectora del *Ginkgo biloba* frente a isquemias experimentales en ratas ha demostrado sinergizarse con selegilina. ⁽²⁾⁽³⁾

El extracto *Ginkgo biloba* demostró ser más efectivo que el placebo en una investigación llevada a cabo para evaluar las condiciones de oxigenación cerebral en la altura (debido a vasoconstricción por temperaturas muy bajas), sobre escaladores de montaña, quienes a partir de los 3.000 metros de altitud sufrían de cefaleas, zumbidos, ahogos, náuseas y vómitos.⁽²⁾⁽¹⁰⁾ Estudios realizados evidenciaron que en 25 pacientes sobre un total de 50 con hemorragias por aneurisma subaracnoideo, la administración de extracto *Ginkgo biloba* en dosis de 150 mg/día, demostró a las 12 semanas de tratamiento mejoras significativas relacionadas con la recuperación de la actividad cerebral

(memoria, reflejo, concentración) respecto a los otros 25 pacientes del grupo placebo. En síntesis, en el mejoramiento de la circulación vascular cerebral tendría injerencia el mantenimiento del tono arterial y venoso (beneficioso en situaciones de hipoxia con parálisis motora) sumado a un efecto de relajación arterial que contrarrestaría el espasmo vascular. ⁽²⁾

Los constituyentes del extracto responsables de la actividad antiisquémica siguen siendo indefinidos. Los flavonoides, ginkgólidos y bilobalidos se han sugerido para esta actividad, pero es posible que otros constituyentes sean los responsables. ⁽¹⁾

Un extracto de *Ginkgo biloba* fue efectivo en el tratamiento in vivo de edema cerebral, una condición de hidratación excesiva de tejido neural debido al daño por agentes neurotóxicos (como trietilina) o trauma. El bilobalido parece jugar en papel importante en el efecto anti edema. La administración oral o subcutánea de un extracto a ratas con fases agudas o crónicas de inflamación inducida por adriamicina revirtió parcialmente el aumento de agua en el cerebro, sodio y calcio y disminuyó el potasio cerebral relacionado con el infarto cerebral inducido por araquidonato de sodio.⁽¹⁾

Ratones tratados con un extracto estandarizado de *Ginkgo biloba* (100 mg /Kg, oralmente por 4-8 semanas) mostró mejorías en la memoria y aprendizaje durante el acondicionamiento operante. ⁽¹⁾

Actividad sobre Neurotransmisores: Los primeros estudios realizados con altas dosis de extractos de *Ginkgo biloba*, demostraron inhibir la captación de norepinefrina, dopamina y 5-hidroxi-triptamina tritiatadas, sobre fracciones de sinaptosomas provenientes de corteza cerebral de ratas. Estudios realizados en roedores han evidenciado que los extractos de *Ginkgo biloba* antagonizan el estado de catalepsia inducido por haloperidol, así como los efectos periféricos de la reserpina. Este hecho constituye un argumento importante en favor de la actividad de los extractos de *Ginkgo biloba* sobre el sistema catecolaminérgico. Otros estudios efectuados en sinaptosomas de corteza de ratones, demostraron que los extractos de *Ginkgo biloba* modifican la concentración de 5-HT de una manera bifásica. Por ejemplo, entre 4-16 µg/ml el incremento de la captación de 5-HT resulta significativo, pero en concentraciones mayores es inhibido. Tanto el extracto de *Ginkgo biloba* como un extracto desprovisto de terpenos demostraron inducir incrementos en sinaptosomas de 5-HT en corteza de ratas (lo cual es inhibido por clomipramina). En cambio el extracto desprovisto de flavonoides y quercetina no demostraron incrementos sinaptosómicos. De esta manera el componente flavónico total parece mediar sobre la 5-HT, lo que se traduce en un incremento en la biodisponibilidad de serotonina a nivel de SNC. ⁽²⁾

Además, se pudo constatar en sinaptosomas de hipocampo de ratas añosas que el suministro de extractos de *Ginkgo biloba* a lo largo de 30 días, genera un incremento en la capacidad de enlace de los receptores muscarínicos con la acetilcolina, concomitantemente con un descenso de β -adrenorreceptores. En ensayos sobre neurotoxicidad inducida por MPTP (metilfenil-tetrahidropiridina), las ratas que no fueron tratadas con extractos de *Ginkgo biloba* evidenciaron descensos en el número de sinaptosomas con una reducción del 25% en las terminaciones nerviosas estriadas dopaminérgicas. Debe tenerse en cuenta que el MPTP produce en ratas y primates daños oxidativos por producción de radicales libres, hipokinesia y disminución de dopamina en cuerpo estriado. Por ello este tipo de modelo es válido para el estudio de una posible acción del *Ginkgo biloba* en la enfermedad de Parkinson. (2)(9)

Por otra parte se ha señalado que los extractos de *Ginkgo biloba* inhiben *in vitro* la actividad de las enzimas MAO y COMT, lo cual puede tener implicancia en el abordaje terapéutico de cuadros depresivos. (2)(8)

Por último, los extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* (360 mg/día) demostraron a través de un ensayo doble ciego controlado con placebo, a lo largo de 12 semanas de tratamiento, incrementar la actividad terapéutica de la droga haloperidol en pacientes esquizofrénicos, reduciendo a su vez, los síntomas extrapiramidales de dicha droga. (2)

Efectos Vestibulares y Auditivos: El extracto de *Ginkgo biloba* mejoró en adición la acción de potenciales en la cóclea y nervio acústico en casos de trauma producido por sonido acústico en cerditos de guinea. El mecanismo reduce el daño metabólico en la cóclea. La administración oral o parenteral de un extracto estandarizado a ratas (2 mg/Kg) mejoró la calidad de la ultraestructura del epitelio vestibular cuando el tejido estaba fijo por perfusión vascular. Las mejorías se debieron a los efectos de la droga sobre la permeabilidad capilar y microcirculación general. (1)(5)

Los efectos positivos sobre la compensación vestibular se observaron después de la administración del extracto (50 mg/Kg intraperitonealmente) a ratas y gatos que experimentaron neurectonía vestibular unilateral. (1)

Antagonismo del Factor de Agregación Plaquetaria (PAF): Los ginkgólidos, y en particular el ginkgólido B son antagonistas conocidos del PAF. El PAF es un potente inductor de la agregación plaquetaria, degranulación de neutrófilos y producción de radicales de oxígeno llevando a un aumento de la permeabilidad microvascular y broncoconstricción. Las inyecciones intravenosas de PAF inducen trombocitopenia transitoria en cerditos de

guinea y que se acompañó de broncoespano no histamino dependiente. (1)(2)(3)(5)

Por ejemplo, los extractos de *Ginkgo biloba* administrados sobre sangre heparinizada demostraron reducir significativamente la agregación y viscosidad eritrocitaria, sin modificaciones de la membrana. (2)

Se ha establecido que tras la administración en humanos de 80 mg de ginkgólidos, la concentración requerida de PAF para inducir un 50% de agregación plaquetaria en muestras aisladas de sangre, aumenta de 4.1 nmol/L a 87.8 nmol/L. (2)

Farmacología Clínica

Insuficiencia Cerebral: Este es un término inexacto que describe una variedad de síntomas asociados con la demencia. En la demencia debido a la degeneración con pérdidas de neuronas y daño en la neurotransmisión, la decadencia de la función intelectual está asociado con disturbios en las fuentes de oxígeno y glucosa. En estudios clínicos la efectividad del *Ginkgo biloba* manejó los síntomas de insuficiencia cerebral incluyendo dificultad en la concentración y memoria, ausencia de memoria, confusión, pérdida de energía, cansancio, disminución del funcionamiento físico, disposición depresiva, ansiedad, vértigos, zumbidos y dolor de cabeza. Se han descrito varios mecanismos de acción: efectos sobre la circulación sanguínea como lo es la actividad vasorregulatoria de arterias, capilares, venas (aumento del flujo sanguíneo); efectos reológicos (disminución de la viscosidad, por antagonismo del receptor para PAF), cambios metabólicos como aumento de la tolerancia a la anoxia; influencia benéfica sobre disturbios en la neurotransmisión; y prevención de daño en las membranas por radicales libres. El tratamiento en humanos con extractos de *Ginkgo biloba* mostró una mejoría global y local en el flujo sanguíneo y en la microcirculación, protegió contra la hipoxia, mejoró la reología sanguínea, incluyendo la inhibición de la agregación plaquetaria, mejoró el metabolismo a los tejidos y redujo la permeabilidad capilar. (1)(2)(9)

Un meta-análisis de 11 estudios placebo control, randomizados, doble ciego en pacientes mayores a los que se les dio un extracto de *Ginkgo biloba* (150 mg por día, oralmente) para la insuficiencia cerebral concluyó que 8 estudios fueron bien hechos. Se encontraron diferencias significantes para todos los síntomas analizados, indicando la superioridad de la droga en comparación con el placebo. (1)(5)(13)

Enfermedad Arterial Oclusiva Periférica: La efectividad del extracto de *Ginkgo biloba* en la claudicación intermitente (enfermedad arterial

oclusiva periférica, Fontaine estado II), comparada con un placebo, demostró en estudios clínicos placebo control, doble ciego un aumento estadístico significativo en distancias recorridas. Sesenta pacientes con enfermedad arterial oclusiva periférica en el estado II b Fontaine fueron tratados con la droga (120 – 160 mg por 24 semanas) y experimentaron entrenamiento físico, aumentando las distancias recorridas. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁵⁾⁽¹²⁾

Otros estudios realizados en los '90 mostraron aumento en las distancias recorridas en pacientes con claudicación intermitente después de 6 meses, y mejoró el dolor en el descanso en pacientes tratados con 200 mg del extracto por 8 semanas. ⁽¹⁾

Después de que el meta-análisis de cinco ensayos clínicos placebo control (a finales de 1991) de extracto de *Ginkgo biloba* en pacientes con enfermedad arterial periférica, los investigadores concluyeron que el extracto ejerció un efecto terapéutico altamente significativo. ⁽¹⁾

En cinco estudios clínicos versus placebo realizados en pacientes con claudicación vascular intermitente (CVI), la administración de 120-160 mg (según gravedad) de extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* durante períodos de 3, 4 y 6 meses, demostró una muy buena respuesta en síntomas tales como dolor, calambres o parestias, proporcionando además una mayor resistencia a la marcha continua con un 45% de promedio de mayor distancia. Estudios comparativos versus 600 mg/día de buflomedil u otros circulatorios periféricos (diosmina y prodanidoles), determinaron la superioridad del extracto estandarizado de *Ginkgo biloba* en casos de CVI. La actividad vasodilatadora del *Ginkgo biloba* en miembros inferiores depende principalmente del flavonoide quercetina, el cual demostró en aorta aislada de ratas pre-contráida por noradrenalina, un efecto relajante endotelial asociado a un aumento de calcio intracelular mediado por liberación de óxido nítrico. ⁽²⁾⁽¹²⁾

Vértigo y Zumbidos: Los extractos de *Ginkgo biloba* se han usado clínicamente en el tratamiento de desórdenes del oído interno, como pérdida de la audición, vértigo y zumbidos. En un estudio placebo control, doble ciego de 68 pacientes con síndrome vertiginoso con un comienzo reciente, el tratamiento con extracto de *Ginkgo biloba* (120-160 mg diarios por 4-12 semanas) produjeron una mejoría estadísticamente significativa en comparación con el grupo placebo. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁹⁾

Los resultados de estudios clínicos sobre el tratamiento de zumbidos son contradictorios. Por lo menos 6 estudios clínicos han mostrado la efectividad del extracto de *Ginkgo biloba* en el tratamiento de los zumbidos. Un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego de 13 meses, de 103 pacientes con zumbidos mostró que todos los pacientes mejoraron, independiente del factor de pronóstico, cuando se trataron con el extracto de *Ginkgo biloba* (160 mg por día, por 3 meses). ⁽¹⁾⁽²⁾

Extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* fueron evaluados a través de un ensayo doble ciego versus placebo que abarcó a 35 pacientes con Síndrome de Menière, neuropatía vestibular y vértigo post-traumático. La mitad de los pacientes (17) que recibió el extracto de *Ginkgo biloba* en gotas (8 gotas diarias equivalentes a 160 mg de extracto) acompañado de entrenamiento vestibular demostró mejorías clínicamente significativas respecto al grupo de 18 pacientes con entrenamiento vestibular solo. Similares resultados fueron obtenidos con el mismo extracto (120 mg, 3 veces al día) en otro estudio clínico a doble ciego versus placebo, sobre 50 pacientes que sufrían vértigos de origen vascular por compresión cervical. La efectividad del *Ginkgo biloba* también fue demostrada con pacientes que sufrían de trastornos hipoacúsicos por obstrucción vascular coclear, incrementándose la capacidad auditiva tras la administración de un extracto estandarizado de *Ginkgo biloba*, en dosis de 4 ml, dos veces al día. Un estudio realizado sobre 68 pacientes aquejados de hipoacusia, acúfonos y vértigos (solos o asociados) y tratados con extracto estandarizado de *Ginkgo biloba* en dosis de 80 mg/diarios durante cuatro meses, demostró mejorías globales en un 70% de los casos, contra un 17% de mejorías leves y 13% de efectos nulos. Experiencias en ratas con ototoxicidad inducida por salicilatos, demostraron mejorías significativas en la recuperación de la función coclear luego de pocos meses de tratamiento con *Ginkgo biloba*. En un estudio a doble ciego controlado con placebo, se constató la eficacia del extracto estandarizado de *Ginkgo biloba* en pacientes con sordera repentina, la cual resultó igual de efectiva que la evidenciada por pentoxifilina. ⁽²⁾

Demencia senil - Enfermedad de Alzheimer: Se han realizado importantes trabajos clínicos con el extracto estandarizado *Ginkgo biloba* en pacientes con déficit cognitivos importantes. Incluso en pacientes con insuficiencia cerebral acompañada de depresión, la combinación de extractos de *Ginkgo biloba* con antidepresivos (tricíclicos y tetracíclicos) demostró mejoras significativas en la escala de depresión de Hamilton, y en el test de inteligencia general, logrando reducciones de 9,5 puntos e incrementos de 15 puntos, respectivamente, en comparación al grupo con antidepresivos solos. En Alemania se hizo un primer ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo, sobre 40 pacientes con enfermedad de Alzheimer a los cuales se les administró una dosis de 120 mg diarios de extracto estandarizado *Ginkgo biloba*. Finalizado el ensayo luego de un mes de tratamiento, se evidenciaron mejorías en el área de la atención, memoria y psicomotricidad, con aumento de la actividad alfa en el EEG, respecto a los grupos control. ⁽²⁾⁽⁵⁾⁽⁸⁾

En un ensayo clínico simple en pacientes con demencia senil, la administración de 240 mg de extracto estandarizado *Ginkgo biloba* junto

a una dosis oral de 40 mg de la droga tacrine (tetrahidroaminocrina), conocida como "activador cognitivo", reveló un incremento en la actividad alfa del EEG (7,5-13 Hz) en mayor medida que con la droga tacrine sola. Otro estudio randomizado doble-ciego que abarcó 156 pacientes con demencia primaria degenerativa senil y presenil evidenció las mejorías obtenidas con la administración de extractos estandarizados de *Ginkgo biloba*. En efecto, al cabo de 24 semanas de tratamiento, la administración de 240 mg diarios por vía oral a 79 pacientes evidenció mejorías clínica y estadísticamente significativas respecto a los grupos control. Sólo cinco pacientes evidenciaron efectos adversos importantes (trastornos gastrointestinales y cefaleas) los cuales desaparecieron al suspender la medicación. Un nuevo ensayo clínico, doble-ciego, sobre 202 pacientes afectados de demencia asociada a Enfermedad de Alzheimer o infartos múltiples, a quienes se les suministró extractos de *Ginkgo biloba* estandarizados en dosis de 120 mg/día a lo largo de 52 semanas. Finalizado el estudio se concluyó que el 37% del grupo que había recibido el tratamiento mostró mejorías significativas medidas en diferentes tests cognitivos y de adaptabilidad social, respecto a un 23% del grupo que recibió placebo. En contraste, el 40% del grupo que recibió placebo mostró señales de empeoramiento contra sólo el 19% del grupo que recibió de *Ginkgo biloba*. En un meta-análisis que incluyeron más de 50 trabajos clínicos sobre demencia y alteraciones cognitivas relacionadas con la enfermedad de Alzheimer, se concluyó que los extractos estandarizados de *Ginkgo Biloba* administrados por vía oral (120-240 mg/día) durante 3-6 meses, mejoran parcial pero significativamente (versus placebo) los trastornos cognitivos en la mayoría de los pacientes, más allá de ciertos déficits observados en la mayoría de los trabajos relacionados con los criterios de inclusión de pacientes sin una diferenciación cierta entre demencia y enfermedad de Alzheimer.⁽²⁾

Área Oftalmológica: Estudios realizados en ratas con retinopatía diabética inducida por aloxano, mostraron mejorías en el campo visual tras diez meses de tratamiento con extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* en relación a grupos placebo control. Resultados similares también fueron observados en retinopatías inducidas por administración crónica de cloroquina, sustancia que provoca una inflamación importante de la retina y genera la aparición de radicales libres.⁽²⁾

En un estudio efectuado sobre 16 pacientes sin trastornos visuales aparentes, la administración de 80 mg/día de extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* demostró mejorías en el 75% de los casos, medidas a través de métodos de evaluación del campo visual (perimetría cuantitativa computada) observándose beneficios en la capacidad de lectura, en la visión de los colores y en la memoria visual. Un ensayo clínico a doble

ciego sobre un total de 20 pacientes que padecían degeneración macular senil, determinó mejorías clínicamente significativas en el grupo que recibió el extracto estandarizado de *Ginkgo biloba*, constatándose la misma principalmente en el área de la agudeza visual lejana. Otro estudio realizado sobre 50 pacientes (20 con glaucoma crónico de ángulo abierto, 20 con maculopatías severas y 10 con retinopatías diabéticas) evidenció los beneficios de la administración de 80 mg/día del extracto. Los parámetros de evaluación se determinaron a través de pruebas de agudeza y campo visual, fondo de ojo (con retinografía) y angiografía fluoresceínica. Los resultados globales mostraron un 58% de mejoría clínicamente significativa, un 30% manifestaron poca mejoría y el 12% restante ningún beneficio. En los casos precisos de glaucoma y retinopatía diabética, la mejoría se evidenció en las áreas de agudeza y campo visual. En las maculopatías, la mejoría se comprobó principalmente en el área de la agudeza visual. En su mecanismo de acción destaca el papel antioxidante de los flavonoides *kempferol* y *quercetina* frente los radicales libres oxigenados, principales responsables de la etiopatogenia de esa enfermedad, a lo cual se sumaría una mejoría de la microcirculación regional determinada por una estimulación de la síntesis de prostaciclina y del Factor Relajante Derivado del Endotelio, con disminución en la producción de tromboxanos inhibición de la agregación plaquetaria local.⁽²⁾⁽⁹⁾⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾

Aparato Respiratorio: La acción inhibitoria de los extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* (40 mg 3 veces al día) sobre el PAF demostró proporcionar efectos benéficos como terapia coadyuvante del asma bronquial, al disminuir el infiltrado eosinofílico en pacientes atópicos. Se ha comprobado que el PAF puede provocar reacciones de tipo inmunoalérgico tales como broncoespasmos o rechazo de trasplantes, lo cual estaría contrarrestado por la acción del *ginkgólido* B. En modelos animales, los *ginkgólidos* han demostrado ejercer protección contra la actividad antigénica de diferentes agentes broncoconstrictores y trombocitopenia, tornando a la normalidad los valores en sangre de pH, PO₂ y tromboxano B₂. El PAF o broncoconstricción inducida por ovalbúmina el cerditos de guinea sensibilizados se inhibió por una inyección intravenosa de ginkgólido B (1-3 mg/Kg) 5 minutos antes. En ratas con fibrosis pulmonar intersticial inducida por altas dosis de bleomicina, el extracto de hojas de *Ginkgo Biloba* demostró mejorías clínicas significativas al mejorar el proceso inflamatorio y fibrótico a través de una inhibición sobre la actividad del factor nuclear beta y de un descenso en la expresión del ARNm del factor de crecimiento tras formante beta (TGF-β).⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

Otros: En el área de oncología experimental los compuestos fenólicos presentes en las semillas de *Ginkgo biloba* (ácido anacárdico, bilobolol y cardanol) ha demostrado actividad inhibitoria en modelos de sarcoma ascítico 180 trasplantado en ratas. En tanto, el ginkgólido A demostró proteger contra la acción nefrotóxica de la ciclosporina A en modelos tumorales animales. En el área cardiovascular, la disminución de la contractilidad cardíaca y del flujo coronario producido por el PAF sobre corazón aislado de cobayos, demostró ser contrarrestado por los ginkgólidos. ⁽²⁾

En otro orden de cosas, el ginkgólido B en forma inyectable demostró efectos protectores contra el shock endotóxico y la acción ulcerogénica inducida por endotoxinas en animales. El hecho de incrementar el *Ginkgo biloba* la actividad local de la papaverina, ha permitido su empleo en forma de inyección intracavernosa en pacientes con disfunción eréctil. A nivel metabólico el extracto demostró experimentalmente incrementar los niveles glucosa y la síntesis de glucógeno en células de músculo liso de manera dosis-dependiente. En el área infectológica, los bilobálicos han exhibido efectos inhibitorios, tanto *in vivo* como *in vitro*, sobre el crecimiento de cultivos de *Pneumocystis carinii* en concentraciones equivalentes a las de trimetoprimasulfametoxazol. Por otra parte, los extractos acuosos y alcohólicos de las hojas de *Ginkgo biloba* inhiben, *in vitro* la acción colagenolítica de *Porphyromonas gingivalis* y su actividad citotóxica sobre fibroblastos gingivales, de manera superior al clorhidrato de tetraciclina. Los ácidos ginkgólicos demostraron *in vitro* efectos inhibitorios sobre *Staphylococcus aureus*, *S. aureus* metilino resistente, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* y *B. cereus*. En el caso de *S. aureus* metilino resistente sinergizó la actividad de la penicilina. En cuanto al área ginecológica, se ha podido observar una mejoría sintomatológica en mujeres con síndrome premenstrual tras la toma de extractos estandarizados de *Ginkgo biloba*. Extractos de *Ginkgo biloba* demostraron en ratas sinergizar la actividad gastroprotectora de la cimetidina en injurias de mucosa gástrica inducidas por etanol y estrés por congelamiento. En ratas sometidas a daño hepático por altas dosis de paracetamol, el suministro de extractos de *Ginkgo biloba* demostró efectos citoprotectores al inhibir la peroxidación lipídica e incrementar los niveles de glutatión. A nivel inmunológico, el ginkgólido B demostró inhibir la acción supresora del PAF sobre la proliferación de linfocitos T y sobre la producción de citoquinas. En ratas sometidas a estrés por electroshock diario, durante 7 días, el extracto, en dosis de 100 mg/k/día, demostró poseer efectos inmoestimulantes al elevar los valores disminuidos de esplenocitos y restituir la respuesta de hipersensibilidad al dinitrofluorobenceno. En dicha actividad inmoestimulante contribuye la capacidad antioxidante del extracto y el efecto modulador sobre los niveles de corticosterona

circulantes. Se ha postulado un probable efecto benéfico del *Ginkgo biloba* en casos de esclerosis múltiple a partir de la observación de sus efectos inmunomoduladores demostrados experimentalmente en encefalomiélias autoinmune. ⁽²⁾

Farmacocinética

Luego de una administración oral en ratas de extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* (marcado con radioisótopos), se pudo observar a las 72 horas del suministro que el 21% de la dosis es excretada en orina, el 38% por vía respiratoria y el 29% por materia fecal. La tasa de absorción fue estimada en un 60%. En estudios sobre voluntarios sanos se constató que los glucósidos flavonólicos son absorbidos en intestino delgado con picos de concentración plasmáticos alcanzados a las 2-3 horas. En tanto, la concentración pico para los ginkgólidos y el bilobálico se logra 1-2 horas después. La vida media de los compuestos flavonólicos fue estimada en 2-4 horas, mientras que la de los ginkgólidos es de 4-6 horas y la de los bilobálicos 3 horas. El estudio de la distribución tisular muestra una afinidad del extracto por los tejidos glandulares, ojos y algunas zonas del tejido nervioso: hipotálamo, hipocampo y cuerpo estriado. En pacientes con Alzheimer se pudieron observar cambios EEG a las 3 horas de administrado un extracto estandarizado, lo cual es indicativo de una buena absorción, distribución y penetración a través de la barrera hematoencefálica. ⁽²⁾

Toxicología

Los extractos de *Ginkgo biloba* no han mostrado efectos mutagénicos, carcinogénicos o tóxicos en la reproducción. ⁽¹⁾

Estudios en Animales: La administración del extracto acuoso de las semillas por vía oral a cobayos, en dosis de 11 mg/Kg, produjo parálisis en miembros inferiores, opistótonos, convulsiones clónicas e hiperalgesia auditiva. El principio activo responsable sería la 4-O-metilpiridoxina. Los estudios de toxicidad crónica en ratas y perros tras la administración oral de 500 mg/k/día (ratas) y 400 mg/k/día (perros) de extractos de hojas de *Ginkgo biloba* durante 6 meses fueron negativos. En perros sólo se observó una ligera y transitoria vasodilatación cefálica (100 mg/k), siendo algo mayor con dosis de 400 mg/Kg. La DL₅₀ en ratón por vía intraperitoneal

para las hojas fue de 1.900 mg/Kg por vía oral de 7.725 mg/Kg y por vía intravenosa de 1.100 mg/Kg. En ratas fue de 2.100 mg/Kg para la vía intraperitoneal y de 1.100 mg/Kg para la vía intravenosa. Hasta 10 gr/Kg por vía oral no fueron observados muertes en los animales. La administración de extractos estandarizados de hojas a ratas en dosis de 1.600 gr/Kg/día y a conejos en dosis de 900 mg/k/día no produjo efectos teratogénicos. Tampoco, la reproducción fue afectada. A su vez, el suministro a ratas del mismo extracto a lo largo de 104 semanas, en dosis de 4, 20 y 100 mg/Kg, no produjo efectos carcinogénicos. De igual modo los estudios mutagenéticos evaluados a través del test de Ames resultaron negativos. ⁽²⁾

Estudios en Humanos: Por lo general, los extractos de *Ginkgo biloba* son muy bien tolerados. Sobre 44 estudios a doble ciego que abarcaron 9.772 pacientes, el extracto estandarizado de *Ginkgo biloba* en dosis promedio de 120 mg diarios ha demostrado poseer excelente tolerabilidad, siendo muy escaso el número de efectos adversos observados. Las reacciones adversas representan un 4,4% de casos aproximadamente. En ningún momento hubo necesidad de suspender la medicación ya que dichos efectos no eran producto de sobredosificación, desapareciendo los mismos al cabo de poco tiempo. Los parámetros hematológicos no han presentado modificaciones con su uso, ni se han observado interacciones medicamentosas con glucósidos cardiotónicos o antidiabéticos orales. ⁽²⁾

Se observó un caso de erupción morbiliforme difusa en una persona que consumió un suplemento dietario de *Ginkgo biloba* no estandarizado y un caso de arritmia ventricular con un extracto no estandarizado, los síntomas cedieron al suspender el tratamiento. ⁽²⁾

Estudios *in vitro* demostraron actividad carcinogénica y probable actividad mutagénica para los ácidos gínggólicos. En mayo de 1997 el Instituto Alemán de Drogas y Productos Medicinales recomendó a todos los fabricantes, que el máximo permitido de ácido gínggólico no sobrepase los 5 ppm. De ahí que las autoridades sanitarias por esta razón no aconsejan la prescripción de infusiones medicinales elaboradas con hojas de *Ginkgo Biloba*. ⁽²⁾

Recientemente se ha informado de la presencia de un compuesto neurotóxico antipindoxina (antivitamina B₆) conocido como gínggotoxina. Sin embargo, la cantidad de esta toxina es demasiado baja como para producir algún efecto negativo. ⁽³⁾

En casos de sobredosis se produce un cuadro caracterizado por calambres, espasmos, atonía y adinamia. Sin embargo la posibilidad de intoxicación por el consumo de las infusiones es muy baja. ⁽⁷⁾

Contraindicaciones

- No usar si hay hipersensibilidad conocida. ⁽¹⁾⁽⁴⁾
- No administrar a niños menores de 12 años. ⁽²⁾⁽⁴⁾⁽⁷⁾
- No administrar a pacientes en tratamiento crónico con anticoagulantes. ⁽²⁾⁽¹⁴⁾
- No administrar en embarazadas pues su uso no ha sido establecido. ⁽¹⁾⁽⁷⁾
- No administrar en nodrizas debido a que la excreción en la leche y los efectos en el recién nacido no se han establecido. ⁽¹⁾⁽⁷⁾
- No administrar en caso de diabetes debido a que podría favorecer la aparición de hemorragias cerebrales. ⁽⁷⁾

Efectos adversos

- Únicamente en el caso de extractos estandarizados inyectables (en venta sólo en Alemania) se ha observado una incidencia mayor de reacciones adversas de importancia tales como flebitis, trastornos circulatorios, reacciones alérgicas o shock anafiláctico. ⁽²⁾⁽⁵⁾
- Recientemente se han constatado dos casos de aprehensión en extremidades de pacientes epilépticos que tomaron extractos de *Ginkgo biloba* durante dos semanas. ⁽²⁾⁽¹⁵⁾
- No obstante, con el uso crónico o sobredosificación con extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* (120 mg/día) puede existir la posibilidad de producirse hematomas subdurales uni o bilaterales. ⁽²⁾⁽⁵⁾
- El uso de las semillas por la medicina tradicional china ha provocado efectos tóxicos, aunque se han denunciado algunos casos de envenenamiento por sobredosificación en Japón y China debido a la acción de la toxina 4-0-metilpiridoxina (*gínggotoxina*). En esas condiciones, esta sustancia puede producir estados convulsivos, pérdida de conciencia y paro cardiorrespiratorio, siendo los niños el grupo más vulnerable. ⁽²⁾⁽³⁾⁽¹⁵⁾

- Del revestimiento externo de las semillas de *Ginkgo biloba* se han aislado ácidos ginkgólicos en concentraciones relativamente altas, los cuales se han asociado a fenómenos alérgicos cutáneos y trastornos neurológicos. Dichos ácidos si bien también se encuentran en las hojas (2% aproximadamente), sus concentraciones son infinitamente menores. (2)
- El Centro de Farmacovigilancia Español, Datos de Reacciones Adversas (FEDRA) señala síncope, bradicardia, taquicardia, púrpuras, urticaria, eritema, prurito. (7)

Precauciones

- No se recomienda administrar este producto a mujeres embarazadas o en período de lactancia, salvo estricta vigilancia médica. (2)(3)(4)(5)(7)
- La ingesta crónica de *Ginkgo biloba* puede causar hemorragias, algunas de las cuales pueden comprometer la vida. Se han descrito casos de hematomas subdurales. (2)(4)(7)
- Se han observado reacciones alérgicas, ligeras molestias gastrointestinales, cefaleas, mareos, náuseas, vértigo, vómitos, acidez, insomnio, palpitaciones, hipotensión, arritmias cardíacas, trastornos del habla, debilidad, desmayos, sangramiento inusual o hematomas. (1)(2)(7)
- Antes de iniciar el tratamiento con extracto de *Ginkgo biloba* debe descartarse que los síntomas patológicos existentes no son producidos por una enfermedad que requiera un tratamiento más específico. (4)
- Si las pérdidas de memoria, los déficit de concentración o el dolor de cabeza permanecen durante más de 2 meses, debe consultar al médico, puesto que puede existir alguna condición o enfermedad que requiera otro medicamento. (4)
- Siempre debe consultar al médico en presencia de inestabilidad emocional del tipo depresivo y frente a ataques de vértigo o zumbidos de oídos frecuentes. También en caso de hipoacusia aguda o pérdida auditiva. (4)

- Este producto no es antihipertensivo, no debe reemplazar o evitar los medicamentos específicos para el tratamiento de la hipertensión arterial. (4)
- Si aparece dolor de cabeza o cefaleas durante el tratamiento, consulte al médico. (4)

Interacciones

- La administración conjunta de *Ginkgo biloba* y anticoagulantes (heparina, warfarina y/o derivados cumarínicos) ha ocasionado hemorragias retinales y hematomas espontáneos. (2)(7)
- Se han documentado dos casos en donde se asoció extractos de *Ginkgo biloba* con aspirina (tomados por largos períodos de tiempo), provocando hemorragia subdural bilateral e hipema espontáneo. (2)(7)(13)(15)
- Tampoco se recomienda su empleo concomitante con drogas inhibitoras de la MAO. (2)(14)(15)
- En otro orden de cosas, se ha comprobado que los extractos de *Ginkgo biloba* potencian la actividad de la papaverina cuando se administra junto a ella en forma de inyección intracavernosa, en pacientes con disfunción eréctil. (2)(15)
- Recientemente se han documentado unos pocos casos de hipertensión arterial en asociación con diuréticos tiazídicos, y un caso de coma en un paciente que combinó un extracto de *Ginkgo biloba* con trazodone. (2)(14)(15)
- El uso concomitante de ácido acetilsalicílico y *Ginkgo biloba* puede producir una agregación plaquetaria anormal. (4)(7)
- Medicaciones herbarias que pueden aumentar el riesgo de sangramiento si están utilizadas concurrentemente con *Ginkgo biloba* incluyen el siguiente: feverfew (*Tanacetum*), ajo, ginseng, dong quai (*Angélica*), *Trifolium pratense* (trébol rojo), y otras plantas que contienen cumarinas. Varios informes muestran las complicaciones del sangrado asociados a uso del *Ginkgo biloba*, incluyen el hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea

hemorragia intracerebral y el hipema; la causalidad de estos acontecimientos no se ha establecido. ⁽²⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

- Al administrar conjuntamente con digoxina, los niveles plasmáticos de ésta droga aumentan. ⁽⁶⁾
- Ginkgo biloba disminuye las concentraciones plasmáticas de antipirina al administrarse concomitantemente. ⁽⁶⁾
- Se ha encontrado que el área bajo la curva del Alprazolam disminuye al ser usado en conjunto con *Ginkgo biloba*.⁽⁶⁾

Dosis

Extracto seco: 120 –240 mg diarios, divididos en 2 ó 3 dosis; 40 mg de extracto es equivalente a 1,4 – 2,7 gr de hojas. ⁽¹⁾

Extracto fluido (1:1): 0,5 ml tres veces al día. ⁽¹⁾

Condiciones de Almacenamiento

- Mantener lejos del alcance de los niños.
- Mantenga en su envase original, protegido del calor, la luz y la humedad.
- No use este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Otros

Una información publicada en WHO Pharmaceuticals Newsletter (Nº1&2 January and February 1999) sobre la suspensión de comercialización, por parte del Instituto Federal de Medicamentos y dispositivos médicos, de Alemania, del producto farmacéutico Tebonin(R) (*Ginkgo biloba*) para infusión parenteral, porque recibieron varios reportes de reacciones adversas severas asociadas a su uso, incluidas síntomas anafilácticos, (shock, fiebre, leucocitosis, y arritmias cardíacas) algunas con amenaza de la vida de los pacientes.

Esta suspensión aun existe en Alemania, porque figura en otro texto de 2003, sobre prohibiciones y medidas que adoptan las Autoridades regulatorias, publicación de las Naciones Unidas.

Referencias

- 1) WHO. *Monographs On Select Medicinal Plants – Volumen I*, Geneva, 2002, páginas: 154 – 167.
- 2) Alonso J. (2004). *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. 1ºEd. Editorial Corpus Libros. Rosario. Argentina. Pág: 524 - 531.
- 3) *Plantas Medicinales de uso en Chile*. Marco Montes. 1º Edición. Chile, 2001. Página: 133 – 137.
- 4) Folletos paciente y profesional de productos registrados por el Instituto de Salud Pública.
- 5) *Pharmacognosy. Phytochemistry. Medicinal Plants*. Jean Bruneton. 2º Edición, 1999. Pág. 329 – 331.
- 6) Edward Mills. Ping Wu., Bradley C.Johnston., Keith Gallicano., Mike Clarke., Gordon Guyatt. *The Drug Monit. Natural Health Product – Drug Interactions: A Systematic Review of Clinical Trials*.
- 7) *Catálogo de Plantas Medicinales. Colección Consejo 2002*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, España.
- 8) *Catálogo de Plantas Medicinales. Colección Consejo 2002*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, España.
- 9) Blumenthal M. et al, *The Complete German Commission E Monographs*, Austin, Texas, American Botanical Council, 1999, [cd-room].
- 10) Información on line, para acceder a ella visitar la página: http://www.wms.org/conf/snowmass_2005.pdf. Acceso 10.01.06.
- 11) Información on line, para acceder a ella visitar la página: <http://www.herbalgram.org/wholefoodsmarket/herbclip/pdfs/100445-288.pdf>. Acceso 10.01.06.

- 12) Información on line, para acceder a ella visitar la página:
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/natural/patient-ginkgo.html#skip>. Acceso 10.01.06.
- 13) Información on line, para acceder a ella visitar la página:
<http://www.herbalgram.org/default.asp?c=he040#Overview>.
Acceso 10.01.06.
- 14) Información on line, para acceder a ella visitar la página:
<http://www.gafo.org>. Acceso 10.08.06.
- 15) Información on line, para acceder a ella visitar la página:
http://www.herbalgram.org/files/pdfs/Ginkgo_monotables%2020020829.pdf. Acceso 20.08.06.