

Tratamiento con extracto de Ginkgo biloba (EGb761[®]) en adultos mayores con deterioro cognitivo: un estudio observacional

Sergio López-Anguita, Carlos Cátedra, Sofía Portela, Laura Amaya, Miguel Mas, Javier Olazarán

Introducción. El extracto de Ginkgo biloba (EGb761[®]) es un compuesto de origen natural que actúa sobre varias de las vías fisiopatológicas implicadas en el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento.

Objetivo. Evaluar la seguridad y la efectividad del EGb761[®] en adultos mayores con deterioro cognitivo.

Pacientes y métodos. Se recogieron de forma prospectiva datos clínicos de pacientes tratados con EGb761[®] (240 mg/día) y que, además, cumplían los siguientes criterios: edad mayor de 65 años, test minimental de Folstein de 10-26 y diagnóstico de alteración cognitiva leve o de demencia debida a Alzheimer. Se realizó una evaluación neuropsicológica independiente al inicio y tras tres meses de tratamiento.

Resultados. Se estudió a 32 pacientes (edad media: 79 años; 56%, mujeres); tres pacientes (9%) abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos y tres pacientes no cumplieron el tratamiento. Los pacientes se mantuvieron estables desde el punto de vista cognitivo y funcional, y se observó una ligera mejoría en los síntomas neuropsiquiátricos (ansiedad y apatía) y en el estrés del cuidador ($p < 0,05$; análisis por protocolo, $n = 26$). Estos resultados fueron confirmados en el subanálisis de los pacientes que tenían demencia ($n = 14$).

Conclusiones. El tratamiento con EGb761[®] fue seguro y bien tolerado. Se observó una estabilización cognitiva y funcional y una mejoría en la apatía y en la ansiedad. Estos resultados apoyan el uso del EGb761[®] en ancianos con alteración cognitiva leve o demencia debida a Alzheimer, especialmente si existe contraindicación o intolerancia a los fármacos anticolinérgicos, o en presencia de apatía o ansiedad.

Palabras clave. Deterioro cognitivo. EGb761[®]. Enfermedad de Alzheimer. Envejecimiento. Ginkgo biloba. Síntomas neuropsiquiátricos.

Servicio de Neurología; Hospital General Universitario Gregorio Marañón (S. López-Anguita, C. Cátedra, S. Portela, L. Amaya, M. Mas, J. Olazarán). Unidad de Trastornos de la Memoria; HM Hospitales. Madrid (J. Olazarán).

Correspondencia:

Dr. Javier Olazarán. Servicio de Neurología. HGU Gregorio Marañón. Dr. Esquerdo, 46. E-28007 Madrid.

E-mail:

javier@mariawolff.es

Reconocimiento:

Las evaluaciones neuropsicológicas independientes fueron realizadas por Isabel Cruz Orduña. Los autores agradecen el asesoramiento y el apoyo recibidos por Schwabe Farma Ibérica S.L.U.

© 2021 Psicogeriatría

Introducción

El deterioro cognitivo se ha convertido en uno de los motivos más frecuentes de consulta médica, especialmente en el adulto mayor [1]. La enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de deterioro cognitivo en la población; sin embargo, en los rangos de edad más avanzada, el Alzheimer es sólo un elemento más en el complejo escenario fisiopatológico y social [2,3]. A partir de los 90 años, el Alzheimer suele acompañarse de otros procesos patológicos, sobre todo enfermedad cerebrovascular o cuerpos de Lewy, que pueden ser determinantes en la aparición de los síntomas y en la progresión del deterioro cognitivo y funcional [4-6].

Aunque cada vez se conocen con más detalle los procesos biológicos asociados a la enfermedad de Alzheimer, no existen todavía tratamientos que reviertan la enfermedad. El repetido fracaso de los fármacos antiamiloides y la complejidad fisiopatológica del Alzheimer obligan a considerar otras dianas terapéuticas, especialmente mediante una aproxi-

mación combinada que actúe sobre las distintas vías implicadas [7]. Los fármacos disponibles –inhibidores de la colinesterasa (ICE) y memantina– no son eficaces en las fases previas a la demencia [3] y proporcionan tan sólo un alivio sintomático transitorio, no exento de efectos adversos, especialmente en los pacientes de edad muy avanzada o frágiles [8].

El extracto estandarizado de Ginkgo biloba (EGb761[®]) es un compuesto de origen natural aprobado en España en 2017 para el tratamiento del deterioro cognitivo asociado a la edad. El EGb761[®] contiene un 26-32% de flavonoides, un 6-8% de lactonas terpénicas y < 5 ppm de ácidos ginkgólicos, este último componente asociado a toxicidad. Múltiples estudios realizados en cultivos celulares, en modelos animales y en humanos demuestran que el EGb761[®] actúa sobre varias de las vías fisiopatológicas implicadas en el deterioro cognitivo del anciano, como la vía del amiloide [9], el estrés oxidativo [10] y la microcirculación [11].

En varios ensayos clínicos aleatorizados, el EGb761[®] produjo mejoría cognitiva y en los sínto-

mas neuropsiquiátricos, tanto en pacientes con alteración cognitiva leve [12,13] como en pacientes con demencia debida a Alzheimer o demencia mixta (Alzheimer más enfermedad cerebrovascular). En los pacientes con demencia, el EGb761[®] produce, además, beneficios en las actividades de la vida diaria y en la impresión clínica global [14,15].

El tratamiento con EGb761[®] generalmente se tolera muy bien, con una frecuencia de efectos adversos en los ensayos clínicos similar a la observada en los pacientes que recibieron placebo, aunque en estudios observacionales se ha comunicado una tendencia al sangrado en mayores de 65 años con otros factores de riesgo de hemorragia, que no resultó estadísticamente significativa [16]. En un ensayo clínico comparativo frente al donepecilo, la eficacia cognitiva de los dos fármacos fue similar, pero la tolerancia del Ginkgo biloba fue superior, tanto en los pacientes que sólo tomaron el EGb761[®] como en los que recibieron el donepecilo y el EGb761[®] en combinación [17].

El tratamiento con EGb761[®] podría convertirse en una alternativa para los pacientes que presentan contraindicación o no toleran los ICE. Además, el EGb761[®] podría estar especialmente indicado en el paciente muy mayor, en el que, como ya se ha indicado, suele prevalecer la patología combinada [4-6]. Sin embargo, este grupo de edad apenas está representado en los ensayos clínicos. Por último, se ha sugerido que el EGb761[®] podría reportar mayores beneficios cognitivos en los pacientes que presentan síntomas neuropsiquiátricos [18], pero una eficacia selectiva en ese tipo de pacientes no se ha demostrado.

El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad y la efectividad del tratamiento con EGb761[®] en adultos mayores con deterioro cognitivo (alteración cognitiva leve o demencia). Como objetivo secundario, se exploró la influencia de la edad, los factores de riesgo vascular, el grado de deterioro, los síntomas neuropsiquiátricos y el tratamiento concomitante con ICE en la respuesta al fármaco.

Pacientes y métodos

Diseño y criterios de inclusión

Se llevó a cabo un estudio observacional prospectivo en una consulta general de neurología. Se realizó una recogida de datos de los pacientes en los que se consideró indicado iniciar un tratamiento con EGb761[®] según el criterio de la ficha técnica y que además cumplían los siguientes criterios: a) pacien-

te mayor de 65 años; b) que acudía a la consulta acompañado de un cuidador; c) con test minimental de Folstein [19] entre 10 y 26); d) con diagnóstico de alteración cognitiva leve según criterios internacionales [20], de demencia debida a Alzheimer o de demencia mixta (Alzheimer más enfermedad cerebrovascular) [21]; e) que en caso de recibir tratamiento con ICE, memantina o psicofármacos, éstos debían permanecer en dosis estable en los tres meses previos al inicio del estudio, y f) sin que existieran actuaciones médicas o sociales prioritarias que pudieran influir en los síntomas cognitivos, afectivos o conductuales del paciente o en el bienestar del cuidador. Se solicitó consentimiento verbal para la realización de una valoración neuropsicológica inicial y tras tres meses de tratamiento, y para poder analizar los datos de forma anónima con vistas a su publicación.

Medidas de efectividad y seguridad

Siguiendo la práctica clínica habitual de nuestro centro, se realizó una visita médica inicial y una visita de seguimiento al cabo de tres meses para la verificación del cumplimiento, la eficacia y la seguridad del tratamiento. Además, se realizó una evaluación neuropsicológica formal antes de iniciar el tratamiento y otra al cabo de tres meses que incluyó la subescala cognitiva de la escala de valoración de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog) (rango de puntuación 0-70) [22], la escala de actividades de la vida diaria del Estudio Colaborativo de la Enfermedad de Alzheimer (ADCS-ADL) (rango de puntuación 0-78) [23] y el inventario neuropsiquiátrico (NPI), teniendo en cuenta tanto los síntomas neuropsiquiátricos (rango de puntuación para cada síntoma: 0-12; puntuación total: 0-144) como el estrés producido en el cuidador (rango de puntuación para cada síntoma: 0-5; puntuación total: 0-60) [24]. La evaluación neuropsicológica la realizó una neuropsicóloga que desconocía los objetivos y el diseño del estudio.

Análisis estadístico

Se utilizaron medidas de tendencia central y de frecuencia para presentar los resultados y pruebas analíticas no paramétricas (test de Wilcoxon) para comparar las posibles diferencias antes y después del tratamiento en todos los pacientes incluidos (análisis por intención de tratar), en los pacientes que cumplieron con el tratamiento (análisis por protocolo) y en los pacientes que tenían demencia. El análisis de los pacientes con demencia se llevó a

cabo para explorar el posible efecto del EGb761© en la enfermedad de Alzheimer.

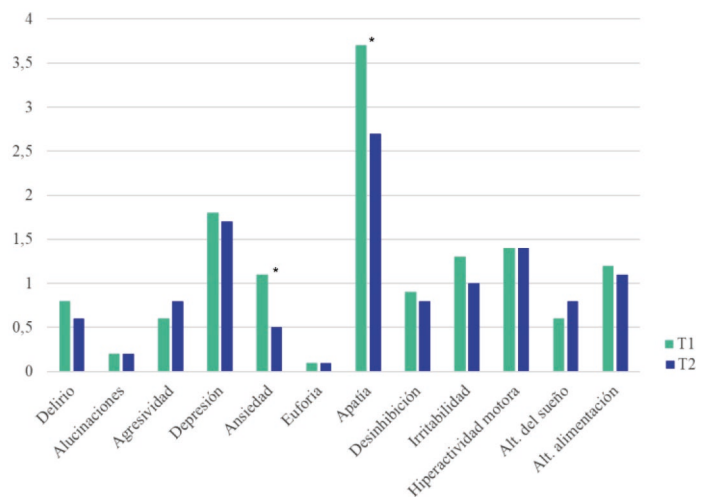
Se realizó, además, un análisis de regresión lineal en los pacientes que cumplieron el tratamiento para estudiar la influencia de la edad, el número de factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, tabaquismo, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular), la situación cognitiva inicial (ADAS-cog), los síntomas neuropsiquiátricos (NPI síntomas, puntuación total) y el tratamiento con ICE (sí o no) en el efecto del EGb761©. Como variable dependiente se utilizó la variación en la puntuación de cada una de las cuatro medidas de eficacia (ADAS-cog, ADCS-ADL, NPI síntomas, NPI estrés del cuidador) y se llevó a cabo un análisis paso a paso, con una $p < 0,05$ para permanecer y una $p > 0,1$ para salir del modelo [25]. Se escogió un criterio de significación estadística de $p < 0,05$. Dado que no existían hipótesis previas, no se realizaron ajustes para comparaciones múltiples [26]. Se utilizó el paquete estadístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, Chicago, IL), versión 22.0.

Resultados

Se estudió a 32 pacientes con una edad media –desviación estándar (DE)– de 79,2 (7,4) años; 18 pacientes (56,3%) eran mujeres. En cuanto al grado de deterioro, 15 pacientes (46,9%) tenían alteración cognitiva leve y 17 (53,1%) tenían demencia (Tabla I). El promedio (DE) de factores de riesgo vascular fue 1,6 (1), y el número medio (DE) de fármacos en uso fue 4,4 (2,6). En cuanto a los psicofármacos más utilizados, 13 pacientes (40,6%) recibían antidepresivos y 11 (34,4%) recibían ICE. Durante los tres meses de estudio no se realizaron modificaciones en el tratamiento con ICE, memantina u otros psicofármacos, y tampoco ocurrieron procesos médicos que pudieran interferir en los resultados.

El EGb761© mostró una tolerancia aceptable. En tres pacientes (9%) se suspendió el tratamiento debido a cefalea (un paciente), malestar general y diarrea (un paciente), y aturdimiento (un paciente). Los efectos adversos fueron de intensidad ligera o moderada, aparecieron siempre en el inicio del tratamiento y revirtieron por completo uno o dos días después de la retirada del fármaco. No se registraron acontecimientos adversos graves. Tres pacientes que toleraron el tratamiento no cumplieron con la dosis prescrita: un paciente tuvo un cumplimiento irregular por olvidos y dos pacientes tomaron la mitad de la dosis (120 mg/día).

Figura. Efecto del tratamiento con EGb761© en los síntomas neuropsiquiátricos. T1: antes del tratamiento; T2: tras tres meses de tratamiento. * $p < 0,05$.



En el análisis por intención de tratar, el promedio (DE; rango) de la variación en las medidas de efectividad fue de 0,4 (2,7; -5 a 6,2) para la ADAS-cog, -0,7 (3; -10 a 9) para la ADCS-ADL, -1,4 (4,1; -12 a 8) para el NPI síntomas y -1,1 (3; -11 a 4) para el NPI estrés del cuidador. Los resultados en las submuestras predefinidas se presentan en la tabla II. Como puede apreciarse, el rendimiento cognitivo y el desempeño en las actividades de la vida diaria se mantuvieron estables, y se observó una tendencia a la mejoría en los síntomas neuropsiquiátricos y en el estrés del cuidador, que alcanzó la significación estadística en los pacientes que tomaron el tratamiento (análisis por protocolo).

El análisis del efecto del EGb761© en los distintos síntomas neuropsiquiátricos mostró un efecto selectivo sobre la apatía y la ansiedad (Figura). La puntuación media (DE) en ansiedad bajó de 1,1 (1,9) a 0,5 (1,1), y la puntuación en apatía bajó de 3,7 (3,6) a 2,7 (2,9) ($p < 0,05$). Este efecto selectivo se observó también en la submuestra de pacientes con demencia, en los que la puntuación en ansiedad bajó de 1,5 (2) a 0,6 (1) y la puntuación en apatía bajó de 5,5 (3,4) a 3,6 (3) ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias significativas en el estrés del cuidador derivado de cada uno de los síntomas neuropsiquiátricos (no se muestran esos datos).

En el análisis multivariable, la mejoría en los síntomas neuropsiquiátricos se correlacionó con la intensidad inicial de los síntomas ($\beta_{est} -0,42$; R^2 corregida, 0,144; $p < 0,05$) y la mejoría en el estrés del

Tabla I. Características demográficas y médicas de la muestra completa y de los pacientes con demencia.

	Todos los pacientes (n = 32)	Pacientes con demencia (n = 17)
Edad	79,2 (7,4)	80,7 (6,8)
Sexo (% mujeres)	56,3	52,9
Escolarización (%)		
Primaria incompleta	43,4	41,2
Primaria completa	33,3	29,4
Estudios intermedios	6,7	5,9
Estudios universitarios	16,7	23,5
Factores de riesgo vascular ^a (n)	1,6 (1)	1,9 (1)
Fármacos (n)	4,4 (2,6)	4,8 (3)
ICE (%)	34,4	52,9
Rendimiento cognitivo (MMSE)	18,7 (4,8)	16 (4,7)

Los valores representan el promedio (desviación estándar), salvo que se indique %. ICE: inhibidor de la colinesterasa; MMSE: test minimal de Folstein; n: número. ^a Hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, cardiopatía isquémica o tabaquismo.

cuidador se correlacionó con un mayor estrés inicial ($\beta_{\text{est}} -0,51$; R^2 corregida, 0,233; $p < 0,01$). La mejoría en la ansiedad también se correlacionó con mayor ansiedad antes del tratamiento ($\beta_{\text{est}} -0,86$; R^2 corregida, 0,734; $p < 0,0005$), mientras que la mejoría en la apatía se correlacionó con mayor apatía antes del tratamiento, edad más avanzada, tratamiento con ICE y mejor rendimiento cognitivo (Tabla III). No se encontraron variables predictivas de la evolución cognitiva o funcional (no se muestran esos resultados).

Discusión

Se evaluó la eficacia y la seguridad del EGb761[®] en adultos mayores con deterioro cognitivo en condiciones de práctica clínica habitual y se exploraron los posibles moduladores de la respuesta cognitiva, funcional, afectiva y conductual. Se observó una estabilización cognitiva y funcional, junto con una mejoría selectiva en los síntomas de ansiedad y de apatía, tanto en el total de la muestra como en los pacientes que tenían demencia, tras tres meses de tratamiento.

Los resultados de nuestro estudio difieren parcialmente de los observados en estudios previos, probablemente debido a las diferencias en el tipo de pacientes, en las medidas de eficacia y en la duración del tratamiento. Un estudio realizado en pacientes con alteración cognitiva leve mostró mejoría cognitiva tras tres meses de tratamiento, pero se incluyeron sujetos más jóvenes (45-65 años) y se utilizaron test exigentes de concentración y memoria como medidas de eficacia [12]. En otro estudio realizado en alteración cognitiva leve (edad media de 64 años) se obtuvo una mejoría de siete puntos en el NPI, que contrasta con la mejoría de sólo dos puntos observada en nuestro estudio, pero sólo se incluyeron pacientes que partían de una puntuación ≥ 4 en depresión, ansiedad, apatía, agitación o irritabilidad (según el NPI), y se midió el efecto al cabo de seis meses de tratamiento. Se observó, además, una mejoría significativa en la ansiedad –congruente con nuestros resultados– y en una prueba exigente de atención y velocidad de procesamiento (test del trazo B) [13].

Los ensayos clínicos realizados con el EGb761[®] en pacientes con demencia han demostrado una mejoría cognitiva y funcional en pacientes con Alzheimer o demencia mixta, que ha sido confirmada en varios metaanálisis [14,15]. La discrepancia con los resultados observados en nuestro estudio (estabilización, pero no mejoría) podría deberse a la mayor duración de los estudios incluidos en los metaanálisis (seis meses) o a diferencias en las medidas de eficacia utilizadas. No obstante, en un estudio previo de sólo tres meses de duración realizado en pacientes con demencia debida a Alzheimer, se observó una mejoría cognitiva en un test de memoria y atención (*Syndrom Kurtztest*) en los pacientes que recibieron el EGb761[®] [27].

El análisis de los posibles predictores de respuesta arrojó resultados significativos en relación con los síntomas neuropsiquiátricos y el estrés del cuidador, fundamentalmente a expensas de una mayor respuesta en los pacientes o cuidadores que partían de una mayor intensidad de síntomas. En contra de lo que podría esperarse a la luz de los ensayos previos [18], la presencia de síntomas neuropsiquiátricos no se asoció a una mejor respuesta cognitiva o funcional en nuestros pacientes. El ensayo ucraniano, que incluyó al grupo de pacientes con mayor intensidad de síntomas neuropsiquiátricos hasta la fecha publicado (NPI medio de 21), coincide en ser el que mayores beneficios cognitivos y funcionales ha demostrado [28], pero nuestros pacientes, que partían de un nivel sintomático similar (NPI medio de 20), no mostraron mejoría cognitiva o funcional. De nuevo, la falta de mejoría

Tabla II. Resultados en las variables de eficacia clínica.

	Análisis por intención de tratar (n = 32)			Análisis por protocolo (n = 26)			Pacientes con demencia (n = 14)		
	T1	T2	p	T1	T2	p	T1	T2	p
Deterioro cognitivo (ADAS-cog)	19,2 (6,2)	19,7 (6,7)	0,388	19 (6,5)	19,6 (6,9)	0,247	21,1 (6,6)	21,7 (6,3)	0,467
Autonomía en las AVD (ADCS-ADL)	60,5 (13,6)	59,9 (14,6)	0,178	60,5 (12,8)	59,9 (13,7)	0,191	53,5 (13,3)	51,9 (14)	0,079
Síntomas neuropsiquiátricos (NPI)									
Síntomas	13,9 (13,9)	12,6 (13,1)	0,098	13,5 (15,1)	11,5 (13,9)	0,019	19,9 (17,5)	16,3 (16,7)	0,017
Estrés del cuidador	6,8 (6,4)	5,7 (5,5)	0,047	6,1 (6,1)	5 (5,3)	0,044	7,9 (6,5)	6 (5,5)	0,017

Se indica el valor medio (desviación estándar). ADAS-cog: subescala cognitiva de la escala de valoración de la enfermedad de Alzheimer; ADCS-ADL: escala de actividades de la vida diaria del Estudio Colaborativo de la Enfermedad de Alzheimer; AVD: actividades de la vida diaria; NPI: inventario neuropsiquiátrico; T1: antes del tratamiento; T2: después del tratamiento.

observada en nuestro estudio podría deberse a la menor duración del tratamiento.

El tratamiento con EGb761® fue seguro, con un porcentaje de abandono debido a efectos adversos del 9%. Esta tasa puede considerarse satisfactoria, teniendo en cuenta que se trataba de pacientes ancianos (edad media de 79 años) atendidos en condiciones de práctica clínica habitual, y es congruente con los resultados de los ensayos clínicos realizados con el EGb761®, en los que la frecuencia de efectos adversos fue similar a la del placebo [11-14]. Las cifras de tolerancia y seguridad del EGb761® colocan, por tanto, a este fármaco en una posición ventajosa frente a los ICE, que han mostrado una tasa de abandono por efectos adversos del 20-30 y del 14%, respectivamente, en los ensayos clínicos [8] y en la práctica clínica habitual [29].

Nuestro estudio tiene tres grandes limitaciones: el pequeño tamaño muestral, el corto período de tratamiento y la ausencia de un grupo de control. Además, no se realizó determinación de biomarcadores, que hubieran permitido examinar la respuesta en pacientes con enfermedad de Alzheimer confirmada. Estas limitaciones vinieron, en gran parte, determinadas por el ámbito de realización del estudio, la práctica clínica habitual que, en contrapartida, permitió una valoración más generalizable de la eficacia y la seguridad del EGb761 en los adultos mayores con deterioro cognitivo.

En un ensayo recientemente publicado en el que participó nuestro centro, se observó un empeora-

Tabla III. Modelo de regresión para la mejoría en la apatía.

	β_{est}	p	R ² corregida
Apatía (NPI-T1)	-0,52	0,002	0,335
Edad	-0,43	0,006	0,408
ICE	-0,41	0,013	0,483
ADAS-cog	0,31	0,045	0,555

Variables que no permanecieron en el modelo: número de factores de riesgo vascular. ADAS-cog: subescala cognitiva de la escala de valoración de la enfermedad de Alzheimer; β_{est} : coeficiente de regresión estandarizado; ICE: inhibidor de la colinesterasa; NPI-T1: inventario neuropsiquiátrico, puntuación antes del tratamiento.

miento de 1,2 puntos en la ADAS-cog y de 1 en la ADCS-ADL al cabo de dos meses en el grupo placebo [30]. Aplicando esta referencia, el EGb761® habría proporcionado un 50 y un 40% de beneficio, respectivamente, en el área cognitiva y en la funcional. Estos datos no permiten establecer conclusiones debido a las diferencias entre las muestras, pero justifican la realización de estudios clínicos con EGb761® de más larga duración.

Por otra parte, la mejoría selectiva observada en dos síntomas neuropsiquiátricos –apatía y ansiedad– que no guardan especial proximidad clínica es difícil de explicar como un efecto placebo y es congruente con una estimulación dopaminérgica

prefrontal propiciada por el EGb761[®] [31]. En un metaanálisis de los ensayos clínicos realizados en pacientes con síntomas neuropsiquiátricos, se encontraron mejorías significativas en todos los síntomas, con excepción de la alteración del pensamiento, las alucinaciones y la hipertimia. Los síntomas que más mejoraron fueron, por este orden, la depresión, la alteración del sueño, la apatía, la ansiedad y la irritabilidad [32].

En conclusión, el EGb761[®] fue seguro y generalmente se toleró bien en adultos mayores con alteración cognitiva leve, demencia debida a Alzheimer o demencia mixta. El tratamiento con EGb761[®] se asoció a una estabilización cognitiva y funcional y a una mejoría en la ansiedad y en la apatía. Estos resultados deben ser recibidos con cautela, debido al corto período de estudio y a la ausencia de grupo de control, pero justifican la realización de estudios clínicos de larga evolución con EGb761[®], especialmente en pacientes mayores que presentan intolerancia o contraindicación para la prescripción de ICE, o en los que asocian apatía o ansiedad.

Bibliografía

- Vega Alonso T, Miralles Espí M, Mangas Reina JM, Castrillejo Pérez D, Rivas Pérez AI, Gil Costa M, et al. Prevalencia de deterioro cognitivo en España. Estudio Gómez de Caso en redes centinelas sanitarias. *Neurología* 2018; 33: 491-8.
- Marín-Carmona JM, Formiga F. Demencia en las personas mayores: complejidad, envejecimiento y fragilidad. *Síndrome geriátrico. Rev Esp Geriatr Gerontol* 2020; 55: 63-4.
- Olivera Pueyo J, Pelegrín Valero C. Prevención y tratamiento del deterioro cognitivo leve. *Psicogeriatría* 2015; 5: 45-55.
- Saldaña-Díaz AI, Herrera-Tejedor J, Esteban-De Antonio E, Martín-Gómez MA, Simón-Campo P, Salgado-Cámara P, et al. Deterioro cognitivo en el paciente muy anciano: estudio retrospectivo en una consulta de neurología. *Rev Neurol* 2018; 67: 325-30.
- Corrada MM, Berlau DJ, Kawas CH. A population-based clinicopathological study in the oldest-old: the 90+ study. *Curr Alzheimer Res* 2012; 9: 709-17.
- James BD, Bennett DA, Boyle PA, Leurgans S, Schneider JA. Dementia from Alzheimer disease and mixed pathologies in the oldest old. *JAMA* 2012; 307: 1798-800.
- Forloni G, Balducci C. Alzheimer's disease, oligomers, and inflammation. *J Alzheimers Dis* 2018; 62: 1261-76.
- Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008; 148: 379-97.
- Bastianetto S, Ramassamy C, Doré S, Christen Y, Poirier J, Quirion R. The Ginkgo biloba extract (EGb 761) protects hippocampal neurons against cell death induced by beta-amyloid. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 1882-90.
- Eckert A, Keil U, Kressmann S, Schindowski K, Leutner S, Leutz S, et al. Effects of EGb 761 Ginkgo biloba extract on mitochondrial function and oxidative stress. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 (Suppl 1): S15-23.
- Huang SY, Jeng C, Kao SC, Yu JJ, Liu DZ. Improved haemorrhheological properties by Ginkgo biloba extract (Egb 761) in type 2 diabetes mellitus complicated with retinopathy. *Clin Nutr* 2004; 23: 615-21.
- Grass-Kapanke B, Busmane A, Lasmanis A, Hoerr R, Kaschel R. Effects of Ginkgo biloba special extract EGb 761 in very mild cognitive impairment (vMCI). *Neurosci Med* 2011; 2: 48-56.
- Gavrilova SI, Preuss UW, Wong JW, Hoerr R, Kaschel R, Bachinskaya N; GIMCIPlus Study Group. 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; 29: 1087-95.
- Gauthier S, Schlaefke S. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761[®] in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 2065-77.
- Hashiguchi M, Ohta Y, Shimizu M, Maruyama J, Mochizuki M. Meta-analysis of the efficacy and safety of Ginkgo biloba extract for the treatment of dementia. *J Pharm Health Care Sci* 2015; 1: 14.
- Chan AL, Leung HW, Wu JW, Chien TW. Risk of hemorrhage associated with co-prescriptions for Ginkgo biloba and antiplatelet or anticoagulant drugs. *J Altern Complement Med* 2011; 17: 513-7.
- Yancheva S, Ihl R, Nikolova G, Panayotov P, Schlaefke S, Hoerr R; GINDON Study Group. Ginkgo biloba extract EGb761[®], donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: a randomised, double-blind, exploratory trial. *Aging Ment Health* 2009; 13: 183-90.
- von Gunten A, Schlaefke S, Überla K. Efficacy of Ginkgo biloba extract EGb761[®] in dementia with behavioural and psychological symptoms: A systematic review. *World J Biol Psychiatry* 2016; 17: 622-33.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 18: 189-98.
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256: 240-6.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263-9.
- Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1356-64.
- Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11 (Suppl 2): S33-9.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-14.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. Applied regression analysis and other multivariable methods. 2 ed. Duxbury Press: Belmont, CA; 1988.
- Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1990; 1: 43-6.
- Maurer K, Ihl R, Dierks T, Frölich L. Clinical efficacy of Ginkgo biloba special extract EGb 761 in dementia of the Alzheimer type. *J Psychiatr Res* 1997; 31: 645-55.
- Napryeyenko O, Borzenko I; GINDEM-NP Study Group. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features. A randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2007; 57: 4-11.
- Olazarán J, Navarro E, Rojo JM. Persistence of cholinesterase inhibitor treatment in dementia: insights from a naturalistic study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2013; 3: 48-59.

30. Boada M, López OL, Olazarán J, Núñez L, Pfeffer M, Paricio M, et al. A randomized, controlled clinical trial of plasma exchange with albumin replacement for Alzheimer's disease: primary results of the AMBAR Study. *Alzheimers Dement* 2020; 16: 1412-25.
31. Kehr J, Yoshitake S, Jjiri S, Koch E, Nöldner M, Yoshitake T. Ginkgo biloba leaf extract (EGb 761©) and its specific acylated flavonol constituents increase dopamine and acetylcholine levels in the rat medial prefrontal cortex: possible implications for the cognitive enhancing properties of EGb 761©. *Int Psychogeriatr* 2012; 24 (Suppl 1): S25-34.
32. Savaskan E, Mueller H, Hoerr R, von Gunten A, Gauthier S. Treatment effects of Ginkgo biloba extract EGb 761© on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Psychogeriatr* 2018; 30: 285-93.

Treatment with Ginkgo biloba extract (EGb761©) in cognitively impaired elderly patients: an observational study

Introduction. The Ginkgo biloba extract (EGb761©) is a compound of natural origin that acts on several of the pathophysiological pathways involved in the cognitive deterioration associated with aging.

Objective. To evaluate the safety and effectiveness of EGb761© in elderly patients with cognitive impairment.

Patients and methods. Prospective clinical data were collected from patients treated with EGb761© (240 mg/d) and who also met the following criteria: age over 65 years, Mini-Mental State Examination 10-26, and diagnosis of mild cognitive impairment (MCI) or dementia due to Alzheimer's disease. An independent neuropsychological evaluation was performed at the beginning and after three months of treatment.

Results. A total of 32 patients were studied (mean age 79, 56% women); three patients (9%) abandoned the treatment due to adverse effects and three patients did not accomplish with the treatment. The patients remained stable from the cognitive and functional point of view and a slight improvement was observed in neuropsychiatric symptoms (anxiety and apathy) and in the caregiver distress ($p < 0.05$, analysis per protocol, $n = 26$). These results were confirmed in the subanalysis of patients who had dementia ($n = 14$).

Conclusions. The EGb761© was safe and usually well tolerated. Cognitive and functional stabilization and an improvement in apathy and anxiety were observed. These results support the use of EGb761© in elderly patients with MCI or dementia due to Alzheimer's disease, especially in case of intolerance or contraindication to anticholinesterase medications, or in the presence of neuropsychiatric symptoms.

Key words. Aging. Alzheimer's disease. Cognitive dysfunction. EGb761©. Ginkgo biloba. Neuropsychiatric symptoms.