

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA



TRABAJO DE FIN DE GRADO

Ginkgo biloba L., una revisión

Carolina del Carmen Pino Delgado

Tutor: Israel Pérez-Vargas

(Área de Botánica)

Julio de 2021

Resumen

Ginkgo biloba L. es una especie dioica del grupo de las gimnospermas, que surgió hace unos 300 millones de años. Es el único miembro vivo de la familia *Ginkgoaceae*, siendo considerado un fósil viviente, ya que los otros componentes del orden están extintos.

Originario del este asiático, se encuentra ampliamente distribuido al ser muy utilizado como árbol ornamental. Empleado desde la antigüedad en China como alimento y como remedio curativo gracias a sus propiedades medicinales, actualmente su uso se ha extendido hacia occidente, siendo cada vez más habitual encontrar remedios en cuya composición se encuentre esta especie.

El presente trabajo pretende, a través de la recopilación bibliográfica, aumentar y aunar el conocimiento que se tiene con respecto a este taxón en cuanto a sus principios activos, propiedades y usos, así como evaluar su eficacia y seguridad.

Palabras clave: flavonoides, plantas medicinales, productos naturales.

Abstract

Ginkgo biloba L. is a dioecious species of the gymnosperm group that appeared about 300 million years ago. It is the only living member of the *Ginkgoaceae* family and is considered a living fossil, as the other members in the order are extinct.

Native to East Asia, it is now widely distributed and widely used as an ornamental tree. Used since ancient times in China as food and as a curative remedy thanks to its medicinal properties, its use has now spread to the West, and it is becoming increasingly common to find remedies containing this species in their composition.

The aims of this review are to increase and unify the knowledge of this taxon in terms of its active compounds, properties and uses, as well as to evaluate its efficacy and safety.

Key words: Flavonoids, medicinal plants, natural products.

Índice

1. Introducción.....	4
2. Objetivos.....	5
3. Material y métodos	6
4. Resultados y discusión	8
4.1. Posición sistemática.....	8
4.2. Antecedentes históricos	8
4.3. Descripción	12
4.4. Distribución y ecología.....	15
4.5. Cultivo y procesado	16
4.6. Fitoquímica	17
Flavonoides.....	19
Terpenoides	19
Biflavonas.....	20
4.7. Propiedades	21
Neuroprotector.....	21
Vasodilatador.....	21
Ansiolítico y anti estrés	21
Antioxidante y antiinflamatorio.....	21
Antibacteriano	22
Función sexual.....	22
Anticancerígeno.....	22
4.8. Usos y modo de empleo.....	22
4.9. Aceptabilidad, seguridad y eficacia	29
5. Conclusiones.....	30
6. Bibliografía.....	31

1. Introducción

El *ginkgo* (*Ginkgo biloba* L.), también llamado árbol de los cuarenta escudos, nogal de Japón o albaricoque plateado, es un árbol gimnosperma de la familia *Ginkgoaceae* nativo de China. El *ginkgo* lleva siendo cultivado desde tiempos inmemoriales en los jardines de los templos chinos y japoneses (1), y actualmente se le considera un árbol ornamental bastante reconocido mundialmente debido a la belleza de su follaje y su resistencia a hongos e insectos. También tolera muy bien los climas fríos y, al contrario que la mayoría de las gimnospermas, puede sobrevivir a las condiciones adversas de las áreas urbanas. Aunque es ampliamente cultivada, la planta está catalogada como una especie en peligro de extinción por la Lista Roja de la UICN, al estar muy amenazada en su hábitat natural (2).

El *ginkgo* es el único representante actual del orden *Ginkgoales* (división *Ginkgophyta*). Se han encontrado hojas fosilizadas de los géneros *Ginkgoites* y *Baiera* que son sumamente parecidas a las de la planta de la que hablamos, pero extintas hoy en día. Por eso y porque no está del todo claro que sin los grupos cultivados el *ginkgo* pueda seguir sobreviviendo, se le suele denominar como fósil viviente (3).

2. Objetivos

Dada la importancia del *Ginkgo biloba* L. por sus propiedades y beneficios para la salud, su uso en la medicina oriental desde tiempos inmemoriales y en la medicina occidental más recientemente, la finalidad de este trabajo de fin de grado es la de aunar la mayor información posible sobre estudios científicos realizados sobre la especie, para conocer mejor sus principios activos, propiedades, usos (tradicionales y actuales) y, evaluar su eficacia y seguridad.

3. Material y métodos

Al tratarse de un proyecto de carácter bibliográfico y dada la situación pandémica en la que nos encontramos durante este curso 2020-2021, la información ha sido obtenida principalmente a través de recursos online: el servicio de la Biblioteca ULL (punto Q), así como búsquedas en los principales dispensorios de bibliografía: web of science (WOS, a través de la Federación Española de Ciencia y Tecnología, FECYT), Pubmed, Google Scholar, ResearchGate y las editoriales más importantes de bibliografía científica tales como ScienceDirect o Elsevier.

También se han usado otras herramientas como son las propias farmacias (Figura 1), herboristerías (Figura 2) y mercados de agricultores (Figura 3); además de webs de otras universidades.



Figura 1. Farmacia Barrera. Lcda. Concepción Barrera Cabrera (Fotografía: C. Pino).



Figura 2. Herbolario Dolce Vita Natural (Fotografía: C. Pino).



Figura 3. Mercado del agricultor de Candelaria (Fotografía: C. Pino).

4. Resultados y discusión

4.1. Posición sistemática

Ginkgo biloba L. es un fanerófito caducifolio, perteneciente al grupo de las gimnospermas. Se trata de una especie dioica cuya posición sistemática basada en el sistema de clasificación APG IV (Angiosperm Phylogeny Group) para las angiospermas (4) y según Kaderiet en Strasburger (5) es la recogida en la siguiente tabla (Tabla 1).

Reino	<i>Plantae</i>
Subreino	<i>Tracheobionta</i>
Superdivisión	<i>Spermatophyta</i>
División	<i>Tracheophyta</i>
Clase	<i>Ginkgoopsida</i>
Subclase	<i>Ginkgooidae</i>
Orden	<i>Ginkgoales</i>
Familia	<i>Ginkgoaceae</i>
Género	<i>Ginkgo</i>
Especie	<i>Ginkgo biloba</i> L.

Tabla 1. Clasificación taxonómica del *Ginkgo biloba* L. (4) (5).

4.2. Antecedentes históricos

El *ginkgo* es la única especie viva de la familia *Ginkgoaceae*. Los primeros fósiles descubiertos datan de hace más de 270 millones de años, lo que sitúa a este árbol en la era de los dinosaurios. En dicha época, la especie era común y se encontraba ampliamente distribuida por los continentes de Asia, Europa y América (6). Tras la desaparición de los dinosaurios, que se cree que contribuían a la dispersión de las semillas, la especie comenzó a sufrir un serio retroceso. Los últimos fósiles aparecidos en Norte América datan de hace 7 millones de años y los de Europa 2.5 millones de años (7) (Figura 4). Debido a esto, se pensó por mucho tiempo que la especie había desaparecido, hasta que en 1691 Kaempfer descubrió un espécimen en Japón (8), y lo denominó *ginkgo*; una latinización del nombre japonés ginkyô (Figura 5). En 1771, el naturalista sueco Linneo le añadió el epíteto *biloba* (Figura 6) que alude a los dos lóbulos que muestran muchas de sus hojas (6). El hecho de que los monjes budistas lo

cultivaran en sus monasterios y templos desde el año 1100dC, contribuyó a su expansión por China y a que sus semillas llegaran a Japón y Corea (9).



Figura 4. Hoja fosilizada de *Ginkgo biloba* L. (10).

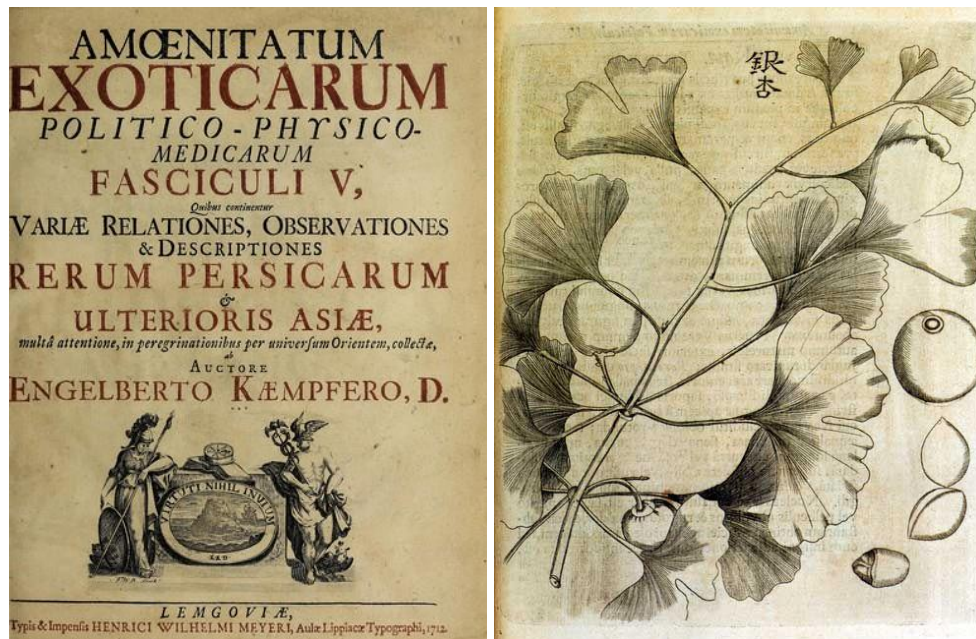


Figura 5. Portada del libro *Amoenitatum Exoticarum* de E. Kaempfer junto a su recreación del *Ginkgo biloba* L. (11).

biloba. GINKGO. *Kampfb. aman. 812. 2. 813.*
Habitat in Japonia. Gordon Hortul. angl. vivam ar-
borem dedit.
 Arbor Caule tereti, lavi: Ramis alternis, patenti-
 bus.
 Folia (ex precedentis anni Gemmis tetraphyllis
 quatuor), alterna, petiolata, cuneata, lavi, a-
 venia,

Figura 6. Extracto del libro *Mantissa plantarum* de Carl von Linné (12).

El *ginkgo* aparece por primera vez en la literatura China en el siglo XI, durante la dinastía Sung. Su “falso” fruto se usaba como alimento desde la dinastía Han (206aC – 220dC) (13), y desde el siglo XVIII se consume junto al sake (14) (Figura 7).



Figura 7. Semilla de *ginkgo* usada como aperitivo junto al sake (15).

El uso medicinal del *ginkgo* tiene una larga historia. Tanto sus hojas como sus semillas (Figura 8) tienen gran tradición en la medicina oriental. Aunque se cree que el uso medicinal de la planta se remonta a la dinastía Han (206aC-220dC), como se mencionó anteriormente, la primera mención en literatura data de 1436dC, donde se indica su uso para el tratamiento de llagas y pecas (16). La medicina occidental comenzó a estudiar su uso a partir de la década de los cincuenta del pasado siglo (17).



Figura 8. Hojas y fruto de *ginkgo* (18).

Uno de los árboles de *ginkgo* más famosos se encuentra en Hiroshima (Japón), ubicado en un templo cercano al lugar donde fue lanzada la bomba atómica, en la II Guerra Mundial. El árbol sobrevivió a los efectos devastadores de la bomba, aunque el templo y sus alrededores fueron completamente destruidos. Posteriormente se reconstruyó el templo alrededor del árbol (19) (Figura 9).



Figura 9. *Ginkgo* más cercano al punto de lanzamiento de la bomba atómica (1.13 km), en el templo de Hosen-bo (19).

4.3. Descripción

***Ginkgo biloba* L., Mant. Pl. 2: 313-314. 1771 (12).**

Sinónimos: *Salisburia ginkgo* Rich. *nom. illeg.* (20); *Pterophyllus salisburiensis* J. Nelson *nom. illeg.* (21).

Árbol caducifolio bastante ramificado con copa piramidal en el ejemplar masculino y más horizontal en el femenino, poco poblada y gran tamaño, entre 20 y 30 metros de altura, con un tronco de gran diámetro (4-6 metros). Su corteza es bastante suberosa de color gris y fisurada (2).

Las hojas son simples, anchas, de color verde claro, tornándose amarillas en el otoño (Figura 10). Tienen forma de abanico, con dos lóbulos que la dividen (Figura 11). Miden 5-10 cm de longitud y están largamente pecioladas; su nerviación es paralela. Se disponen de forma alterna o dispuesta en racimos de 3-5 hojas (2).

Al tratarse de una especie dioica, presenta los sexos separados en pies diferentes, por lo tanto, las flores son unisexuales. Las masculinas son amarillentas y se encuentran reunidas en amentos, mientras que las femeninas son solitarias (22).

Las semillas se encuentran rodeadas por un arilo carnoso también denominado sarcotesta, por lo que adquieren una apariencia de “fruto en drupa”, redondeado o elipsoide, de olor pútrido y unos 2-3 cm de diámetro, amarillento, con la pulpa comestible que contiene 1-2 semillas (Figura 12). Este falso fruto sólo se encuentra en la planta femenina, ya que se trata de una especie dioica (22).

Los individuos alcanzan su madurez sexual a partir del tercer decenio (23).

Durante la primavera, es cuando del individuo masculino aparecen los pedicelos de los que cuelgan los sacos polínicos, que se abren liberando los gametofitos masculinos que se dispersan por el viento (Figura 13). El individuo femenino, mientras tanto, también desarrolla sus estructuras reproductivas y del extremo de los braquiblastos surge sus primordios seminales (Figura 14). Entre la polinización y la fecundación transcurren varios meses, y normalmente la última parte del desarrollo se produce cuando el primordio ya está en el suelo (en otoño). Tras la fecundación, el cigoto producido genera un embrión y el primordio seminal se transforma en semilla, que cuando está madura cambia su color de blanco-amarillento a rojizo (23).



Figura 10. Porte y hábito de la especie en verano (izquierda) y en otoño antes de la pérdida de sus hojas (derecha) (24) (25).



Figura 11. Hojas de *ginkgo* con nervadura marcada (26).



Figura 12. Detalle del pseudofruto y semilla (27).



Figura 13. Inflorescencia masculina (26).



Figura 14. Inflorescencia masculina (izquierda) y femenina (derecha) de *ginkgo* (26).

4.4. Distribución y ecología

El *ginkgo* es originario de China, aunque actualmente lo podemos encontrar en todo el globo, debido a que se trata de una planta ornamental. De forma silvestre, el *ginkgo* se encuentra de forma nativa en su país de origen, China y de forma introducida en Japón, Corea y EEUU (2) (Figura 15).

Las poblaciones silvestres se encuentran típicamente en bosques y valles. El suelo, en estas áreas, suele ser un loess ácido de color amarillento que permite un buen drenado y donde el pH permanece en el rango de 5,0 a 5,5 (28).



Figura 15. Distribución mundial del *ginkgo* en estado silvestre (2).

4.5. Cultivo y procesado

El *ginkgo* es una planta ampliamente cultivada por diferentes motivos: se cultiva en Japón y Corea fundamentalmente para su uso medicinal; en Francia y EEUU para la obtención de extractos, como el EGb761 (Figura 16); en China además por el valor alimenticio de sus semillas, y en numerosas partes del mundo como planta ornamental. En función del uso que se le vaya a dar a la planta su cultivo es diferente. Como árbol ornamental se suelen plantar individuos solitarios o formando alineaciones. Debido al mal olor que desprenden los pseudofrutos al madurar, generalmente sólo se cultivan pies masculinos (29). Aunque el árbol se desarrolla mejor en condiciones de alta luminosidad, tiene la habilidad de sobrevivir en condiciones más extremas, con baja luminosidad y en suelos con pocos nutrientes; gracias a esto, y al hecho de que es resistente a la polución, se usa en ciudades con gran densidad poblacional (Figura 17) (30). La especie, no sobrevive de forma correcta en climas subtropicales o en suelos especialmente secos o húmedos durante la primavera (31), creciendo bien en zonas mediterráneas a zonas frías donde las temperaturas pueden llegar a ser de hasta -30 grados centígrados. Otra cualidad relativamente importante del *ginkgo*, que favorece su cultivo, es su alta resistencia a insectos, hongos, virus y bacterias (32).



Figura 16. ARKOPHARMA® GINKGO BILOBA, con 180 mg de hojas criomolidas de *Ginkgo biloba* L. (33).



Figura 17. Árbol de *ginkgo* en San Cristóbal de la Laguna, Sta. Cruz de Tenerife (España) (Fotografía: C. Pino).

Cuando se cultiva para la producción de extractos, las plantas se separan alrededor de un metro unas de otras, produciendo una densidad de aproximadamente 25.000 plantas por hectárea. Diversas técnicas de poda las mantienen con una altura nunca superior a los 3 metros, para así permitir la recolección mecánica de las hojas. Las hojas verdes son recolectadas durante la época de verano, después de lo cual el árbol se poda para evitar el exceso de crecimiento (31).

4.6.Fitoquímica

Los usos terapéuticos del *ginkgo* se deben principalmente a sus compuestos polifenólicos: 24% de glucósidos flavonoides, 6% de terpenoides, bilobárido y ácidos orgánicos en cantidad menor a 5 ppm (34) (Tabla 2). La parte oficial es la hoja, en especial las yemas. Asimismo, debido al metabolismo de la planta, se sabe que el contenido en flavonoides es muy superior (3-4 veces) en otoño que en primavera (29).

En China, las hojas amarillas se recolectan conjuntamente con las semillas al comienzo del otoño. Estas hojas de color amarillento, no tienen una elevada cantidad de extracto, por lo que suelen tener un precio menor en el mercado (13).

Diversas líneas de investigación han atribuido al extracto de *ginkgo* (35) acciones tales como: ser antagonistas de la activación y agregación plaquetaria, aumentar la circulación sanguínea (atribuido a los ginkgólidos) y reducir el daño por isquemia cerebral (resultado de la acción del bilobárido) (36). Como efecto más importante a nivel del SNC y que es compartido por otros polifenoles, es su acción antioxidante, que se traduce en un efecto neuroprotector al reducir la muerte neuronal, rescatando radicales libres (NO, OH) y previniendo la oxidación de lípidos (37).

Esa actividad antioxidante se debe principalmente a sus flavonoides, que producen un efecto de relajación en las paredes vasculares, mejorando la microcirculación y el flujo sanguíneo (38). Es por ello, que puede ser usado en el tratamiento y prevención del daño crónico oxidativo, enfermedad isquémica, infarto cerebral e inflamación crónica.

Tabla 2. Principales componentes químicos del *Ginkgo biloba* L.

Tipo de metabolito	Sustancia	Referencia
Flavonoides	Quercetina	(39)
	Kaempferol	
	Isorhamnetina	
	Glucósidos	
Terpenoides	Bilobárido	(39)
	Ginkgólido A	(40)
	Ginkgólido B	
	Ginkgólido C	
	Ginkgólido J	
Biflavonas	Ginkgetina	(41)
	Bilobetina	(40)
	Ácido ginkgólico	
Ácidos orgánicos	Ácido shikímico	(41)
	Ácido quinurénico	
	Ascórbico	
	Acetato	
	Ácido 3-metoxi-4-hidroxibenzoico	
	Ácido 4-hidroxibenzoico	
	Ácido 3,4-dihidroxibenzoico	

Otras sustancias	Ácido 6-hidroxiquinurénico	
	Glucosa	
	Ramanosa	
	Esteroles	
	Alcoholes	(41)
	Diterpenos	
	Carotenoides	
	Cetonas alifáticas	
	Fenilpropanoides	

Flavonoides

Los flavonoides como el kaempferol, la isorhamnetina y la quercetina (Figura 18), son compuestos fenólicos de bajo peso molecular que provienen del metabolismo secundario de los vegetales. Los principales efectos que presentan son su acción venotónica, efecto antioxidante y capacidad para inhibir procesos enzimáticos relacionados con el sistema vascular (42). Por otro lado, estos compuestos también tienen otras propiedades; son antidiuréticos, antiespasmódicos, antiulcerosos y antiinflamatorios.

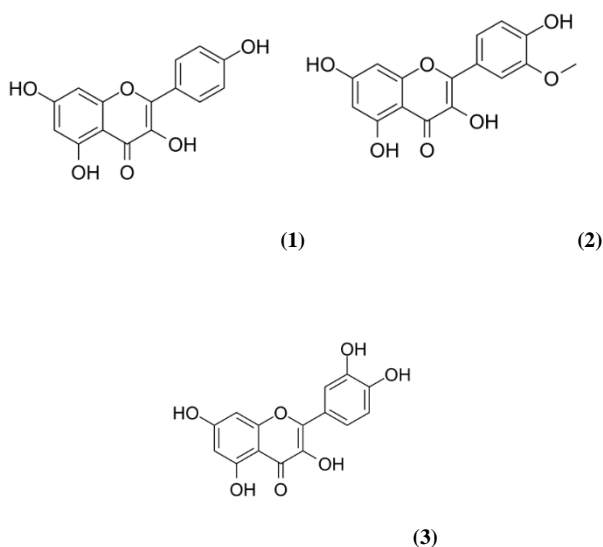


Figura 18. Estructura química del kaempferol (1), isorhamnetina (2) y quercetina (3) (43).

Terpenoides

Los terpenoides (Figura 19) son hidrocarburos formados por varias unidades de isopreno. Los ginkgólidos son una muestra de ellos; su propiedad principal, es que poseen un elevado efecto antagonista del receptor del Factor Activador de Plaquetas que

inhibe la agregación plaquetaria, normalizando así la viscosidad de la sangre y evitando la formación de trombos. También cabe destacar el efecto neuroprotector del bilobárido (44).

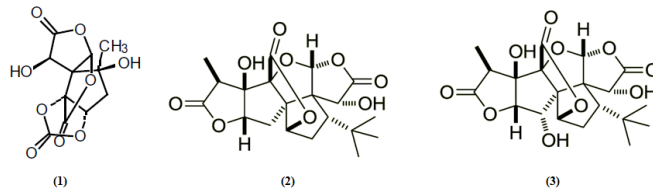


Figura 19. Estructura química de la bilobárido (1), ginkgólido A (2) y ginkgólido B (3) (43).

Biflavonas

Las biflavonas, como la ginkgetina (Figura 20), son dímeros de flavonas que se ha demostrado que al inhibir la fosfolipasa A2 poseen propiedades analgésicas y antiartríticas (45).

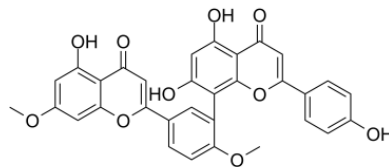


Figura 20. Estructura química de la ginkgetina (43).

Otra biflavona que se encuentra en el *ginkgo* es la bilobetina (Figura 21) que posee varias actividades farmacológicas como son; anticancerosa, antifúngica, antibacteriana, antiviral, antiinflamatoria, antioxidativa y promotora de la diferenciación de los osteoblastos (46).

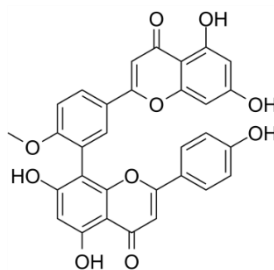


Figura 21. Estructura química de la bilobetina (43).

4.7. Propiedades

El extracto de *Ginkgo biloba* (EGb) se usa para muchas enfermedades, aunque sus efectos biológicos más reconocidos son los relacionados con las enfermedades neurológicas y vasculares (47). Esto se debe a la gran cantidad de flavonoides y terpenoides que posee el extracto. Entre las propiedades se distinguen las siguientes:

Neuroprotector

Se ha demostrado que la administración del extracto de *Ginkgo biloba* a pacientes con demencia senil degenerativa (Alzheimer) es eficaz para mejorar la función cognitiva (48). Del mismo modo, el extracto actúa a nivel del SNC sobre los receptores muscarínicos y alfa adrenérgicos, ralentizando la pérdida de memoria relacionada con la vejez y contrarrestando el déficit cognitivo producido por el estrés (49).

Vasodilatador

Aumenta el flujo de sangre por un aumento en la liberación de prostaglandinas y disminuye la agregación plaquetaria mediante antagonismo del factor activador de plaquetas (PAF). Es el tratamiento profiláctico de elección para pacientes a los que se le ha de realizar cirugía en arterias coronarias (50).

Ansiolítico y anti estrés

Inhibe la actividad de la enzima monoaminoxidasa (51) y eleva la concentración de serotonina que junto a los ácidos ginkgólicos producen esa actividad ansiolítica y anti estresante (52). También muestra una disminución de la secreción basal de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y de la corticosterona, además de un descenso de los niveles de expresión del gen de la hormona adrenocorticotropa (ADH); todas relacionadas con el estrés (53).

Antioxidante y antiinflamatorio

Existen diversos estudios que demuestran que el EGb produce efectos antioxidantes y antiinflamatorios. Estudios recientes, demostraron que puede prevenir la isquemia producida por la oclusión bilateral de la arteria carótida en ratones, y que incrementa la expresión del Nrf2 que regula la expresión de genes antioxidantes y citoprotectores (genes de fase II); además de inhibir la peroxidación lipídica (54).

El extracto influye en la respuesta antiinflamatoria mediante el antagonismo sobre el PAF, y disminuye la ciclooxigenasa (COX) regulando la conversión de ácido

araquidónico en varios mediadores inflamatorios como son las prostaglandinas y los leucotrienos (55).

Antibacteriano

Los metabolitos secundarios del extracto poseen actividad antibacteriana frente a *E. coli* y *E. aureus*, ya que los ácidos ginkgólidos inhiben la formación de sus biofilms (47) (56).

Función sexual

En ensayos con el extracto se ha descubierto que produce un efecto positivo en la función sexual, incrementando la libido en mujeres postmenopáusicas (57).

Anticancerígeno

Diversos estudios realizados demuestran que tiene efectos antiproliferativos y apoptóticos gracias a las propiedades antitumorales del kaempferol (58) (59).

4.8. Usos y modo de empleo

Las semillas de *ginkgo* son una delicatesen en la cocina asiática. En Japón se usan como condimentos en las natillas de huevo salado, el Chawanmushi (Figura 22). En Corea se sirven durante las celebraciones de boda y en ceremonias tradicionales. En China se usan en sopas y arroces, como el Dobin Mushi (Figura 23), el Takihomi Gohan (Figura 24) o el Ginkgo Nut Rice (Figura 25) (60). Su producción para este fin tiene una larga tradición, sobre todo en China, donde hay referencias de su uso desde hace más de 600 años.



Figura 22. Chawanmushi (60).



Figura 23. Dobin Mushi (60).



Figura 24. Takiyomi Gohan (60).



Figura 25. Ginkgo Nut Rice (60).

Las semillas secas, que disminuyen su peso en casi un 40% en comparación con la semilla natural, se componen principalmente de sacarosa (6%), proteínas (13%), grasas (3%) y almidón (68%) (61). Para uso culinario, se deben cocinar para eliminar una toxina llamada 4-O-metilpiridoxina que inhibe la actividad de la vitamina B6. Se suelen hervir, hasta que la cobertura exterior se rompe, para así permitir sacar la parte comestible (Figura 26) (62).



Figura 26. Semillas de *ginkgo* durante cocción (63).

También han sido usadas en la medicina tradicional China para tratar diferentes enfermedades de las vías aéreas como asma y bronquitis, así como patologías relacionadas con los riñones y la vejiga (64). Asimismo, presentan un efecto antibiótico sobre un amplio espectro de bacterias (65).

En ocasiones la madera se emplea para hacer mobiliario (Figura 27), piezas de ajedrez y leña. También, ha sido utilizado como modelo para estudios biológicos (66).



Figura 27. Mueble hecho de madera de *ginkgo* (67).

Las hojas de *ginkgo* se usan en insuficiencia cerebrovascular y trastornos circulatorios. La EMA considera su uso en forma de extracto (EGb761), ya sea en forma sólida o líquida, para las siguientes indicaciones (68):

- Síndromes de demencia que cursan con déficit de memoria, trastornos de la concentración, depresión, vértigo, tinnitus y dolor de cabeza. Su pauta es de 120-240 mg de EGb repartido en dos o tres tomas durante no menos de ocho semanas. La mejora debe observarse claramente antes del tercer mes de tratamiento (69).
- Claudicación intermitente y otras arteriopatías oclusivas. Entre 120 y 160 mg de extracto dividido en dos o tres dosis diarias durante un mínimo de seis semanas (70).
- Vértigo y tinnitus de origen vascular. Las dosis de elección es 120-160 mg repartido en dos o tres dosis diarias, durante seis a ocho semanas (71).

Sin embargo, también tiene otros usos en medicina, como son:

- Síndrome de Raynaud; ayuda a reducir la respuesta dolorosa al frío en las extremidades (72).
- Disfunción sexual. Alrededor de 200 mg al día mejoran las disfunciones sexuales, especialmente las inducidas por el uso de antidepresivos (73).
- Problemas de concentración. De 120 a 240 mg de extracto repartidos en dos o tres dosis al día. Su efecto es a largo plazo (74).
- Síndrome premenstrual. Disminuye el dolor menstrual gracias al efecto vasodilatador del extracto. Entre 120 y 160 mg dos veces al día empezando en el día 16 del ciclo menstrual y continuando hasta el día 5 del ciclo siguiente (75).
- Para la mejora de la circulación en extremidades inferiores y superiores. En forma de baño de manos (o pies) con infusión de 100 gramos de hojas de *ginkgo* por litro de agua, dos veces al día (75).

Los medicamentos aceptados por la AEMPS, y que se encuentran en farmacias son los siguientes (76):

- Normoginkgo 70 mg comprimidos recubiertos con película (Figura 28)
- Ginkgo Arkopharma cápsulas duras (Figura 28)
- Tavonin 120 mg comprimidos recubiertos con película (Figura 28)
- Tavonin 40 mg comprimidos recubiertos con película
- Teborfortan 120 mg comprimidos recubiertos con película
- Tebofortan 240 mg comprimidos recubiertos con película (Figura 28)
- Tanakene solución oral (Figura 28)



Figura 28. Diferentes medicamentos comercializados en España, cuyo principio activo principal es el EGb (77)

Aparte existen otros productos con diferentes presentaciones que podemos encontrar en herboristerías y parafarmacias, por ejemplo (78):

- Ginkgo biloba Obire 500 mg tabletas (Figura 29)
- Ginkgo biloba 6.000 mg ext. seco 30 cápsulas premium nature essential (Figura 29)
- Bolsa Ginkgo biloba hojas Herbes del Moli 40 gr (Figura 29)
- Extracto natural Ginkgo biloba XXI 50 ml Soria Natural (Figura 29)



Figura 29. Varias presentaciones que se pueden encontrar en parafarmacias y herboristerías (78).

4.9. Aceptabilidad, seguridad y eficacia

El uso del EGb no tiene asociados efectos adversos relevantes. Puede haber molestias gastrointestinales, cefaleas, y más comúnmente, reacciones alérgicas al ácido ginkgólico y a la bilobetina (79).

El extracto puede producir hemorragias espontáneas y aumentar el tiempo de sangrado cuando se usa junto a anticoagulantes y heparinas de bajo peso molecular (80). Puede disminuir la eficacia de los anticonvulsivos, debido a la disminución del umbral convulsivo. Su uso tampoco es recomendado junto a insulinas y antidiabéticos orales, ya que puede afectar a la secreción de insulina. También se ha sugerido que puede interactuar con los antidepresivos de primera generación (IMAO), pero no existen estudios que lo corroboren (81).

En cuanto al fruto, su ingestión en crudo puede producir eritema perioral, labios hinchados y eritema de mucosa bucal, lengua y pilares amigdalinos (82).

5. Conclusiones

1. Tras la revisión bibliográfica se constatan las propiedades beneficiosas de esta planta, debido principalmente a su rica composición en flavonoides, terpenoides, biflavonas y ácidos orgánicos.
2. El extracto de ginkgo, obtenido de hojas secas, es usado como remedio fitoterápico con conocidas propiedades antioxidantes para el tratamiento de muchas enfermedades, principalmente de carácter neurológicas y cardiovasculares. También, gracias a su alto contenido en flavonoides se ha usado en tratamientos de patologías como el cáncer.
3. Las principales formas de empleo y que se encuentran en el mercado español son cápsulas, comprimidos, solución oral y tisanas.
4. Aunque los estudios relacionados con el extracto de *Ginkgo biloba* L. indican que su uso es efectivo en el tratamiento de gran variedad de enfermedades y que no parece tener efectos adversos relevantes, es de vital importancia conocer su actividad biológica, toxicidad, interacciones, dosis y vida media entre otros, que permitan así su uso con la mayor de las seguridades.

6. Bibliografía

1. Simpson M. Evolution and Diversity of Woody and Seed Plants. In Plant Systematics (Second Edition).; 2010. 129-162.
2. Kew Royal Botanic Gardens. Plants of the World online. [Online]. [cited 2021 Abril 26]. Available from: <https://www.kew.org/plants/maidenhair-tree>.
3. Mitscher L. Traditional Medicines. In Comprehensive Medicinal Chemistry II.; 2007. 405-430.
4. Stevens P. ANGIOSPERM PHYLOGENY WEBSITE, version 14. [Online].; 2017 [cited 2021 Mayo 5]. Available from: <https://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/welcome.html>.
5. Sitte P, Weiler E, Kadereit J, Bresinsky A, Körner C. Strasburger Tratado de Botánica. 35th ed. Barcelona: Omega; 2004.
6. Crane P. An evolutionary and cultural biography of ginkgo. Plants People Planet. 2019; 1(1): 32-37.
7. Mustoe G. Eocene Ginkgo leaf fossils from the Pacific Northwest. Canadian Journal of Botany. 2011; 80(10): 1078-1087.
8. Nagata T, Duval A, Crane P. Engelbert Kaempfer, Genemon Imamura and the origin of the name Ginkgo. Taxon. 2015; 64(1): 131-136.
9. Fernández R. Origen etimológico e historia del japonésismo ginkgo. Estudios Filológicos. 2020;(65): 131-151.
10. Smithsonian. National Museum of National History. [Online].; 2019 [cited 2021 Abril 18]. Available from: <https://naturalhistory.si.edu/education/teaching-resources/paleontology/fossil-atmospheres>.
11. BHL. Biodiversity Heritage Library. [Online]. [cited 2021 Abril 18]. Available from: <https://www.biodiversitylibrary.org/page/55640519#page/903/mode/1up>.
12. Linné C. Car. a Linné Mantissa plantarum : Generum editionis VI. et specierum editionis II. Segunda ed. Salvii L, editor.: Holmiæ :Impensis Direct; 1771.
13. Shan-An H, Gu Y, Zi-Jie P. Ginkgo Biloba A Global Treasure Tokyo: Springer; 1997.
14. Singh V. Gymnosperm (Naked Seeds Plant) ; Structure and Development. Primera

- ed. Ujjain: Sarup & Sons; 2006.
15. Japan National Tourism Organization. TOKYO AND BEYOND: A Comprehensive Travel Guide for the Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Games. [Online].; 2019 [cited 2021 Mayo 24. Available from: <https://www.japan.travel/tokyo-and-beyond-2020/en/trip-ideas/seeking-sake/>.
 16. Schwab M. Encyclopedia of Cancer. Tercera ed.: Springer Reference; 2011.
 17. Ogletree R, Fischer R. Physician's and Pharmacist's Guide to the Top 10 Scientifically Proven Natural Products. Segunda ed. Anonimo , editor.: Natural Source Digest; 1995.
 18. NA. ARTE Y JARDINERÍA AGRO CULTURA SOSTENIBLE. [Online].; 2013 [cited 2021 Mayo 11. Available from: <http://www.arteyjardineria.com/2013/06/ginkgo-biloba.html>.
 19. Conti M, Petersen D. Survivors: The A-bombed Trees of Hiroshima. Primera ed. Morrisville: Lulu Press; 2008.
 20. Richard L. Commentatio botanica de Conifereis et Cycadeis, characteres genericos singulorum utriusque familiae, et figuris analyticis eximiè ab auctore ipso ad naturam delineatis ornatos complectens. ; Opus posthumum ab Achille Richard, filio, Med. doctore, botanic Richard A, editor. Stutgardia: Sumptibus J. G. Cottae; 1826.
 21. Nelson J. Pinaceae: being a handbook of the firs and pines Senilis J, editor. London: Hatchard and co; 1866.
 22. Sánchez J. Árboles ornamentales. [Online]. [cited 2021 Mayo 26. Available from: <https://www.arbolesornamentales.es/Ginkgobiloba.htm>.
 23. Shepperd W. Agriculture Handbook 727 - The Woody Plant Seed Manual Bonner F, R K, editors.: USDA Forest Service; 2008.
 24. Acacia Garden Solutions. PlantMaster. [Online].; 2021 [cited 2021 Junio 3. Available from: <https://plantmaster.com/plants/eplant.php?plantnum=282>.
 25. Richmond Family Nursery. [Online].; 2021 [cited 2021 Junio 3. Available from: https://www.richmondfamilynursery.com/product/ginkgo-biloba-tree/29?cp=true&sa=false&sbp=false&q=false&category_id=4.
 26. Sirera R. UPV: Historia Natural. [Online].; 2020 [cited 2021 Mayo 5. Available from: <https://historianatural.blogs.upv.es/2020/11/16/el-ginkgo-biloba-un-precioso-fosil-viviente/>.

27. Cabeza J. tusaludybienestar. [Online].; 2013 [cited 2021 Mayo 10. Available from: <https://www.tusaludybienestar.es/consejos-de-salud/los-frutos-y-semillas-del-ginkgo-biloba-son-comestibles/>.
28. Travaldo. Travaldo's blog. [Online].; 2019 [cited 2021 Mayo 15. Available from: <https://travaldo.blogspot.com/2019/05/ginkgo-biloba-maidenhair-tree-care-and-cultivation.html>.
29. Tormo R. Plantas y Hongos. [Online].; 2021 [cited 2021 Junio 2. Available from: https://www.plantasyhongos.es/herbarium/htm/Ginkgo_biloba.htm.
30. Terumitsu H, Ridge R, Tulecke W, Tredici P. Ginkgo biloba: a global treasure: from biology to medicine: Springer Science & Business Media; 1997.
31. Tredici P. Ginkgos and people: a thousand years of interaction. *Arnoldia*. 1991; 51(2): 2-15.
32. Sinclair W, Lyon H. Diseases of trees and shrubs. Segunda ed. New York: Comstock Publishing Associates; 2005.
33. Arkopharma. Arkopharma Laboratorios. [Online].; 2018 [cited 2021 Mayo 27. Available from: <https://www.arkopharma.com/es-ES/arkopharmar-ginkgo-biloba>.
34. Boralle N, Braquet P, Gottlieb O. Ginkgo biloba: a review of its chemical. Ginkgolides - Chemistry, Biology, Pharmacology and Clinical Perspectives. 1988.
35. NA. EGb 761: ginkgo biloba extract, Ginkor. *Drugs R D*. 2003; 4(3): 188-193.
36. Diamond B, Shiflett S, Feiwei N. Ginkgo biloba extract: Mechanisms and clinical indications. *Arch Physical Med Rehabil*. 2000; 81(5): 668-678.
37. Ramassamy C. Emerging role of polyphenolic compounds in the treatment of neurodegenerative diseases: A review of their intracellular targets. *European Journal of Pharmacology*. ; 545(1): 51-64.
38. Yoshikawa T, Naito T, Kondo M. Ginkgo biloba leaf extract: review of biological actions and clinical applications. *Redox Signal*. 1999; 1(4): 469-480.
39. He J, Lin J, Li J, Zhang J, Sun X, Zeng C. Dual effects of Ginkgo biloba leaf extract on human red blood cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009; 104(2): 138-144.
40. Bano D, Baby A, Del Bosco L, Kaneko T, Velasco M. Caracterização do Extrato Seco de GinkgobilobaL. em Formulações de uso tópico. *Acta Farmacêutica Bonaerense*. 2006; 25(2): 219-224.
41. Schneider C, Pereira J, Morais L, Silva A. O extrato de folhas e sementes do ginkgo, Ginkgobiloba L. (Ginkgoaceae) no tratamento e profilaxia das isquemias.

- Naturaleza online. 2007; 5(2): 90-95.
42. Tasiu I. Rethinking Ginkgo biloba L.: Medicinal uses and conservation. *Pharmacognosy Reviews*. 2015; 9(18): 140-148.
 43. MCE. MedChemExpress - Master of small molecules. [Online].; 2021 [cited 2021 Marzo 22]. Available from: <https://www.medchemexpress.com/>.
 44. Cragg G, Newman D, Kingston D. Terrestrial Plants as a Source of Novel Pharmaceutical Agents. In Hung-Wen (Ben) Liu LM, editor. *Comprehensive Natural Products II*.: Elsevier; 2010. 5-39.
 45. Kim H, Son K, Chang H, Kang S, Kim H. Inhibition of rat adjuvant-induced arthritis by ginkgetin, a biflavone from ginkgo biloba leaves. *Planta Med*. 1999; 65(5): 465-467.
 46. Feng X, Zhang X, Chen Y, Li L, Sun Q, Zhang L. Identification of bilobetin metabolites, in vivo and in vitro, based on an efficient ultra-high-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry strategy. *J Sep Sci*. 2020; 43(17): 3408-3420.
 47. Hamdoun S, Efferth T. Ginkgolic acids inhibit migration in breast cancer cells by inhibition of NEMO sumoylation and NF- κ B activity. *Oncotarget*. 2017; 8(21): 35103-35115.
 48. Kanowski S, Hoerr R. Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia: intent-to-treat analyses of a 24-week, multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Pharmacopsychiatry*. 2003; 36(6): 297-303.
 49. DeFeudis F, Drieu K. Ginkgo biloba extract and CNS functions: basic studies and clinical applications. *Current Drug Targets*. 2000; 1(1): 25-58.
 50. Marcocci L, Maguire J, Droylefaix M, Packer L. The nitric oxide-scavenging properties of Ginkgo biloba extract EGb 761. *Biochemical and Biophysical Research Communication*. 1994; 201(2): 748-755.
 51. White H, Scates P, Cooper B. Extracts of Ginkgo biloba leaves inhibit monoamine oxidase. *Life Sciences*. 1996; 58(16): 1315-1321.
 52. Satyan K, Jaiswal A, Ghosal S, Bhattacharya S. Anxiolytic activity of ginkgolic acid conjugates from Indian Ginkgo biloba. *Psychopharmacology*. 1998; 136(2): 148-152.
 53. Rapin J, Lamproglou I, Drieu K, Defeudis F. Demonstration of the "anti-stress" activity of an extract of Ginkgo biloba (EGb 761) using a discrimination learning

- task. *General Pharmacology: The Vascular System*. 1994; 25(5): 1009-1016.
54. Tusulkar J, Shah Z. Ginkgo biloba prevents transient global ischemia-induced delayed hippocampal neuronal death through antioxidant and anti-inflammatory mechanism. *Neurochemistry International*. 2013; 62(2): 189-197.
 55. Li Y, Wu Y, Yao X, Hao F, Yu C, Bao Y, et al. Ginkgolide A Ameliorates LPS-Induced Inflammatory Responses In Vitro and In Vivo. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18(4): 1-15.
 56. Lee J, Kim Y, Ryu S, Cho M, Lee J. Ginkgolic acids and Ginkgo biloba extract inhibit *Escherichia coli* O157:H7 and *Staphylococcus aureus* biofilm formation. *International Journal of Food Microbiology*. 2014; 174: 47-55.
 57. Pebdani M, Taavoni S, Seyedfatemi N, Haghani H. Triple-blind, placebo-controlled trial of Ginkgo biloba extract on sexual desire in postmenopausal women in Tehran. *Iranian journal of nursing and midwifery research*. 2014; 19(3): 262-265.
 58. Dias M, Furtado K, Rodrigues M, Barbisan L. Effects of Ginkgo biloba on chemically-induced mammary tumors in rats receiving tamoxifen. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2013; 13(93): 1-9.
 59. Jiang W, Cong Q, Wang Y, Ye B, Xu C. Ginkgo May Sensitize Ovarian Cancer Cells to Cisplatin: Antiproliferative and Apoptosis-Inducing Effects of Ginkgolide B on Ovarian Cancer Cells. *Integr Cancer Ther*. 2014; 13(3): 10-17.
 60. Luis. My Chinese Recipes. [Online].; 2019 [cited 2021 Mayo 28. Available from: https://www.mychineserecipes.com/ginkgo-seeds-taste-reviews-and-chinese-cooking-guides/#How_to_Use_Ginkgo_Seeds_for_Asian_Cuisines.
 61. Miao M, Jiang H, Jiang B, Cui S, Jin Z, Zhang T. Structure and functional properties of starches from Chinese ginkgo (*Ginkgo biloba* L.) nuts. *Food Research International*. 2012; 49(1): 303-310.
 62. Arenz A, Klein M, Fiehe K, Groß J, Drewke C, Hemscheidt T, et al. Occurrence of Neurotoxic 4'-O-Methylpyridoxine in Ginkgo biloba Leaves, Ginkgo Medications and Japanese Ginkgo Food. *Planta Medica*. 1996; 62(6): 548-551.
 63. Kasma L. Thai Food & Travel Blog. [Online].; 2013 [cited 2021 Mayo 26. Available from: <http://www.thaifoodandtravel.com/blog/ginkgo-nuts/>.
 64. Perry L, Metzger J. *Medicinal plants of east and southeast Asia: attributed properties and uses* Massachusetts: Massachusetts Institute of Technology Press, Cambridge; 1980.

65. Chassagne F, Huang X, Lyles J, Quave C. Validation of a 16th Century Traditional Chinese Medicine Use of Ginkgo biloba as a Topical Antimicrobial. *Fronts in Microbiology*. 2019; 10: 1-13.
66. Guo J, Wu Y, Wang B, Lu Y. The Effects of Fertilization on the Growth and Physiological Characteristics of Ginkgo biloba L. *Forests*. 2016; 7(12): 1-14.
67. Sandry W. *Scribd*. [Online].; 2020 [cited 2021 Mayo 23. Available from: <https://es.scribd.com/article/474348492/Ginkgo-Leaf-Table>.
68. European Medicines Agency (EMA). Assessment report on Ginkgo biloba L., folium. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2014. Report No.: EMA/HMPC/321095/2012.
69. Itil T, Eralp E, Ahmed I, Kunitz A, Itil K. The pharmacological effects of Ginkgo Biloba, a plant extract, on the brain of dementia patients in comparison with tacrine. *Psychopharmacology Bulletin*. 1998; 34(3): 391-397.
70. Peters H, Kieser M, Hölscher U. Demonstration of the efficacy of ginkgo biloba special extract EGb 761 on intermittent claudication--a placebo-controlled, double-blind multicenter trial. *VASA. Zeitschrift für Gefasskrankheiten*. 1998; 27(2): 106-110.
71. Haguenaer J, Cantenot F, Koskas H, Pierart H. Treatment of equilibrium disorders with Ginkgo biloba extract. A multicenter double-blind drug vs. placebo study. *Presse Medicale*. 1986; 15(31): 1569-1572.
72. Muir A, Robb R, McLaren M, Daly F, Belch J. The use of Ginkgo biloba in Raynaud's disease: a double-blind placebo-controlled trial. *Vascular Medicine*. 2002; 7(4): 265-267.
73. Cohen A, Bartlik B. Ginkgo biloba for antidepressant-induced sexual dysfunction. *Journal of Sex & Marital Therapy*. 1998; 24(2): 139-143.
74. Kennedy D, Scholey A, Wesnes K. The dose-dependent cognitive effects of acute administration of Ginkgo biloba to healthy young volunteers. *Psychopharmacology*. 2000; 151(4): 416-423.
75. Morales M, Bustamante S, Gallardo R. Aplicaciones clínicas del extracto de la hoja de Ginkgo biloba. *Revista de fitoterapia*. 2000; 1(2): 95-105.
76. AEMPS. CIMA. [Online].; 2017 [cited 2021 Junio 1. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.
77. COFARTE. COFARTE. [Online].; 2021 [cited 2021 Mayo 29. Available from:

<http://www.cofarte.es>.

78. Herboristería. Tu herbolario online. [Online].; 2021 [cited 2021 Mayo 30. Available from: <https://herboristeriaen.es/>.
79. Rowin J, Lewis S. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Neurology*. 1996; 46(6): 1775-1776.
80. Schneider C, Bord C, Misse P, Arnaud B, Schmitt-Bernard C. Spontaneous hyphema caused by Ginkgo biloba extract. *J Fr Ophtalmol*. 2002; 25(7): 731-732.
81. Santos R, Farias W, Kowalesky C, Lima L, de Melo V, Bomfim D, et al. The use of the Ginkgo Biloba plant and its interaction with other drugs. *MOL2NET*. 2016; 2(14): 1-3.
82. Becker L, Skipworth G. Ginkgo-Tree Dermatitis, Stomatitis, and Proctitis. *JAMA*. 1975; 231(11): 1162-1163.