

TRABAJO FIN DE GRADO

EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD TERAPÉUTICA DE GINKGO BILOBA EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO



AUTORA: VANESSA MORENO GARCÍA

DIRECTOR: JORGE ORTEGA CALVO

TITULACIÓN: GRADO EN FARMACIA

CURSO ACADÉMICO: 2021/2022

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	<u>Ginkgo biloba</u>	
1.1.1.	Descripción botánica	1
1.1.2.	Composición química	1
1.1.3.	Mecanismos de acción y efectos farmacológicos	2
1.1.4.	Indicaciones y posología	2
1.1.5.	Efectos secundarios y contraindicaciones	2
1.2.	<u>Deterioro cognitivo leve y demencia</u>	
1.2.1.	Generalidades	3
1.2.2.	Tipos de demencia	3
1.2.3.	Prevalencia e impacto de la demencia	4
1.2.4.	Tratamiento farmacológico actual	4
2.	OBJETIVOS	5
3.	DESARROLLO	5
3.1.	Métodos	5
3.2.	Resultados	7
3.2.1.	Ensayos clínicos en pacientes sin diagnóstico de demencia	7
3.2.2.	Ensayos clínicos en pacientes con diagnóstico de demencia	12
3.2.3.	Eficacia comparada de Ginkgo frente a otros fármacos aprobados en el tratamiento de la demencia	13
3.2.4.	Ensayos clínicos en curso	15
4.	DISCUSIÓN	16
5.	CONCLUSIONES	18
6.	BIBLIOGRAFÍA	19

ABREVIATURAS

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

DCL: Deterioro Cognitivo Leve

EA: Enfermedad de Alzheimer

IAChE: Inhibidor de la enzima Acetilcolinesterasa

CDR: Clinical Dementia Rating

SKT: Syndrom Kurztest

CGI: Clinical Global Impression

ADAS-Cog: Cognitive subscale of the Alzheimer Disease Assessment Scale

MMSE: Mini-Mental State Examination

NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

AAMI: Age-associated Memory Impairment

SNP: Síntomas Neuropsiquiátricos

NPI: Neuropsychiatric Inventory

RESUMEN

Introducción. Ginkgo biloba es una especie arbórea que ha sido utilizada durante casi 5000 años en la medicina tradicional china. Actualmente, es ampliamente utilizado en algunos países en el tratamiento de diferentes trastornos cognitivos y su uso está aprobado por algunas agencias como la Agencia Europea de Medicamentos. A pesar de que el Ginkgo parece tener efectos farmacológicos importantes (poder antioxidante, capacidad vasorreguladora, etc.), los datos sobre su eficacia son aún controvertidos.

Objetivos. Evaluar la utilidad terapéutica de Ginkgo en pacientes con deterioro cognitivo.

Métodos. Se llevó a cabo una revisión sistemática siguiendo las normas PRISMA de los ensayos clínicos publicados en PubMed. Un total de 13 estudios fueron incluidos en la revisión.

Resultados y conclusiones. La mayor parte de los ensayos clínicos han demostrado que Ginkgo es una opción terapéutica de interés en pacientes con deterioro cognitivo. Sin embargo, conviene alargar el tiempo de estudio en los futuros ensayos clínicos con Ginkgo y así observar los cambios que ocurren a largo plazo. También se debería investigar si el uso combinado de Ginkgo con IChE puede mejorar el pronóstico de la enfermedad en pacientes con demencia y si proporciona mayor seguridad de tratamiento. Por último, sería de interés recomendar el uso de Ginkgo en pacientes con deterioro cognitivo leve, puesto que carecen de otro tratamiento que pueda evitar su progresión a estadios más graves como la demencia.

Palabras clave. Ginkgo biloba, EGb 761, Deterioro cognitivo, Demencia.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Ginkgo biloba

Ginkgo biloba, también conocido como Ginkgo o árbol de los 40 escudos, es un árbol de gran interés, ya que además de ser considerado el árbol vivo más antiguo del planeta, ha sido utilizado durante miles de años en la medicina tradicional china. Este árbol fue mencionado por primera vez como una planta medicinal en el año 400 d.C. en el libro Shen Nung Ben Cao, el registro más antiguo de plantas medicinales chinas, y se describe como un tratamiento para mejorar la circulación sanguínea y la función pulmonar.

Actualmente *G. biloba* se utiliza en la medicina tradicional china para calmar las sibilancias, tratar la hipercolesterolemia, la hipertensión y enfermedades cerebrovasculares, entre otros usos. En países europeos tiene un uso bien establecido para el tratamiento sintomático de la demencia leve a moderada, para la insuficiencia cerebral y para otras afecciones como el tinnitus o el vértigo (1).

1.1.1. Descripción botánica

Se trata de un árbol de hasta 40 m de altura. Sus hojas, que adquieren un color amarillo durante el otoño, tienen una forma característica de abanico, además de ser pecioladas y con nerviación dicotómica. Es un árbol dioico, con ejemplares masculinos y femeninos. Las semillas se producen en los ejemplares femeninos; tienen un tamaño de hasta 2 cm y se asemejan a una ciruela. El Ginkgo florece a comienzos de la primavera, y a pesar de que es originario del Este de China, es cultivado como planta ornamental en todo el mundo (2).

1.1.2. Composición química

Según la Farmacopea Europea, la droga vegetal de *G. biloba* consiste en la hoja desecada, con un contenido mínimo de 0,5% de flavonoides respecto a la droga seca. Contiene gran variedad de compuestos, pero los que más destacan por su actividad son los flavonoides (0,5-1%) (quercetina, kaempferol, isorramnetol) y las lactonas terpénicas, tanto los ginkgólidos A, B, C, J y M (0,06-0,23%) como el sesquiterpeno bilobálico ($\geq 0,26\%$) (3).

Existe un extracto estandarizado de *G. biloba*, conocido como EGb 761, el cual contiene concentraciones fijas de dos tipos de sustancias activas: glucósidos de ginkgoflavona (quercetina, kaempferol e isorhamnetina) (16-25%) y lactonas terpénicas (ginkgólidos A, B,

C y J y bilobárido) (6%). Este extracto ha sido registrado como medicamento en algunos países europeos bajo el nombre de diferentes marcas (4,5). En España, algunos medicamentos que contienen el extracto EGb 761 son: Tanakan®, Tanakene®, Tebofortán®, Tavonin®, etc. (6).

1.1.3. Mecanismos de acción y efectos farmacológicos

G. biloba posee varios efectos farmacológicos. Actúa como vasodilatador arterial, venotónico y reforzador de la resistencia capilar, además de ser antiagregante plaquetario. Esto se debe a su antagonismo sobre el factor activador de plaquetas. Por otro lado, aumenta la captación de glucosa y oxígeno y disminuye los requerimientos cerebrales de oxígeno, lo que resulta en una mayor tolerancia a la anoxia. También tiene actividad antioxidante por captación de radicales libres e inhibición de la generación de especies reactivas de oxígeno. Los compuestos responsables de la actividad antioxidante conocidos hasta ahora son los flavonoides y en menor medida los terpenos.

Se han realizado estudios en animales que demuestran que el extracto de Ginkgo, por vía oral, puede ser beneficioso en el infarto cerebral agudo o isquemia causada por embolia. Los flavonoides, ginkgólidos y bilobárido parecen estar implicados en dicha actividad. En humanos se ha observado una mejora del flujo sanguíneo cerebral y la microcirculación, protección frente a la hipoxia y mejora de la reología sanguínea, entre otros efectos (3).

1.1.4. Indicaciones y posología

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprueba el uso de *G. biloba* para la mejora del deterioro cognitivo asociado a la edad y de la calidad de vida en la demencia leve. La posología recomendada, tanto en adultos como en ancianos, es de 240 mg/día vía oral del extracto de *G. biloba*, en 1 o 2 tomas y con una duración mínima de 8 semanas. Dicho extracto está cuantificado y contiene un 22-27% de flavonoides, un 2,6-3,2% de bilobárido y un 2,8-3,4% de ginkgólidos A, B y C (3).

1.1.5. Efectos secundarios y contraindicaciones

El uso de *G. biloba* está contraindicado en casos de hipersensibilidad, embarazo y lactancia. En cuanto a los efectos secundarios, muy rara vez produce molestias gastrointestinales y cefaleas. Debido a su actividad antiagregante, se recomienda tomar precaución al asociarlo con fármacos anticoagulantes o antiagregantes. A pesar de ello, no se han observado interacciones con estos fármacos en estudios clínicos controlados (3).

1.2. Deterioro cognitivo leve y demencia

1.2.1. Generalidades

El deterioro cognitivo leve (DCL) es un estadio intermedio entre el deterioro cognitivo normal causado por el envejecimiento y el deterioro más grave de la demencia (7). La demencia afecta a la capacidad de desarrollar actividades de la vida diaria, mientras que el DCL, aunque se caracterice por problemas de memoria, lenguaje, pensamiento o juicio, no imposibilita la vida diaria. Estudios recientes parecen demostrar que los pacientes con DCL tienen mayor riesgo de desarrollar algún tipo de demencia, incluso algunos expertos llegan a considerarlo como una fase inicial de la demencia (8).

Los factores de riesgo más importantes del DCL son la edad avanzada y la presencia del gen APOE ε4 (también vinculado a la enfermedad de Alzheimer), aunque hay enfermedades y determinados estilos de vida que aumentan el riesgo de DCL, como son la diabetes, el tabaquismo, la hipertensión, el colesterol elevado, la obesidad, la depresión, la falta de actividad física o un nivel educativo bajo. Respecto a las causas, el DCL casi siempre se desarrolla a partir de los mismos tipos de cambios cerebrales observados en la enfermedad de Alzheimer (EA) u otros tipos de demencia, por ejemplo: acúmulos anormales de proteína beta amiloide y de proteína tau, típicas de la EA; cuerpos de Lewy, relacionados con la demencia de cuerpos de Lewy y algunos casos de EA; y accidentes cerebrovasculares o reducción del flujo sanguíneo cerebral (7).

1.2.2. Tipos de demencia

La demencia es por tanto una pérdida de las funciones mentales lo suficientemente grave como para afectar a la vida diaria del paciente. Existen distintos tipos de demencia. La forma más común de demencia es la EA. En este tipo de demencia se acumulan placas y ovillos en el cerebro de diferentes proteínas, entre ellas la proteína beta amiloide y la proteína tau. Se cree que los acúmulos de proteínas son los responsables de la degeneración neuronal.

La demencia vascular es el segundo tipo más común de demencia. Es causada por el daño de los vasos sanguíneos cerebrales, por ejemplo ante un derrame cerebral u otro tipo de accidente cerebrovascular. En la demencia con cuerpos de Lewy se producen depósitos anormales de proteínas en el cerebro, que se han encontrado también en algunos casos de EA y Parkinson. Otros tipos de demencia son la demencia frontotemporal y la demencia mixta. Esta última es una combinación de dos o más tipos de demencia. Por ejemplo, algunos pacientes padecen tanto EA como demencia vascular (9,10).

1.2.3. Prevalencia e impacto de la demencia

Según la Organización Mundial de la Salud, la demencia afecta a 50 millones de personas en todo el mundo. Diversos estudios epidemiológicos estiman que el número de personas con demencia aumentará en las próximas décadas, alcanzando los 82 millones en 2030 y 152 millones en 2050.

Se trata de una enfermedad con un importante impacto social y económico. En 2015, se estimó que el costo social total de la demencia a nivel mundial fue de 818.000 millones de dólares, lo que equivale al 1,1% del producto interior bruto mundial. Respecto al impacto social, en ocasiones a los pacientes con demencia se les niegan libertades y derechos básicos. Además, la demencia no sólo afecta al paciente sino también a sus familiares, ya que conlleva una gran presión emocional, física y económica. Por todo ello, la demencia se considera una prioridad de salud pública (11).

1.2.4. Tratamiento farmacológico actual

El tratamiento del DCL y el de la demencia son diferentes. Hay pacientes con DCL que mejoran o se mantienen estables en el tiempo. En estos casos, el deterioro cognitivo que padecen puede deberse a los efectos secundarios de algún medicamento, trastornos del sueño, enfermedades como la depresión o la deficiencia de vitamina B12. En tales circunstancias el tratamiento dependerá de la causa. Otro de los tratamientos consiste en reducir el riesgo cardiovascular. El ejercicio físico, al igual que la rehabilitación cognitiva, como la realización de ejercicios de memoria, ha resultado ser también beneficioso.

Existe un anticuerpo monoclonal recombinante dirigido contra la proteína beta amiloide, llamado aducanumab. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó su uso para el tratamiento de la EA leve por la vía de aprobación acelerada, por lo que se requieren ensayos posteriores para verificar su beneficio clínico. Los ensayos clínicos que respaldaron su aprobación incluyeron en su mayoría pacientes con DCL en lugar de demencia. Por otro lado, no hay evidencia del beneficio de usar antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con DCL, aunque sí reducen el riesgo de padecer EA, debido al componente inflamatorio que existe en dicha enfermedad (12).

Los pacientes con EA tienen un deterioro del sistema colinérgico y por tanto menos expresión de las enzimas que se expresan específicamente en esos tejidos, lo que conduce a una disminución en la síntesis de acetilcolina. Como tratamiento se utilizan inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (IAChE) (donepezilo, rivastigmina y galantamina), que

incrementan las concentraciones sinápticas de acetilcolina. Proporcionan un beneficio sintomático en pacientes con EA; sin embargo, no hay datos convincentes de que sean neuroprotectores o sean capaces de cambiar la progresión de la enfermedad. Tampoco se recomiendan en pacientes con DCL. La memantina es otro de los medicamentos disponibles para la EA. Se trata de un antagonista del receptor de glutamato N-metil-D-aspartato y su mecanismo de acción es distinto al de los IChE, ya que se cree que también es neuroprotector. En fases moderadamente graves de la EA se recomienda combinar la memantina con un IChE (13).

En la demencia vascular es primordial reducir los factores de riesgo. Para ello se utilizan antihipertensivos, estatinas, antitrombóticos, etc. Puesto que es difícil confirmar o excluir la EA en pacientes con demencia vascular (ambas enfermedades comparten factores de riesgo e incluso la patogenia), se utilizan IChE en la demencia vascular. Sin embargo, el beneficio parece no ser relevante. Debido a que la memantina está aprobada para el tratamiento de la EA, algunos médicos pueden optar por usar memantina en pacientes con demencia vascular porque en ocasiones no se puede descartar la presencia de EA (14).

Actualmente existe interés en el uso de Ginkgo en pacientes con DCL o demencia. Sin embargo, a pesar de tener efectos farmacológicos importantes, no existe aún evidencia clara de que el Ginkgo tenga beneficios clínicamente significativos. Según una revisión sistemática de Cochrane publicada en el año 2009 (15), los ensayos más antiguos no presentaban resultados concluyentes debido, entre otras razones, al bajo número de pacientes y a la imposibilidad de excluir el sesgo de publicación.

2. OBJETIVOS

El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado consiste en revisar y evaluar la utilidad terapéutica de Ginkgo en pacientes con deterioro cognitivo a partir de los datos obtenidos en ensayos clínicos publicados.

3. DESARROLLO

3.1. Métodos

En primer lugar se realizó una búsqueda en la base de datos Pubmed y se recopilaron los artículos científicos publicados con anterioridad a marzo de 2022. Los términos de búsqueda empleados fueron: "Ginkgo" AND "Cognitive Impairment". La búsqueda sistemática (reflejada

en la Figura 1) se realizó de acuerdo a las normas PRISMA (16). Se aplicó un primer filtro de ensayo clínico y posteriormente se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

- Evaluar la eficacia de Ginkgo en pacientes con deterioro cognitivo. Se incluyeron los ensayos que trabajaban con pacientes con DCL, fases iniciales de demencia o demencia más avanzada. Se descartaron los estudios que incluían exclusivamente pacientes cognitivamente “intactos”.
- Administrar a los pacientes extracto de Ginkgo. Los estudios que utilizaban asociaciones de Ginkgo con otras plantas medicinales se rechazaron.
- Estar disponibles en inglés.

Uno de los artículos estudiaba la eficacia de Ginkgo en mejorar la inestabilidad de la marcha que ocurre en pacientes con deterioro cognitivo. Dicho artículo se descartó ya que es de interés analizar la función cognitiva global. Seis artículos fueron descartados al no estar disponibles en inglés. Finalmente, 13 ensayos clínicos cumplieron los criterios de inclusión y se seleccionaron para la revisión sistemática.

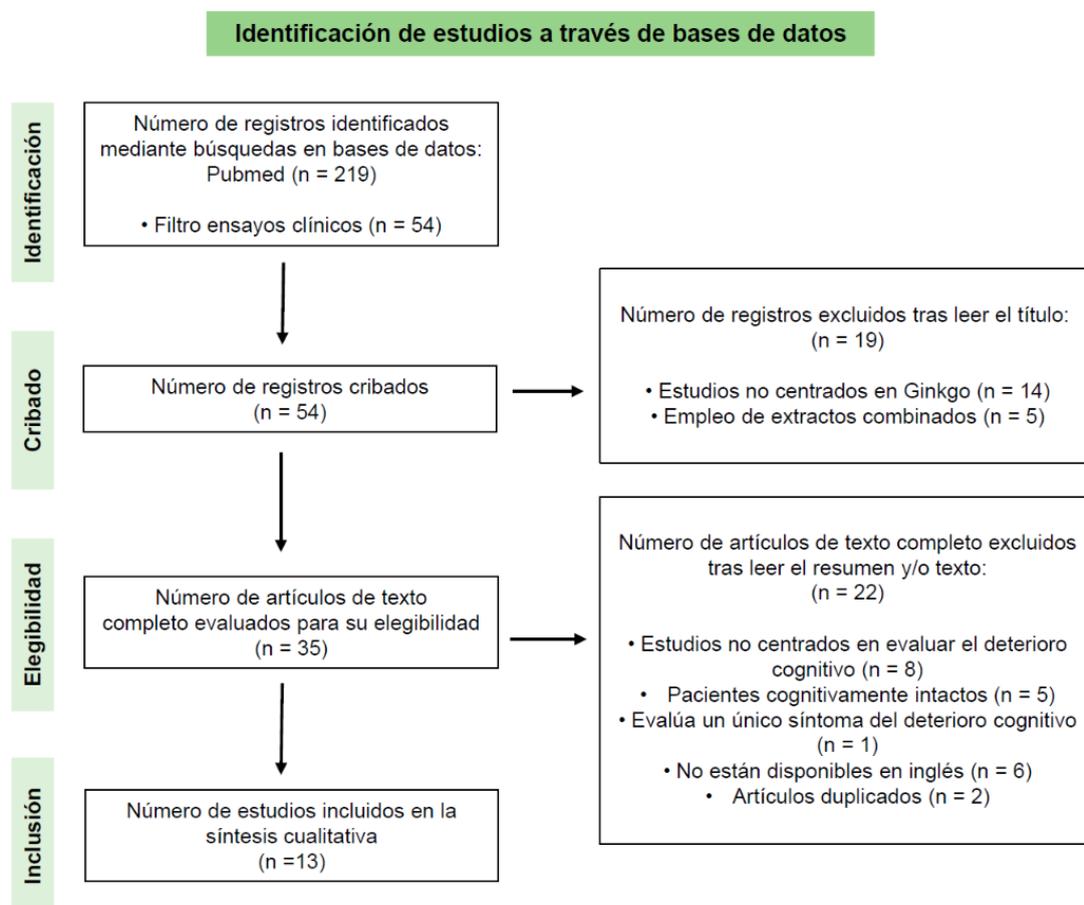


Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda bibliográfica.

3.2. Resultados

Los ensayos clínicos seleccionados evalúan la utilidad terapéutica de Ginkgo en distintos grupos de pacientes. Por un lado, están los pacientes con deterioro cognitivo que no padecen demencia (deterioro de la memoria asociado a la edad, DCL amnésico, deterioro cognitivo vascular, etc.). Por otro lado, se encuentran los pacientes que padecen demencia (demencia tipo Alzheimer, vascular o mixta).

Para evaluar la eficacia de Ginkgo se han utilizado una gran variedad de escalas. Una de ellas es la escala CDR (Clinical Dementia Rating). Se trata de una escala de cinco puntos en la que se evalúan diferentes áreas, entre ellas la memoria, la orientación y el cuidado personal. La puntuación va de 0 a 3: el estadio 0 corresponde a un sujeto sano y el estadio 3 a una demencia severa (17). El SKT (Syndrom Kurztest) consta de nueve subpruebas de 1 minuto que se centran en la memoria y la atención. La puntuación total va de 0 a 27 y las puntuaciones más altas indican un deterioro más severo. La escala CGI (Clinical Global Impression) se utiliza para medir el cambio global en el funcionamiento cognitivo del paciente. También sirve para evaluar la eficacia del tratamiento. La puntuación va de 1 ("muy mejorado") a 7 ("muy deteriorado") (4). ADAS-Cog (Cognitive subscale of the Alzheimer Disease Assessment Scale) es una prueba ampliamente utilizada para evaluar la EA. Mide tanto las funciones cognitivas como las no cognitivas (como el estado de ánimo o el comportamiento) (18). Las puntuaciones van de 0 a 70 puntos, y las más altas indican un mayor deterioro (19). El test MMSE (Mini-Mental State Examination) consta de varias preguntas que abarcan la orientación, la atención, el cálculo, el lenguaje y otras áreas. Tiene una puntuación máxima de 30 puntos. Cuanto menor sea la puntuación mayor es el deterioro cognitivo. Una puntuación menor a 24 indica deterioro cognitivo (20).

3.2.1. Ensayos clínicos en pacientes sin diagnóstico de demencia

Los siguientes ensayos incluyen pacientes con deterioro cognitivo pero que aún no han desarrollado demencia. Presentan distintos tipos de deterioro cognitivo: deterioro de la memoria (generalmente asociado a la edad), DCL amnésico, deterioro cognitivo de origen vascular, etc.

Uno de los primeros ensayos con Ginkgo fue publicado en el año 1991 por Rai GS et al. (21). En él se estudió la eficacia del extracto EGb 761 (comercializado entre otros nombres como Tanakan®) en pacientes de más de 50 años con **grado leve a moderado de deterioro de la memoria**. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaban problemas de memoria debido a enfermedades físicas, metabólicas, endocrinas, etc., pacientes con

antecedentes de depresión, presencia de enfermedades cardíacas graves o antecedentes de abuso de drogas o alcohol, entre otros. El diagnóstico de deterioro de la memoria de origen orgánico se realizó según la clasificación NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association). Se escogieron finalmente 27 pacientes y se dividieron en dos grupos: 15 en el grupo placebo y 12 en el grupo de tratamiento activo, que recibió 40 mg de extracto de Ginkgo (Tanakan®) 3 veces al día. La duración del tratamiento fue de 6 meses y se realizaron evaluaciones al inicio y tras 12 y 24 semanas de tratamiento. Se utilizaron varias pruebas psicométricas para evaluar la eficacia: MMSE, la batería de pruebas Kendrick, útil para detectar la demencia en ancianos, electroencefalograma, etc. En la prueba MMSE no hubo cambios significativos, ya que, según los autores, no es capaz de detectar pequeños cambios en pacientes con grados leves a moderados de deterioro cognitivo. No obstante, se obtuvieron mejoras en la batería de pruebas Kendrick. Se concluyó que el extracto de Ginkgo tuvo un efecto beneficioso en la eficiencia mental de los pacientes.

En otro ensayo, realizado por van Dongen M et al. (4), se estudió, además de la eficacia de Ginkgo, la relación dosis-efecto. Se reclutaron 214 ancianos de distintas residencias de los Países Bajos y se trabajaron con tres grupos de tratamiento diferentes: EGb 761 240 mg/día, EGb 761 160 mg/día y placebo, repartidos en dos tomas al día y durante un periodo de 24 semanas. Los tres grupos tenían aproximadamente el mismo número de participantes. La población objetivo se diferenció en dos categorías diagnósticas. En primer lugar, se incluyeron sujetos con diagnóstico de **demencia no complicada** (n=63), según los criterios DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) e ICD-10 (International Classification of Diseases). Se incluyeron pacientes con demencia tipo Alzheimer, demencia vascular y demencia mixta. En segundo lugar, se reclutaron sujetos que padecían **AAMI** (Age-associated Memory Impairment) (n=151). Las pruebas utilizadas para evaluar el efecto de Ginkgo fueron: SKT, CGI-2 y NAA. NAA (Nuremberg Gerontopsychological Rating Scale for Activities of Daily Living) es una batería de pruebas de origen alemán destinadas a medir el funcionamiento cognitivo. Respecto a las pruebas SKT y CGI, se encontraron pequeñas diferencias después de 24 semanas de tratamiento a favor de la eficacia de Ginkgo; sin embargo, estas diferencias no fueron ni estadísticamente ni clínicamente significativas. La diferencia también fue insignificante respecto a NAA. Tampoco hubo una relación dosis-efecto.

Se sabe que durante el envejecimiento aparecen síntomas como la disminución de la memoria y el rendimiento cognitivo, pero su clasificación es algo confusa, ya que hace unos

años se clasificaba AAMI, tal y como se hizo en el ensayo de van Dongen M et al. (4), y la clasificación más recientemente utilizada es DCL. Ambas clasificaciones identifican a pacientes con actividades diarias normales y quejas sobre la disminución de la memoria, pero que no tienen demencia (1). En un estudio publicado por Bäurle P et al. (1) se reclutaron 59 pacientes ancianos que sufrían **DCL relacionado con la edad**. Al no clasificarse como AAMI, no sabemos si los pacientes de ambos ensayos presentan las mismas características. Los pacientes tenían una puntuación DemTect mayor a 12, sin síntomas evidentes de demencia y la presencia de al menos dos de los siguientes síntomas: olvidos, problemas de concentración o problemas de memoria. DemTect es una prueba que comprende áreas como la memoria, la agilidad mental o el lenguaje, y ayuda a decidir si el rendimiento cognitivo es adecuado para la edad (13-18 puntos), o si se debe sospechar de DCL (9-12 puntos) o demencia (8 puntos o menos) (22). A diferencia de la mayoría de ensayos, no se utilizó el extracto EGb 761, sino que se utilizó otro extracto de Ginkgo. Este extracto es más comparable a las preparaciones de Ginkgo utilizadas tradicionalmente y se realizó a partir del preparado Geriaforce®. Los participantes recibieron dos comprimidos de 90 mg al día de dicho extracto durante 6 semanas. Los parámetros utilizados para evaluar la eficacia fueron: DemTect, el cuestionario SF-12 y una evaluación del cambio en los síntomas. El cuestionario SF permite cuantificar el estado funcional del paciente, reflejando su salud física, mental y social (23). En cuanto a los resultados, la puntuación mental del SF-12 había aumentado significativamente ($48,3 \pm 10,1$ a $51,3 \pm 7,9$ puntos) mientras que la puntuación corporal del SF-12 ($44,5 \pm 9,2$ a $45,3 \pm 8,1$) y la puntuación DemTect ($15,9 \pm 2,0$ a $16,0 \pm 2,3$) no había cambiado significativamente. Aproximadamente la mitad de los pacientes experimentaron una mejora en su memoria y su capacidad de concentración, así como una disminución en los síntomas de olvido. El estudio concluyó que el extracto de Ginkgo que desarrollaron es una opción de tratamiento eficaz y, al menos, adyuvante para pacientes con DCL.

Uno de los mayores estudios realizados en Europa sobre la prevención de la EA se llevó a cabo en Francia por Andrieu S et al. (24,25). El estudio tenía como objetivo determinar el efecto del extracto EGb 761 en la tasa de conversión de **quejas de memoria** a EA. Las quejas de memoria en personas mayores están asociadas con un mayor riesgo de demencia, pudiendo tratarse de una etapa temprana de DCL. En el ensayo se incluyeron pacientes de al menos 70 años que informaron de problemas de memoria a su médico de cabecera. Para asegurar la homogeneidad de la muestra, los pacientes tenían una puntuación menor a 6 en la escala CAS (Covi Anxiety Scale), menor a 15 en la escala GDS (Geriatric Depression Scale) y mayor a 25 en MMSE. Se excluyeron pacientes con un deterioro importante de la memoria. Un total de 2854 pacientes cumplieron los criterios de

elegibilidad y se aleatorizaron en dos grupos: EGb 761 120 mg dos veces al día (240 mg/día) (n=1419) o placebo equivalente (n=1435). La duración del tratamiento fue de 5 años y cada año se realizaron visitas de control a los pacientes. Se analizó la situación clínica de los pacientes y se tuvieron en cuenta los factores de riesgo del deterioro cognitivo: nivel educativo, tabaquismo, consumo de alcohol, hipertensión, APOE ε4, etc. Para evaluar la eficacia de EGb 761 se utilizaron distintas pruebas como el MMSE o CDR. El ensayo concluyó que el uso a largo plazo de EGb 761 no redujo el riesgo de progresión a EA en comparación con el placebo. Los autores expresan que el número de eventos de demencia fue mucho menor de lo esperado, entre otras causas por un reclutamiento excesivo de voluntarios sanos, lo que provocó una falta de poder estadístico para detectar efectos.

DeKosky ST et al. (26) publicaron un ensayo en el que se determinó la eficacia de *G. biloba* para reducir la incidencia de demencia de cualquier causa y especialmente la incidencia de EA. Se incluyeron voluntarios de 75 años o más, de los cuales 2587 tenían **cognición normal** y 482 pacientes presentaban **DCL**. Se descartaron aquellos sujetos con demencia diagnosticada de acuerdo a DSM-IV y con una puntuación mayor a 0,5 en la escala CDR. También se excluyeron los sujetos que estaban en tratamiento con IAcHE, warfarina y medicamentos con importantes efectos colinérgicos como antipsicóticos o antidepresivos tricíclicos. Los participantes fueron asignados al azar: el grupo estudio (n=1545) recibió dos dosis diarias de 120 mg de EGb 761 (240 mg/día) y el grupo control (n=1524) recibió placebo de apariencia idéntica. Se realizaron controles a los pacientes con visitas médicas cada 6 meses, en un periodo total de seguimiento de 6,1 años. Algunas de las pruebas utilizadas para la evaluación del efecto de *G. biloba* fueron 3MSE (un test derivado del MMSE), CDR y ADAS-Cog. Al final del estudio, 523 pacientes desarrollaron demencia, de los cuales 246 recibieron placebo y los 277 restantes recibieron EGb 761. La tasa de demencia debida a cualquier causa no presentó diferencias entre los participantes que recibieron EGb 761 frente a los que recibieron placebo. Lo mismo ocurrió con la tasa de demencia tipo Alzheimer.

Un estudio publicado en el año 2014 por Gavrilova SI et al. (27), tenía como objetivo principal estudiar los efectos de EGb 761 sobre los síntomas neuropsiquiátricos (SNP) en pacientes con **DCL**. Los SNP se observan con frecuencia en sujetos con DCL y son indicadores de un mayor riesgo de demencia, siendo la depresión, la apatía, la irritabilidad y los trastornos del sueño los más frecuentes. El objetivo secundario era demostrar que EGb 761 mejora el rendimiento cognitivo en pacientes con DCL. Se reclutaron pacientes ambulatorios de psiquiatría o neurología de siete hospitales de Rusia con diagnóstico de

DCL. El estudio se centró en pacientes con **DCL amnésico**, caracterizado por un deterioro de la memoria a corto plazo y que presenta un alto riesgo de progresión a demencia. Se seleccionaron finalmente 160 pacientes entre 56 y 72 años y se aleatorizaron en dos grupos: el grupo estudio recibió un comprimido al día de 240 mg de EGb 761, mientras que el otro grupo recibió placebo. Los pacientes se sometieron a una evaluación inicial y se realizaron evaluaciones de seguimiento después de 12 y 24 semanas de tratamiento. Para evaluar la gravedad de los SNP se utilizó el NPI (Neuropsychiatric Inventory) de 12 ítems, que permite calificar la frecuencia y la gravedad de cada síntoma. La escala GDS (Geriatric Depression Scale) y STAI-X1 (State-Trait Anxiety Inventory) se emplearon para evaluar los síntomas de depresión y ansiedad más detalladamente. La escala CGI se utilizó para la evaluación global de los cambios. Por último, se empleó el TMT (Trail-Making Test) para medir la cognición. Tras el estudio, se encontraron mejoras en los SNP y la cognición que fueron significativas y más pronunciadas en pacientes que tomaron 240 mg/día del extracto de *G. biloba*. La puntuación total del NPI disminuyó $7,0 \pm 4,5$ puntos en el grupo tratado con EGb 761 y $5,5 \pm 5,2$ en el grupo placebo. Se encontró una mejora de al menos 4 puntos del NPI en el 78,8% de los pacientes tratados con EGb 761 y en el 55,7% de los que recibieron placebo. La ansiedad fue uno de los síntomas que mejoró de manera más evidente. En resumen, el tratamiento con EGb 761 mejoró significativamente los síntomas del DCL, que se sabe que están asociados con un deterioro cognitivo más rápido y un mayor riesgo de desarrollar EA.

El ensayo de Băjenaru O et al. (5) destaca por ser no intervencionista, a diferencia del resto de ensayos, puesto que los pacientes ya estaban en tratamiento con Ginkgo. El objetivo fue evaluar la eficacia de EGb 761 (Tanakan®) para la mejora de las funciones cognitivas en pacientes diagnosticados con **DCL amnésico**. Se seleccionaron 500 pacientes de más de 50 años con DCL amnésico tratados con 120 mg/día de EGb 761. Dado que se trata de un estudio no intervencionista, la decisión de prescribir el tratamiento fue previa a la inclusión de los pacientes en el estudio. Los pacientes presentaban quejas subjetivas de memoria sin deterioro en las actividades de la vida diaria y la conservación de la función cognitiva general. Tenían una puntuación de al menos 24 en el MMSE y no cumplían los criterios del DSM-IV para la demencia. Fueron evaluados al inicio del estudio y cada 6 meses durante un periodo de 24 meses. La medida primaria del estudio fue MMSE, pero también se utilizaron otras pruebas cognitivas como CDR o CGI. Se obtuvo un aumento estadísticamente significativo de 2 puntos en el MMSE. El tratamiento con EGb 761 condujo a una mejora del deterioro cognitivo, la memoria, las actividades de la vida diaria y la depresión en sujetos con DCL amnésico.

Se estudiaron también los efectos de Ginkgo en pacientes con **deterioro cognitivo vascular sin demencia**. El ensayo fue realizado por Zhang SJ et al. (28) y su objetivo era, además de conocer el efecto de Ginkgo en el flujo sanguíneo cerebral, saber si es capaz de mejorar la capacidad cognitiva. Un total de 80 pacientes se dividieron en dos grupos aleatoriamente: el grupo control recibió 75 mg de aspirina tres veces al día, mientras que el grupo estudio (o grupo de tratamiento combinado) recibió también 40 mg de EGb 761 tres veces al día. El tratamiento duró 3 meses en ambos grupos. Se utilizó la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) para observar los cambios en la capacidad cognitiva. Se trata de una prueba de 31 preguntas de 10-12 minutos de duración que evalúa habilidades cognitivas como la orientación, capacidad ejecutiva, lenguaje, atención, etc. (29). En el grupo de tratamiento combinado las puntuaciones en el MoCA aumentaron significativamente en comparación con los de antes del tratamiento y los del grupo control después del tratamiento. Por tanto, concluyeron que Ginkgo puede mejorar la capacidad cognitiva en este tipo de pacientes.

3.2.2. Ensayos clínicos en pacientes con diagnóstico de demencia

En un ensayo realizado por Napryeyenko O et al. (30), se incluyeron 400 pacientes de 50 años o más con **EA o demencia vascular**. No se diferenció la población según el tipo de demencia; esto se debe a que los autores afirman que la EA y la demencia vascular tienen varias características en común. Había dos grupos aleatorizados de tratamiento: EGb 761 240 mg/día y placebo. El tratamiento duró 22 semanas. Se realizó una evaluación inicial, otra a las 12 semanas y la última a las 22 semanas. La medida de eficacia principal fue el SKT. Como medidas secundarias se utilizaron diversas pruebas, entre ellas el NPI de 12 ítems para evaluar la frecuencia y gravedad de los SNP. Hubo una mejora media de -3,2 puntos en el SKT en el grupo tratado con EGb 761 y un deterioro medio de +1,3 puntos en el grupo placebo. EGb 761 también mostró mejoras significativas en el resto de medidas. El estudio concluyó que EGb 761 es eficaz en el tratamiento de los síntomas cognitivos y no cognitivos de la demencia.

En el ensayo realizado por Schneider LS et al. (31), se determinó la eficacia clínica del extracto EGb 761 en pacientes con **demencia tipo Alzheimer leve a moderada**. Se incluyeron pacientes ancianos que cumplieran los siguientes criterios: demencia tipo Alzheimer diagnosticada según DSM-IV, probable EA según NINCDS-ADRDA y una puntuación MMSE entre 10 y 24, entre otros criterios. Se aleatorizaron un total de 513 pacientes para recibir uno de los tres tratamientos: placebo (n = 174), 120 mg/día EGb 761

(n = 169) o 240 mg/día EGb 761 (n = 170) durante un periodo de 26 semanas. Se utilizaron medidas de resultado más comúnmente empleadas en Estados Unidos, como por ejemplo MMSE, ADAS-cog y GERRI (Geriatric Evaluation by Relative's Rating Instrument). El ensayo no demostró una diferencia entre Ginkgo y placebo. Además, se obtuvo un resultado inesperado respecto al resto de ensayos, puesto que el grupo placebo no empeoró notablemente. Puede que la falta de deterioro en el grupo placebo disminuyera la probabilidad de detectar el efecto del tratamiento con Ginkgo. Es por ello que el estudio sigue sin ser concluyente respecto a la eficacia de Ginkgo.

El ensayo realizado por Le Bars PL et al. (19) aporta una visión diferente, puesto que estudia el efecto de EGb 761 en la **EA según la gravedad**. Se escogieron pacientes de 45 años o más que tenían un diagnóstico de EA no complicada, según los criterios ICD-10 (International Classification of Diseases) y DSM-III-R. La población de estudio se dividió en dos categorías: MMSE > 23 (n=122) y MMSE < 24 (n=114), y se les asignó aleatoriamente un tratamiento: 120 mg/día de EGb 761 o placebo, durante 52 semanas. Se utilizaron las escalas ADAS-Cog para evaluar la cognición y GERRI (Geriatric Evaluation by Relative's Rating Instrument) para evaluar las actividades de la vida diaria y el comportamiento social. En el grupo 1 (MMSE > 23), el grupo placebo no mostró cambios significativos, mientras que el grupo EGb mejoró significativamente 1,7 puntos en ADAS-Cog y 0,09 puntos en GERRI. En el grupo 2 (MMSE < 24), el grupo placebo empeoró 4,1 puntos en ADAS-Cog y 0,18 puntos en GERRI, mientras que el grupo EGb mostró un 60% menos de deterioro en ADAS-Cog y no hubo cambios en GERRI. El subgrupo con deterioro más grave mostró un empeoramiento ligeramente más pronunciado en ambos grupos de tratamiento. En resumen, Ginkgo mejoró el rendimiento cognitivo y el funcionamiento social, especialmente en pacientes con demencia leve. Los autores explican que en demencias más severas que el efecto de Ginkgo debe considerarse más en términos de estabilización o ralentización del empeoramiento.

3.2.3. Eficacia comparada de Ginkgo frente a otros fármacos aprobados en el tratamiento de la demencia

Los ensayos clínicos mencionados hasta ahora comparaban la eficacia de Ginkgo frente a placebo. Sin embargo, hay un par de ensayos que lo comparan frente a IChE, un grupo de fármacos utilizados en el tratamiento de la EA.

Un ensayo realizado por Mazza M et al. (32) evaluó la eficacia del extracto EGb 761 en pacientes con **demencia tipo Alzheimer** en comparación con **donepezilo** y placebo. Los pacientes de 50 a 80 años que padecían demencia leve a moderada fueron asignados aleatoriamente a uno de los tres tratamientos: EGb 761 (160 mg/día), donepezilo (5 mg/día) o grupo placebo. El tratamiento duró 24 semanas. Se excluyeron los pacientes que presentaban demencia de otra etiología, enfermedades orgánicas graves (tumores, enfermedades infecciosas graves, epilepsia, etc.) o antecedentes de esquizofrenia o psicosis. Para confirmar el grado de severidad de la demencia, la puntuación en la prueba SKT debía estar entre 8 y 23. Se utilizó la prueba CGI para evaluar el cambio en el estado de los pacientes y la eficacia terapéutica de los tratamientos. Otra medida de referencia fue el MMSE; los sujetos que alcanzaron una puntuación de al menos 13 pero no más de 25 en el MMSE se incluyeron en el estudio. Finalmente se trataron 76 pacientes, de los cuales 60 completaron el ensayo. Las diferencias en el MMSE no fueron significativas pero sí lo fueron en la prueba SKT, comparables con la mejora obtenida con donepezilo: la puntuación media en el grupo placebo fue de +0,9 puntos, mientras que el grupo de Ginkgo y donepezilo fue de -3,3 puntos. En la prueba CGI los resultados también fueron significativos: en el grupo placebo la puntuación fue de +0,15 puntos, en comparación con -0,9 puntos del grupo de Ginkgo y donepezilo. Los autores del ensayo sugieren que no hay diferencias relevantes en la eficacia de EGb 761 y donepezilo en el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer leve-moderada, por lo que se puede justificar el uso de ambas sustancias.

Nasab NM et al. (33) realizaron un ensayo clínico bastante similar en el año 2012. El objetivo era evaluar la eficacia de Ginkgo en pacientes con **demencia tipo Alzheimer**, pero en este caso compararlo con **rivastigmina**. Se incluyeron un total de 51 pacientes de 50 a 75 años de edad que padecían demencia tipo Alzheimer leve a moderada, y se dividieron en dos grupos de tratamiento: EGb 761 120 mg/día (n=25) y rivastigmina 4,5 mg/día (n=26). En este ensayo, a diferencia del anterior, no hay grupo placebo. La duración fue también de 24 semanas. Las pruebas utilizadas fueron MMSE y SMT (Seven Minute Test). Este último test consiste en 4 pruebas que representan 4 áreas cognitivas típicamente afectadas en la EA: memoria, fluidez verbal, visuoespacial y visuoconstrucción, y orientación en el tiempo. Se observó una mejora estadísticamente significativa de las puntuaciones del MMSE en los pacientes tratados con rivastigmina (de 16,58 puntos de media iniciales a 17,53), mientras que en los grupos tratados con Ginkgo no hubo diferencias significativas (de 16,52 puntos de media iniciales a 16,76). Lo mismo ocurrió con la prueba SMT. La conclusión del estudio fue que la eficacia de Ginkgo en la demencia tipo Alzheimer no es tan buena como la rivastigmina. Por tanto, el estudio sugería que los IACHe deben usarse con preferencia al Ginkgo en pacientes con EA leve a moderada.

3.2.4. Ensayos clínicos en curso

Actualmente hay varios ensayos clínicos en curso que estudian el efecto de *Ginkgo biloba* en pacientes con deterioro cognitivo, aunque los resultados no han sido publicados aún. Un ensayo realizado en el hospital Dongzhimen, Pekín, se encuentra en este momento en fase 4. Se trata de un estudio intervencionista, multicéntrico, aleatorizado, paralelo, doble placebo y cuádruple ciego, de 52 semanas de duración que se lleva a cabo en 20 centros de China. La población del estudio incluye 350 pacientes con DCL amnésico. Los participantes fueron asignados a diferentes tratamientos, entre los cuales estaba EGb 761 (80 mg 2 veces al día) y otra planta medicinal china conocida como Qinggongshoutao (34).

Hay otro ensayo en fase 4 llevado a cabo por el hospital universitario Sestre Milosrdnice, en Croacia. Es un estudio intervencionista, aleatorizado, paralelo y triple ciego en el que participaron 90 sujetos con insuficiencia cerebrovascular y DCL, los cuales recibieron extracto estandarizado de Ginkgo (120 mg/día o 60 mg/día durante 6 meses) (35).

En otro ensayo se está estudiando si EGb 761 (Tanakan®) es eficaz para retrasar la progresión de quejas de memoria en EA. El estudio se encuentra en fase 4 y es intervencionista, aleatorizado, paralelo, doble ciego, de 2878 participantes y 5 años de duración (36).

También hay ensayos clínicos en fase 2, como el realizado por el Instituto Nacional de Neurociencia de Singapur. Hoy día se están reclutando pacientes, y el objetivo es determinar el perfil de eficacia y seguridad de EGb 761 (Tebonin Forte®) como fármaco clínico prescrito para pacientes con DCL y enfermedad cardiovascular. El enmascaramiento es simple ciego, el número de pacientes estimado es 134 y la duración es de 52 semanas (37).

Por otro lado, hay ensayos clínicos en curso con pacientes que padecen EA. En uno de los ensayos, dirigido por Wu T (38), los pacientes están recibiendo tres tratamientos diferentes: Ginkgo, donepezilo y la combinación de Ginkgo y donepezilo. Uno de los tratamientos está en fase 2 y otro en fase 3. El estudio es intervencionista, simple ciego, de 12 semanas de duración y cuenta con 240 participantes.

Otro ensayo está estudiando, entre otras cosas, si la adición de extracto de Ginkgo mejora los efectos del donepezilo en pacientes con EA. El estudio es intervencionista, paralelo, aleatorizado, doble ciego, con 40 participantes, de 1 año de duración y se encuentra en fase 4 (39).

4. DISCUSIÓN

La mayoría de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión han demostrado efectos beneficiosos de Ginkgo en pacientes con deterioro cognitivo. De los 13 ensayos que se han incluido en la revisión sistemática, 8 han obtenido resultados favorables frente a 5 que concluyen que Ginkgo no es eficaz.

Casi todos los ensayos son intervencionistas, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y con dos grupos paralelos. Hay un ensayo diferente puesto que es no intervencionista (5). En todos los ensayos excepto en uno se utiliza el extracto estandarizado EGb 761. Esto permite que los ensayos sean comparables entre sí. La excepción es el ensayo de Bäurle P et al. (1), en el que se utiliza un extracto desarrollado por los mismos autores. Respecto a la posología, en gran parte de los ensayos se utiliza una dosis de 240 mg/día, repartida en una o dos tomas al día, tal y como indica la EMA. En 6 de los ensayos se utilizó una dosis menor de EGb 761 (160 o 120 mg/día), aunque parece que la diferencia de dosis no influye en la eficacia, puesto que también hubo resultados significativos en dichos ensayos. Según la EMA el tratamiento con el extracto de Ginkgo debe durar como mínimo 8 semanas. Dicha condición se ha cumplido en todos los ensayos clínicos excepto en el de Bäurle P et al. (1), en el que se utilizó otro extracto de Ginkgo y la duración fue de 6 semanas. La mayoría de ensayos tienen una duración de 24 semanas, aunque para observar los cambios que tienen lugar en pacientes con deterioro cognitivo tal vez se necesite más tiempo de estudio, puesto que la neurodegeneración es un proceso lento que puede durar varios años.

El número de pacientes no es constante en los ensayos clínicos escogidos. Hay algunos ensayos con menos de 100 pacientes. En estos ensayos se han obtenido mejoras en el grupo tratado con Ginkgo, al igual que en otros ensayos de mayor número de participantes. Esto indica que un pequeño tamaño de muestra no implica necesariamente baja calidad o resultados menos confiables. Hay dos ensayos clínicos (24-26) que se han realizado a mayor escala, incluyendo mayor número de pacientes (en torno a 3000 pacientes) y durante mayor tiempo (5-6 años). En ninguno de los dos ensayos se obtuvieron mejoras significativas tras el tratamiento con Ginkgo. Cabe destacar que en uno de los ensayos (24,25) el número de eventos de demencia fue menor de lo esperado, debido a un reclutamiento excesivo de voluntarios sanos. En el otro ensayo (26) no se diferenciaron los pacientes con cognición normal de los que padecían DCL, ya que los resultados se presentaron conjuntamente. Por otro lado, el ensayo realizado por Schneider LS et al. (31) no demostró una diferencia entre Ginkgo y placebo puesto que el grupo placebo no empeoró

notablemente, debido a la posible falta de deterioro en el grupo placebo. Por tanto, podemos considerar que reclutar demasiados pacientes sanos puede provocar una falta de poder estadístico para detectar los efectos de Ginkgo.

En cuanto al tipo de pacientes (con o sin diagnóstico de demencia), ha habido tanto resultados favorables como desfavorables en ambos grupos, por lo que los efectos de Ginkgo no parecen estar limitados por el tipo de deterioro cognitivo. Es cierto que en ninguno de los ensayos se han incluido pacientes con deterioro cognitivo grave, salvo en el ensayo de Bars PL et al. (19), en el que se estudió el efecto de EGb 761 en la EA según la gravedad y se concluyó que los efectos de Ginkgo en demencias más avanzadas eran menos pronunciados. En otro ensayo (4) se menciona que las etapas relativamente leves de deterioro cognitivo proporcionan beneficios terapéuticos más claros de cualquier efecto de Ginkgo.

Para evaluar la eficacia de Ginkgo se han utilizado una gran variedad de pruebas psicométricas. A pesar de que todas ellas son bien conocidas, esto puede hacer que los ensayos clínicos sean no del todo comparables, teniendo en cuenta que algunas pruebas se centran más en unas determinadas funciones cognitivas. En el ensayo de Rai GS et al. (21) se alega que la prueba MMSE no es capaz de detectar pequeños cambios en pacientes con grados leves a moderados de deterioro cognitivo, y en la mayoría de los ensayos donde se utilizó esta prueba no se observaron cambios significativos. Por tanto, las pruebas utilizadas podrían influir en los resultados obtenidos.

Uno de los aspectos más interesantes es conocer la eficacia de Ginkgo frente a otros fármacos aprobados en el tratamiento de la demencia. Algunos de los tratamientos utilizados en la demencia proporcionan un beneficio sintomático pero no mejoran la progresión de la enfermedad, por lo que es de interés saber si el tratamiento con Ginkgo aporta alguna ventaja. En uno de los ensayos (32) se observó que la eficacia de Ginkgo es similar a la del donepezilo, mientras que en otro ensayo (33) se comparó con la rivastigmina y se concluyó que la eficacia no era tan buena. Cabe destacar que estos dos ensayos son de hace varios años. En el año 2015 se publicó un metaanálisis en el que se estudiaban los efectos del tratamiento farmacológico sobre la cognición en la EA y el DCL (40). Se realizaron búsquedas en diferentes bases de datos hasta el año 2013. El estudio mostró que los IACHe, la memantina y el Ginkgo tienen efectos pequeños pero significativos sobre la cognición en pacientes con EA, aunque no se encontró ningún ensayo de efectividad que comparase los diferentes tratamientos farmacológicos. Se realizó otro metanálisis (41) recogiendo datos de bases electrónicas hasta el año 2017, con el fin de evaluar los

beneficios terapéuticos y la tolerabilidad de EGb 761, tres IChE y memantina en pacientes con EA leve a moderada. EGb 761 y memantina no mostraron beneficios terapéuticos, mientras que los IChE fueron significativamente mejores que el placebo. En un estudio observacional (42) se comparó la seguridad y eficacia de EGb 761 y donepezilo en pacientes con EA; los resultados indican que los efectos sobre la cognición fueron similares y que incluso EGb 761 fue más seguro.

En ensayos más recientes se está valorando la combinación de Ginkgo con IChE. Dos de ellos están en curso (38,39) y hay un estudio retrospectivo (43) publicado en marzo de 2022. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de EGb 761 solo y en combinación con IChE en un entorno de la vida real. Se llevó a cabo un análisis retrospectivo en una muestra de personas que padecían demencia vascular y que ya estaban en tratamiento. Después de 12 meses de tratamiento, EGb 761 solo o combinado con IChE mostró beneficios cognitivos y conductuales. Así pues, este estudio proporciona evidencia adicional del mundo real para el uso combinado de EGb 761 y medicamentos contra la demencia en pacientes con demencia vascular. Esta combinación podría ser de interés en futuros ensayos clínicos.

Por último, casi todos los trabajos incluidos en la revisión fueron publicados hace varios años, aunque actualmente hay ensayos clínicos en curso. Algunos de ellos tienen características similares a los ensayos incluidos en la revisión sistemática y en principio no parece que destaquen por su potencialidad respecto a otros ensayos ya publicados. No obstante, uno de los ensayos clínicos en curso (36) cuenta con 2878 participantes y es de 5 años de duración; el gran número de participantes y el mayor tiempo de estudio podría ser conveniente para observar los efectos de Ginkgo. Por otro lado, el ensayo dirigido por Wu T (38) también puede aportar una nueva perspectiva en el tratamiento con Ginkgo, puesto que estudia el uso combinado de Ginkgo con donepezilo. En otro ensayo (39) se está estudiando si la adición de extracto de Ginkgo mejora los efectos del donepezilo en pacientes con EA.

5. CONCLUSIONES

A pesar de que algunos ensayos clínicos no han mostrado evidencia, la mayoría han demostrado que el uso de Ginkgo puede ser útil en pacientes con deterioro cognitivo. Algunos de los tratamientos farmacológicos disponibles para tratar la demencia, en especial los IChE, tienen importantes efectos adversos y no son capaces de retrasar la degeneración neuronal, puesto que el beneficio que proporcionan es sólo sintomático.

Futuros estudios con Ginkgo deberían investigar si el uso combinado de Ginkgo con IACHÉ puede mejorar el pronóstico de la enfermedad en pacientes con demencia y si proporciona mayor seguridad de tratamiento, ya que en la mayoría de ensayos incluidos en la revisión se menciona que Ginkgo es bastante tolerable y seguro. Por otro lado, la mayoría de ensayos no tenían una duración mayor a un año, por lo que sería de interés alargar el tiempo de estudio en los futuros ensayos clínicos y así observar los cambios que ocurren a largo plazo. Actualmente los pacientes con DCL no siguen un tratamiento farmacológico específico. De hecho, medicamentos como los IACHÉ no están recomendados. Se ha visto que la realización de ejercicios de memoria y mantener buenos hábitos de vida resulta beneficioso, pero no existe un tratamiento que asegure retrasar el deterioro cognitivo. Ante esta situación, sería de interés recomendar el uso de Ginkgo en este tipo de pacientes, porque aunque en algunos casos no sea eficaz, en otros pacientes sí podría tener un efecto significativo y evitar su progresión a estadios más graves como la demencia. Es también importante realizar un diagnóstico precoz en este tipo de pacientes. En definitiva, Ginkgo podría ser una opción terapéutica de interés en pacientes con DCL y como terapia adyuvante en pacientes con demencia.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Bäurle P, Suter A, Wormstall H. Safety and effectiveness of a traditional ginkgo fresh plant extract - results from a clinical trial. *Forsch Komplementmed*. 2009 Jun;16(3):156-61. doi: 10.1159/000213167.
2. Universidad del País Vasco (UPV/EHU) [Internet]. País Vasco; 2001 [consulta, 21/5/2022]. Ginkgo biloba: morfología y ecología. Disponible en: <https://www.ehu.eus/documents/1686888/3913390/6.+Ginkgo+biloba.pdf>
3. Vanaclocha B, Cañigüeral S. Fitoterapia, Vademécum de Prescripción. 5ª ed. Barcelona: Elsevier; 2019.
4. van Dongen M, van Rossum E, Kessels A, Sielhorst H, Knipschild P. Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: a randomized clinical trial. *J Clin Epidemiol*. 2003 Apr;56(4):367-76. doi: 10.1016/s0895-4356(03)00003-9.
5. Băjenaru O, Prada G, Antochi F, Jianu C, Tudose C, Cuciureanu A, et al. Effectiveness and Safety Profile of Ginkgo biloba Standardized Extract (EGb761®) in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2021;20(4):378-384. doi: 10.2174/1871527320666210208125524.

6. CIMA: Centro de información de medicamentos [Internet]. España [consulta, 21/5/2022]. Búsqueda de medicamentos para Ginkgo. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
7. Mayo Clinic [Internet]. Minnesota; 2020 [consulta, 21/5/2022]. Deterioro cognitivo leve. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/mild-cognitive-impairment>
8. Sanitas [Internet]. Madrid [consulta, 21/5/2022]. Diferencias entre demencia y deterioro cognitivo leve. Disponible en: <https://www.sanitas.es/sanitas/biblioteca-de-salud>
9. Mayo Clinic [Internet]. Minnesota; 2021 [consulta, 21/5/2022]. Demencia. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/dementia>
10. MedlinePlus [Internet]. Estados Unidos; 2021 [consulta, 21/5/2022]. Demencia. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/dementia.html>
11. Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. Suiza; 2020 [consulta, 21/5/2022]. Demencia. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/dementia>
12. UptoDate [Internet]. Massachusetts; 2022 [consulta, 21/5/2022]. Mild cognitive impairment: Prognosis and treatment. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/mild-cognitive-impairment>
13. UptoDate [Internet]. Massachusetts; 2022 [consulta, 21/5/2022]. Treatment of Alzheimer disease. Disponible en: <https://www.uptodate.com/treatment-of-alzheimer>
14. UptoDate [Internet]. Massachusetts; 2022 [consulta, 21/5/2022]. Treatment of vascular cognitive impairment and dementia. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-vascular-cognitive-impairment>
15. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009, Issue 1. Art. No.: CD003120. doi: 10.1002/14651858.CD003120.pub3.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
17. Custodio N, Becerra Becerra Y, Alva Diaz C, Montesinos R, Lira D, Herrera Pérez E, et al. Validación y precisión de la escala de deterioro global (GDS) para establecer severidad de demencia en una población de Lima. CES Medicina. 2017; 31(1):14-26. doi: 10.21615/cesmedicina.31.1.2.

18. Comunicación y Demencias [Internet]. España [consulta, 21/5/2022]. ADAS-Cog Test: uso y puntuación. Disponible en: <https://comunicacionydemencias.com/adascog>
19. Le Bars PL, Velasco FM, Ferguson JM, Dessain EC, Kieser M, Hoerr R. Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract EGb 761 in Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology*. 2002;45(1):19-26. doi: 10.1159/000048668.
20. Stimulus [Internet]. Jaén; 2019 [consulta, 21/5/2022]. Mini Mental de Folstein (MMSE). Disponible en: <https://stimuluspro.com/blog/mini-mental-de-folstein-mmse/>
21. Rai GS, Shovlin C, Wesnes KA. A double-blind, placebo controlled study of Ginkgo biloba extract ('tanakan') in elderly outpatients with mild to moderate memory impairment. *Curr Med Res Opin*. 1991;12(6):350-5. doi: 10.1185/03007999109111504.
22. Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, et al. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004 Feb;19(2):136-43. doi: 10.1002/gps.1042.
23. Vera Villarroel P, Silva J, Celis Atenas K, Pavez P. Evaluación del cuestionario SF-12: verificación de la utilidad de la escala salud mental. *Rev. méd. Chile*. 2014; vol.142 no.10. doi: 10.4067/S0034-98872014001000007.
24. Andrieu S, Ousset PJ, Coley N, Ouzid M, Mathiex-Fortunet H, Vellas B. GuidAge study: a 5-year double blind, randomised trial of EGb 761 for the prevention of Alzheimer's disease in elderly subjects with memory complaints. *Curr Alzheimer Res*. 2008 Aug;5(4):406-15. doi: 10.2174/156720508785132271.
25. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, Berrut G, Dartigues JF, Dubois B, et al. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012 Oct;11(10):851-9. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70206-5.
26. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA, et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300(19):2253-62. doi: 10.1001/jama.2008.683.
27. Gavrilova SI, Preuss UW, Wong JW, Hoerr R, Kaschel R, Bachinskaya N, et al. Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGb 761 in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind,

- multi-center trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 Oct;29(10):1087-95. doi: 10.1002/gps.4103.
28. Zhang SJ, Xue ZY. Effect of Western medicine therapy assisted by Ginkgo biloba tablet on vascular cognitive impairment of none dementia. *Asian Pac J Trop Med*. 2012 Aug;5(8):661-4. doi: 10.1016/S1995-7645(12)60135-7.
29. Comunicación y Demencias [Internet]. España [consulta, 21/5/2022]. MoCA: Test de Evaluación Cognitiva Montreal. Disponible en: <https://comunicacionydemencias.com/test-moca-demencia/>
30. Napryeyenko O, Borzenko I. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(1):4-11. doi: 10.1055/s-0031-1296579.
31. Schneider LS, DeKosky ST, Farlow MR, Tariot PN, Hoerr R, Kieser M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of two doses of Ginkgo biloba extract in dementia of the Alzheimer's type. *Curr Alzheimer Res*. 2005 Dec;2(5):541-51. doi: 10.2174/156720505774932287.
32. Mazza M, Capuano A, Bria P, Mazza S. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. *Eur J Neurol*. 2006 Sep;13(9):981-5. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01409.x.
33. Nasab NM, Bahrammi MA, Nikpour MR, Rahim F, Naghibis SN. Efficacy of rivastigmine in comparison to ginkgo for treating Alzheimer's dementia. *J Pak Med Assoc*. 2012 Jul;62(7):677-80. PMID: 23866514.
34. ClinicalTrials [Internet]. Pekín; 2018 [consulta, 21/5/2022]. Efficacy and Safety of Qinggongshoutao Bolus in Amnestic Mild Cognitive Impairment. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02982603>
35. ClinicalTrials [Internet]. Croacia; 2015 [consulta, 21/5/2022]. Efficacy and Safety of Ginkgo Biloba Extract in Mild Cognitive Impairment and Cerebrovascular Insufficiency. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00446485>
36. ClinicalTrials [Internet]. Francia; 2019 [consulta, 21/5/2022]. A Study of EGb 761® (Tanakan®) in Dementia of Alzheimer Type Onset in Patients Suffering From Memory Complaints. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00276510>

37. ClinicalTrials [Internet]. Singapur; 2021 [consulta, 21/5/2022]. EGb 761 in the Syndrome of MCI With Concomitant CVD. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04525144>
38. ClinicalTrials [Internet]. China; 2019 [consulta, 21/5/2022]. Clinical Efficacy of Ginkgo Biloba Extract in the Treatment of Alzheimer's Disease. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03090516>
39. ClinicalTrials [Internet]. Estados Unidos; 2014 [consulta, 21/5/2022]. Treatment for Early Memory Loss. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0004217>
40. Ströhle A, Schmidt DK, Schultz F, Fricke N, Staden T, Hellweg R, et al. Drug and Exercise Treatment of Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effects on Cognition in Randomized Controlled Trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015 Dec;23(12):1234-1249. doi: 10.1016/j.jagp.2015.07.007.
41. Thancharoen O, Limwattananon C, Waleekhachonloet O, Rattanachotphanit T, Limwattananon P, Limpawattana P. Ginkgo biloba Extract (EGb761), Cholinesterase Inhibitors, and Memantine for the Treatment of Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Network Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 May;36(5):435-452. doi: 10.1007/s40266-019-00648-x.
42. Rapp M, Burkart M, Kohlmann T, Bohlken J. Similar treatment outcomes with Ginkgo biloba extract EGb 761 and donepezil in Alzheimer's dementia in very old age: A retrospective observational study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2018 Mar;56(3):130-133. doi: 10.5414/CP203103.
43. García Alberca JM, Mendoza S, Gris E. Benefits of Treatment with Ginkgo Biloba Extract EGb 761 Alone or Combined with Acetylcholinesterase Inhibitors in Vascular Dementia. *Clin Drug Investig*. 2022 Mar 28. doi: 10.1007/s40261-022-01136-8.