



FIGURA 1. Hoja de ginkgo. Foto: Bernat Vanaclocha.

Potencial terapéutico del extracto de *Ginkgo biloba* (EGb) en pacientes con esquizofrenia

Beatriz González Rodríguez ^a
Bernat Vanaclocha ^b

^a GIR-QUESCAT, Departamento de
Química Inorgánica, Universidad de
Salamanca, España.

^b Master de Fitoterapia, IL3 –
Universidad de Barcelona

Dirección de contacto:

Beatriz González Rodríguez
Departamento de Química Inorgánica
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad de Salamanca.
Plaza de los Caídos s/n
37008, Salamanca

E-mail: bei@usal.es

Resumen

La esquizofrenia representa uno de los trastornos psiquiátricos más graves. Se trata de un trastorno mental psicótico caracterizado por alteraciones del pensamiento, del estado de ánimo y del comportamiento. Casi todos los antipsicóticos tienen efectos secundarios neurológicos o físicos, lo que frecuentemente conlleva el incumplimiento del tratamiento. Desde esta perspectiva es fácil justificar la conveniencia y relevancia social de buscar productos que ofrezcan una mejoría en la sintomatología de la enfermedad y reduzcan los efectos adversos y las interacciones en los pacientes. El extracto seco purificado de la hoja de *Ginkgo biloba* es capaz de mejorar los síntomas de la esquizofrenia crónica como un coadyuvante a la terapia con antipsicóticos, paliando los efectos adversos provocados por el uso prolongado de éstos.

Palabras clave

Antioxidantes, esquizofrenia crónica, disquinesia tardía, *Ginkgo biloba*.

Potencial terapéutico del extracto de *Ginkgo biloba* (EGb) en pacientes con esquizofrenia

Resumo

A esquizofrenia representa um dos transtornos psiquiátricos mais graves. É um transtorno mental psicótico caracterizado por alterações no pensamento, humor e comportamento. Quase todos os antipsicóticos têm efeitos secundários neurológicos ou físicos, o que muitas vezes leva ao abandono do tratamento. Nesta perspectiva, é fácil justificar a conveniência e a relevância social da procura de produtos que ofereçam uma melhoria na sintomatologia da doença e reduzam os efeitos adversos e as interações nos doentes. O extrato seco purificado da folha de *Ginkgo biloba* é capaz de melhorar os sintomas da esquizofrenia crónica como complemento da terapia antipsicótica, aliviando os efeitos adversos causados pela sua utilização prolongada.

Palavras-chave

Antioxidantes, esquizofrenia crónica, discinesia tardia, *Ginkgo biloba*.

Therapeutic potential of *Ginkgo biloba* extract (EGb) in patients with schizophrenia

Abstract

Schizophrenia is one of the most serious psychiatric disorders. It is a psychotic mental disorder characterized by alterations in thinking, mood and behavior. Almost all antipsychotic drugs have neurological or physical side effects, which often leads to noncompliance. From this perspective, it is justified the convenience and social relevance of searching products that offer an improvement in the symptomatology of the disease and reduce adverse effects and interactions in patients. The purified dry extract of *Ginkgo biloba* leaf is able to improve the symptoms of chronic schizophrenia when it is used as an adjuvant to antipsychotic therapy, alleviating the adverse effects caused by its prolonged use.

Key words

Antioxidants, chronic schizophrenia, tardive dyskinesia, *Ginkgo biloba*.

Introducción

El DSM IV-TR considera el trastorno mental como un síndrome o un patrón comportamental o psicológico de significación clínica, que aparece asociado a un malestar, riesgo significativamente aumentado de morir o de sufrir dolor, discapacidad o pérdida de libertad. Además, cualquiera que sea su causa, debe considerarse como la manifestación individual de una disfunción comportamental, psicológica o biológica. Ni el comportamiento desviado (definido como cualquier conducta que se aparte de la norma social, ya sea político, religioso, sexual o de cualquier otra índole), ni los conflictos entre el individuo y la sociedad son trastornos mentales, a no ser que la desviación o el conflicto sean síntomas de una disfunción ⁽¹⁾.

La esquizofrenia es un trastorno mental psicótico, de etiología desconocida, caracterizado por alteraciones del pensamiento (distorsión de la realidad, acompañada a veces de delirios y alucinaciones y de una fragmentación de las asociaciones), del estado de ánimo (ambivalencia y respuestas afectivas inadecuadas o constreñidas) y del comportamiento. Se caracteriza por síntomas positivos (síntomas no presentes en la experiencia normal, como delirios, alucinaciones y comportamiento desorganizado) y negativos (aplanamiento afectivo, alogia, abolición y anhedonia) ⁽¹⁾. Habitualmente se trata de un trastorno crónico y

su evolución pasa por una fase prodrómica, una segunda activa y una tercera residual, siendo la primera y la última formas atenuadas de los síntomas activos, como creencias extrañas y pensamiento mágico, así como carencias en el cuidado propio y en las relaciones interpersonales. La edad máxima de inicio varía entre los 15 y los 35 años (el 50% sucede antes de los 25), siendo raro el inicio antes de los 10 (esquizofrenia de inicio temprano) o después de los 45 (esquizofrenia de inicio tardío). La causa principal de muerte de los pacientes esquizofrénicos es el suicidio (10%) y más del 40% de los pacientes abusan de las drogas y del alcohol ⁽²⁾.

La esquizofrenia representa uno de los trastornos psiquiátricos más graves, cuya incidencia anual es 15/100.000 habitantes y su prevalencia (TABLA 2) es de 4,5/1.000 habitantes, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (1,4:1) y con una edad de inicio más precoz ⁽¹⁾. Aunque la heredabilidad de la esquizofrenia es alta (≈ 80%), los factores ambientales juegan un papel significativo en su desarrollo ⁽³⁾.

La esquizofrenia suele ser una enfermedad crónica y requiere tratamiento prolongado con medicación antipsicótica para disminuir el riesgo de recaídas. Si un paciente ha permanecido estable durante cerca de 1 año, se puede reducir poco a poco la medicación hasta la dosis mínima eficaz.

Agranulocitosis hemorrágica: Desaparición o disminución intensa de los granulocitos con conservación de los otros elementos de la sangre y, en el orden clínico, por un cuadro agudo y grave de sepsis intensa con lesiones ulcero-necróticas localizadas sobre todo en la mucosa bucofaríngea.

AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale): escala de movimientos involuntarios anormales.

Alogia: Empobrecimiento del pensamiento que se infiere de la observación del lenguaje y el comportamiento verbal, en el que se observan réplicas breves y completas a las preguntas formuladas, así como restricción de la cantidad del habla espontánea (pobreza del habla), y donde a veces el habla es adecuada cuantitativamente, pero incluye poca información por ser excesivamente concreta, demasiado abstracta, repetitiva o estereotipada (pobreza del contenido).

Anemia aplásica: Trastorno de la sangre poco común pero grave, consistente en que la médula ósea no produce suficientes células sanguíneas nuevas.

Anhedonia: Disminución total o parcial para disfrutar con aquellas situaciones o actividades con las que antes disfrutaba.

Anoxia: Disminución o ausencia de oxígeno en un tejido. Puede originar lesiones cerebrales de gran importancia.

BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro.

BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale): escala breve de evaluación psiquiátrica.

Discrasia sanguínea: Alteración permanente cualitativa o cuantitativamente anormal de la sangre, en particular de sus elementos formes (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) o de sus componentes.

Disquinesia tardía (DT): Trastorno que consiste en movimientos involuntarios. Con mucha frecuencia, los movimientos afectan la parte inferior de la cara.

DMS-IV TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, es el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association, APA) y contiene descripciones, síntomas y otros criterios para diagnosticar trastornos mentales.

Efectos extrapiramidales: Efectos secundarios de los medicamentos antipsicóticos, pueden causar movimiento y problemas de control muscular en todo su cuerpo.

Epidermólisis tóxica: Enfermedad cutánea grave caracterizada por la aparición de flictena y lesiones exfoliativas de la piel, por lo general provocado por la reacción a un medicamento, frecuentemente antibióticos o anticonvulsivantes.

Factor de activación plaquetaria: Mediador bioquímico, que actúa como activador de fosfolípidos y es un mediador en muchas funciones de los leucocitos, incluyendo agregación de plaquetas, degranulación, inflamación y anafilaxia.

Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF): Proteína que actúa como factor de crecimiento de la familia de las neurotrofinas asociadas al factor de crecimiento nervioso. Estas neurotrofinas se encuentran en el cerebro y el tejido periférico.

Hematoma subdural: Acumulación de sangre entre la duramadre que es la membrana que cubre el cerebro y la aracnoides, una de las capas de las meninges.

Hipoxia: Estado de deficiencia de dióxígeno en la sangre, células y tejidos del organismo, con compromiso de la función de los mismos.

Ictericia colestática: Coloración amarilla de la piel y/o mucosas, causada por la presencia de un obstáculo, mecánico o funcional, de las vías biliares, que impide o dificulta la llegada de la bilis al duodeno. Suele producir unas orinas oscuras, falta de coloración de las heces, prurito, etc.

Íleo paralítico: Afección por la cual los músculos de los intestinos no permiten que pase la comida, lo que resulta en la obstrucción del intestino. Su causa puede ser: cirugía, inflamación o ciertos medicamentos.

Isquemia: Detención o disminución de la circulación de sangre a través de las arterias de una determinada zona, que comporta un estado de sufrimiento celular por falta de oxígeno y materias nutritivas en la parte afectada.

Leucocitosis benigna: Aumento en el número de células de glóbulos blancos de la sangre (leucocitos). Se dice que hay leucocitosis cuando la cifra de glóbulos blancos es superior a 11.000/mm³.

Leucopenia: Disminución del número de leucocitos en la sangre, por debajo de 4.000/mm³.

Ortostatismo: Postura corporal que consiste en mantener el cuerpo erguido apoyado normalmente sobre los dos pies.

PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale): escala de síntomas positivos y negativos.

Priapismo: Erección continua y dolorosa del pene, sin apetito sexual.

Receptores 5-HT: Receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina).

RSESE (Rating Scale for Extrapyrimal Side Effects): escala de valoración de efectos secundarios extrapiramidales

SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms): escala de evaluación de síntomas negativos.

SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms): escala de evaluación de síntomas positivos.

Síndrome de Stevens-Jonson: Es una variante severa del eritema multiforme, consistente en una reacción de hipersensibilización que afecta la piel y las membranas mucosas. Adicionalmente, pueden quedar implicados algunos otros órganos.

Síndrome neuroléptico maligno: Reacción adversa al uso de antipsicóticos y otros medicamentos o a la retirada abrupta de drogas dopaminérgicas.

TESS (Treatment Emergent Symptom Scale): escala de síntomas emergentes de tratamiento.

Tinnitus: Fenómeno perceptivo que consiste en notar golpes o sonidos en el oído, que no proceden de ninguna fuente externa.

Trombopenia o trombocitopenia: Situación de disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de los niveles normales, es decir, con un recuento plaquetario inferior a 100.000/mm³.

TABLA 1. Glosario de términos empleados en el artículo.

Factores asociados a una peor evolución son: antecedentes familiares de esquizofrenia, sexo masculino, mal ajuste premórbido, baja capacidad intelectual, edad de comienzo precoz, comienzo insidioso, ausencia de desencadenantes, síntomas negativos marcados en el primer episodio y falta de conciencia de la enfermedad o el tratamiento ⁽²⁾.

Actualmente, los síntomas a los que se les atribuye mayor valor diagnóstico son los síntomas de Schneider: voces dialogantes y vivencias de influencia a nivel del pensamiento, sentimientos, voluntad y corporalidad, aunque no pueden considerarse como específicos ⁽³⁾.

La esquizofrenia es una enfermedad tratable y son tres las formas que, combinadas, dan el mejor manejo del enfermo. Existen diferentes opciones de tratamiento: los psicofármacos y la terapia electroconvulsiva, los tratamientos psicológicos y, finalmente, los tratamientos sociales. Los antipsicóticos atípicos, o de segunda generación como la clozapina, la risperidona y la olanzapina resultan eficaces para el tratamiento inicial y de mantenimiento de la esquizofrenia y los trastornos esquizoafectivos. Otros fármacos comunmente empleados son antipsicóticos típicos, o de primera generación: la clorpromazina (si la sedación es una de las metas del tratamiento), la trifluoperazina (si hay síntomas paranoides marcados) y la flufenazina (si el enfermo está letárgico y se requiere activación); el haloperidol debe usarse sólo en casos en los cuales los fármacos anteriores no dan respuesta o cuando no se pueden administrar por razones idiosincráticas, como alergias. Si el cumplimiento del enfermo es inadecuado o está muy paranoide (el enfermo sufre serios procesos de pensamiento ilógicos y sospecha y desconfianza generalizada, con tendencia a las ideas de persecución), es mejor administrarlas intramuscularmente. Si no hay respuesta a la medicación en dosis altas, se suele añadir la terapia electroconvulsiva, particularmente en el caso de enfermos agitados, con síndromes maniformes, severamente alucinados y catatónicos o enfermos con rasgos depresivos y en peligro de suicidio. Cuando el enfermo deja de responder a los neurolépticos ordinarios o tiene marcados efectos parkinsonianos, se administra uno de los neurolépticos atípicos tales como la clozapina o la risperidona. Hasta un 70% puede recuperarse ⁽⁴⁾.

Se habla de esquizofrenia resistente cuando, de forma continuada, durante al menos dos años, se manifiestan síntomas positivos que implican discapacidad que afecta a la autonomía personal, funcionamiento social o trastornos comportamentales en pacientes diagnosticados, a pesar de haberles proporcionado tratamiento a dosis adecuadas.

Población	Prevalencia
Población general	1-1,5%
Familiar en primer grado*	10-12%
Familiar en segundo grado	5-6%
Hijo de dos padres esquizofrénicos	40%
Gemelo dicigoto	12-15%
Gemelo monocigoto	45-50%

TABLA 2. Prevalencia de la esquizofrenia en poblaciones concretas. * La esquizofrenia no es un trastorno ligado al cromosoma X: el riesgo es independiente de cuál de los padres sufre el trastorno.

Una vez asegurada la resistencia al tratamiento pueden emplearse cuatro posibles estrategias ⁽¹⁾:

- Cambio de antipsicótico: preferentemente a clozapina.
- Combinación de fármacos con un perfil farmacodinámico complementario, como clozapina (que bloquea los sistemas de neurotransmisión clásicos) con amisulprida (antagonista selectivo del sistema dopaminérgico), evitándose todos aquellos que inhiben la actividad enzimática del citocromo P₄₅₀.
- Potenciación farmacológica: Añadir medicamentos sin actividad antipsicótica propia, pero que pueden "aumentar" la potencia del fármaco al que se adicionan: antidepresivos (en pacientes con predominio de sintomatología depresiva, obsesiva o patología dual), anticonvulsivantes como la carbamazepina o el ácido valproico (en pacientes con un alto componente de agresividad, impulsividad o agitación) o eutimizantes como sales de litio (mejoran los síntomas afectivos). Se debe tener en cuenta el riesgo de interacción y efectos secundarios que implica esta estrategia: delirium, encefalopatía o neurotoxicidad.
- Potenciación no farmacológica: la técnica más empleada es la electroconvulsoterapia. Es especialmente relevante su uso combinado con clozapina, debido a su capacidad para disminuir el umbral convulsivante.

Todos estos fármacos presentan graves reacciones adversas entre las que destacan discrasias sanguíneas, leucopenia, trombopenia, ictericia colestática, síndrome neuroléptico maligno, íleo paralítico, priapismo, alteraciones en el electrocardiograma y crisis convulsivas, en el caso de los antipsicóticos; insuficiencia hepática, pancreatitis y agranulocitosis hemorrágica, en el caso de carbamazepi-

na y valproato. Además, la carbamazepina puede causar anemia aplásica, síndrome de Stevens–Johnson y epidermolisis tóxica. Por su parte, el litio ocasiona problemas cognitivos, sedación, deterioro de la coordinación, molestias gastrointestinales, pérdida del cabello, leucocitosis benigna, hipotiroidismo, acné y edema ⁽⁵⁾, llegando a producir la muerte en caso de intoxicaciones graves ⁽¹⁾. Los antidepresivos provocan efectos secundarios a nivel del SNC y en el aparato digestivo (náuseas y vómitos son las más comunes), disfunciones sexuales y reducción de la tensión arterial, entre otros ⁽⁵⁾.

Además, todos ellos presentan numerosas interacciones medicamentosas. Así, los depresores del SNC, el alcohol y los antidepresivos tricíclicos, si se coadministran con antipsicóticos atípicos, pueden acentuar el riesgo de convulsiones, sedación y efectos cardíacos. La administración concomitante de benzodiazepinas y antipsicóticos atípicos se asocia a una mayor incidencia de ortostatismo, síncope y depresión respiratoria. El uso prolongado de antipsicóticos atípicos junto con medicamentos que inducen las isoenzimas del citocromo P₄₅₀ puede incrementar el aclaramiento de los mismos en un 50% o más. El litio, por su parte, presenta interacciones con los principales grupos terapéuticos: antipsicóticos, antidepresivos, antiepilépticos, AINES, diuréticos tiazídicos, ahorradores de potasio y osmóticos, xantina, inhibidores de la anhidrasa carbónica, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas del calcio, succinilcolina, pancurinio, metronidazol, metildopa, bicarbonato sódico, yoduro, propranolol, etc. ⁽²⁾.

En cuanto al embarazo y la lactancia, las evidencias clínicas señalan que el riesgo es bajo y asumible para fenotiazinas y haloperidol, pero, dada la insuficiente información, se desaconseja su uso. Estos fármacos pasan a la leche materna en cantidades muy variables y no existe ninguna evidencia respecto a que sean seguras para el feto, por lo que la lactancia se desaconseja ⁽¹⁾.

Desde esta perspectiva es fácil justificar la conveniencia y relevancia social de este estudio, con el objetivo de buscar preparados fitoterápicos que ofrezcan, por un lado, un perfil de eficacia semejante al de los psicofármacos y, por otro, reducir los efectos adversos y/o las interacciones medicamentosas en los pacientes.

Existen numerosos productos a base de plantas que pueden ser útiles como terapia coadyuvante a los psicofármacos y para reducir los efectos adversos y/o las interacciones medicamentosas. Entre dichas plantas se encuentran *Echinacea purpurea*, *Ephedra sinica*, *Ginkgo biloba*, *Panax*

ginseng, *Piper methysticum*, *Hypericum perforatum* y *Valeriana officinalis*. De todas estas, en el presente trabajo se escogió el *Ginkgo biloba* por sus conocidos beneficios sobre el SNC, el gran número de evidencias disponibles sobre su potencial terapéutico en el tratamiento de esta patología, así como por sus escasos efectos secundarios.

La hoja de ginkgo presenta actividad vasorreguladora, antiagregante plaquetaria, antioxidante, neuroprotectora y aumenta la tolerancia a la hipoxia. La experimentación en animales ha demostrado que su extracto, por vía oral, puede tener efectos beneficiosos en la infartación cerebral aguda o isquemia causada por embolismo, así como aumentar la supervivencia de animales mantenidos en condiciones de hipoxia, gracias a la mejora del flujo sanguíneo cerebral y el aumento del nivel de glucosa y ATP. Los flavonoides, ginkgólidos y bilobáldo parecen estar implicados en dicha actividad, aunque es posible que otros componentes puedan contribuir. El extracto también ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de edema cerebral inducido por agentes neurotóxicos, actividad en la que el bilobáldo parece tener un papel significativo. A nivel auditivo, mejora la calidad ultraestructural del epitelio sensorial vestibular en animales debido a su efecto sobre la permeabilidad capilar y la microcirculación general. Los ginkgólidos, sobre todo el ginkgólido B, antagonizan el factor de activación plaquetaria (PAF) inhibiendo la fijación de éste sobre su receptor plaquetario. Consecuentemente, inhibe la trombocitopenia y la broncoconstricción inducida por PAF. El extracto seco purificado tiene actividad antioxidante por captación de radicales libres e inhibición de la generación de especies reactivas de oxígeno, debido a los flavonoides y los terpenos. Además, mejora el deterioro cognitivo asociado a la edad y la calidad de vida en la demencia leve, alivia la pesadez de las piernas y la sensación de las manos y pies fríos asociados a trastornos circulatorios menores, así como trastornos de concentración, condición emocional depresiva, vértigo, tinnitus y dolor de cabeza ⁽⁶⁾. Los estudios revelan una mejora de la cognición en pacientes con Alzheimer a las 4-5 semanas de su uso ⁽²⁾.

Objetivo

El objetivo de este trabajo es analizar las evidencias existentes en la bibliografía científica para tratar la esquizofrenia mediante preparados de hoja de ginkgo, así como evaluar su eficacia y seguridad, para avalar o desaconsejar su uso en el tratamiento, inicial o de mantenimiento, de la enfermedad.

Resultados y discusión

El extracto seco purificado de la hoja de *Ginkgo biloba* (principalmente el EGb 761) es actualmente uno de los más comúnmente prescritos y autoadministrados para el tratamiento del deterioro cognitivo relacionado con la edad. También se ha propuesto su uso en caso de asma, bronquitis, fatiga y pérdida de memoria ⁽⁷⁻¹²⁾.

El extracto tiene una RDE 50:1 y contiene un 22,0-27,0% de flavonoides (principalmente heterósidos de quercetina, kempferol e isoramnetina), un 2,6-3,2% de bilobárido y un 2,8-3,4% de ginkgólidos (A, B, C, J y M). Contiene también proantocianidinas y biflavonas ⁽¹³⁾.

Estudios clínicos

Como se muestra en la TABLA 3, la mayoría de los estudios en esquizofrenia utilizaron el extracto EGb 761, a dosis entre 240 mg/día y 360 mg/día. Hubo preponderancia de los varones frente a las mujeres, y su rango de edad promedio de inicio de la enfermedad fue de 30-50 años, con duración de al menos 3 años llegando en algún caso a más de 23 años. La duración mínima de los ensayos fue de 8 semanas. Cabe destacar que la mayoría de los estudios se han realizado en población asiática.

Para la evaluación clínica se utilizaron las escalas habituales: escala breve de evaluación psiquiátrica (*Brief Psychiatric Rating Scale*, BPRS), escala de evaluación de síntomas negativos (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*, SANS), escala de evaluación de síntomas positivos (*Scale for the Assessment of Positive Symptoms*, SAPS), escala de valoración de efectos secundarios extrapiramidales (*Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects*, RSESE), escala de síntomas emergentes de tratamiento (*Treatment Emergent Symptom Scale*, TESS), escala de síntomas positivos y negativos (*Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS) y escala de movimientos involuntarios anormales (*Abnormal Involuntary Movement Scale*, AIMS).

Interacciones y efectos adversos

Aunque no es descartable la interacción del extracto de ginkgo con anticoagulantes, no se ha observado en los estudios clínicos controlados. Su actividad antiagregante explica la precaución para asociarlo a fármacos con efecto anticoagulante o antiagregante, a pesar de que en un metanálisis reciente se afirma que no puede demostrarse que el uso del extracto purificado de hoja de ginkgo se asocie a un mayor riesgo de sangrado, ni que su uso a dosis terapéuticas, en combinación con anticoagulantes o antiagregantes, aumente dicho riesgo. No obstante, es reco-

mendable que la administración concomitante de extracto de ginkgo con anticoagulantes (por ejemplo, fenprocumón y warfarina) o antiagregantes plaquetarios (por ejemplo, clopidogrel, ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos), se realice únicamente bajo la supervisión de un profesional de la salud. Los estudios disponibles con warfarina no indican una interacción entre la warfarina y los productos de *G. biloba*, pero se recomienda precaución al iniciar, cambiar la dosis de ginkgo, finalizar la ingesta o dejar el tratamiento ⁽⁶⁾.

Aproximadamente el 70-80% de todos los medicamentos actualmente prescritos son metabolizados por el sistema enzimático CYP ⁽²⁹⁾. Los neurólépticos son principalmente metabolizados por el citocromo P₄₅₀ (CYP) (TABLA 4) ⁽³⁰⁾. La P-glicoproteína (P-gp), desempeña un papel importante en la absorción intestinal, la distribución al sistema nervioso central y la excreción biliar/urinaria de fármacos ⁽³⁰⁻³⁴⁾. Por lo tanto, la inhibición o inducción de CYP y/o P-gp por plantas puede dar lugar a interacciones farmacocinéticas que ocasionen el fracaso terapéutico. Por otro lado, la modulación a base de plantas de su expresión y/o actividad podría ser una estrategia útil para mejorar la eficacia y la seguridad de los fármacos sustrato de CYP y/o P-gp ⁽³⁵⁾.

Los niveles de ARNm de CYP2B1/2 y 3A1/2 se incrementaron significativamente en ratas tratadas con EGb durante 4 semanas, mientras que los de CYP1A1/2, 2C11, 2E1 y 4A1 no lo hicieron ⁽³⁶⁾. Sin embargo, en otro estudio, la actividad *in vivo* de CYP1A2 fue significativamente mayor en las ratas ⁽³⁷⁾. En humanos, la actividad *in vivo* de CYP3A4 se incrementó, mientras que las actividades *in vitro* de CYP1A2, 2C9 y 2E1 fueron disminuidas por el EGb ^(38, 39). La actividad *in vitro* o *in vivo* de la P-gp humana se vió significativamente reducida por el extracto de ginkgo ^(40, 41).

Varios estudios clínicos han demostrado que la administración oral de ginkgo no afecta las actividades de CYP1A2, 2B6, 2C9, 2D6 y 3A4 en voluntarios sanos cuando se usan cafeína, bupropión, tolbutamida, dextrometorfano y alprazolam/midazolam como sustratos ⁽⁴²⁻⁴⁵⁾. Cuando se administran flurbiprofeno, tolbutamida o diclofenaco, el ginkgo no altera la actividad de CYP2C9 en sujetos sanos ^(46, 47). Sin embargo, un estudio con 14 sujetos sanos ha demostrado que el tratamiento durante 2 semanas disminuyó la concentración de midazolam (un sustrato del CYP3A4) en un 31% ⁽³⁹⁾, lo que sugiere que el ginkgo puede inducir el CYP3A4 y alterar el metabolismo de sus sustratos. El ginkgo puede aumentar la eficiencia y reducir los efectos secundarios extrapiramidales del haloperidol en pacientes con esquizofrenia, especialmente en sus síntomas positivos ⁽⁴⁸⁾.

Autor, año (ref.)	Grupos ^a	Tamaño muestral (hombres) ^b	Edad	Diagnóstico ^c	Tratamiento antipsicótico (dosis diaria) ^a	Dosis diaria de EGb	Duración (semanas)	Resultados positivos ^d
Atmaca <i>et al.</i> , 2005 ⁽¹⁴⁾	EGb* + OL	15 (8)	27,1 ± 7,3	Esquizofrenia	OL 16,8 mg (estable desde 1 mes antes).	300 mg	8	SAPS
	OL	14 (6)	28,7 ± 8,8					
Doruk <i>et al.</i> , 2008 ⁽¹⁵⁾	EGb 761 + CLZ	20 (11)	29,7 ± 4,8	EC resistente al tratamiento	Mantener dosis óptimas de CLZ	120 mg	12	SANS
	Placebo+ CLZ	22 (16)	31,9 ± 5,2					
Huang <i>et al.</i> , 2015 ⁽¹⁶⁾	EGb* + AP	30	70,9	Esquizofrenia con TD	CLZ > 200 mg	240 mg	12	AIMS, TESS
	Placebo+ AP	30						
Luo <i>et al.</i> , 1997 ⁽¹⁷⁾	EGb 761 + AP	304 (248)	37,9 ± 10,4	EC, Duración 5-10 años	HP < 20mg, SLP < 800 mg, CLZ < 400 mg, perfenazina < 40 mg, CLP < 400 mg	360 mg	16	BPRS, SANS, RSESE
	Placebo + AP	208 (170)	36,9 ± 8,7					
Meng <i>et al.</i> , 1996 ⁽¹⁸⁾	EGb 761 + AP	21 (9)	36,1 ± 2,5	EC, más de 3 años estable	Mantener medicación original	240 mg	8	BPRS, SANS, TESS
	Placebo + AP	15 (9)	32,9 ± 7,4					
Xu <i>et al.</i> , 2002 ⁽¹⁹⁾	EGb* + AP Placebo + AP	(79%)	46	EC, más de 5 años. Estable 6 meses antes	CLP	240 mg	8	SANS, SAPS,
Xu, 2012 ⁽²⁰⁾	EGb* + AP Placebo + AP	42 40	51,5	Esquizofrenia con TD	CLZ > 200 mg.	240 mg	12	AIMS, PANSS, TESS.
Yang <i>et al.</i> , 1998 ⁽²¹⁾	EGb 761 + AP	30 (30)	33,9 ± 9,0	EC, Duración 5-10 años	HP < 20 mg, SLP < 800 mg, CLZ < 200 mg o CLP < 400 mg.	240 mg	16	BPRS, SANS, RSESE
	Placebo + AP	30 (30)	34,5 ± 8,0					
Yi <i>et al.</i> , 1996 ⁽²²⁾	EGb 761 + AP	20	37,4 ± 11,0	EC, Duración 4-25 años, en estado estable	Mantener medicación original	360 mg	16	BPRS, SANS
	Placebo + AP	20	40,0 ± 8,6					
Zhang <i>et al.</i> , 1997 ⁽²³⁾	EGb 761 + AP	46 (31)	37,1 ± 9,9	EC, más de 5 años estable	Mantener medicación original. Dosis equivalente de CLP < 300 mg.	360 mg	16	BPRS, SANS, TESS
	Placebo + AP	44 (27)	36,1 ± 8,8					
Zhang <i>et al.</i> , 2001 ⁽²⁴⁾	EGb* + HP Placebo + HP	56 (33) 53 (30)	44,7 ± 7,7 43,7 ± 8,2	EC resistente al tratamiento	HP 0,25 mg/kg/día	360 mg	12	BPRS, SANS, SAPS

TABLA 3. Características de los estudios clínicos con el extracto de hoja de ginkgo en esquizofrenia.

a) AP: antipsicótico, CLP: clorpromazina, CLZ: clozapina, EGb*: no se especifica el tipo de extracto utilizado, HP: haloperidol, OL: olanzapina, SLP: sulpirida. b) ni: no indicado. c) Diagnóstico: EC: esquizofrenia crónica, TD: disquinesia tardía. d) Valoración positiva en las escalas que se indican. AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale, BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, RSESE: Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects, SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms, TESS: Treatment Emergent Symptom Scale.

Autor, año (ref.)	Grupos ^a	Tamaño muestral (hombres) ^b	Edad	Diagnóstico ^c	Tratamiento antipsicótico (dosis diaria) ^a	Dosis diaria de EGb	Duración (semanas)	Resultados positivos ^d
Zhang <i>et al.</i> , 2012 ⁽²⁵⁾	EGb 761 + AP Placebo + AP	78 (ni) 79 (ni)	Criterio de inclusión: 25-75	EC + TDEC Sujetos sanos	Dosis equivalente a 463 mg de CLP.	240 mg	12	PANSS, AIMS
Zhang <i>et al.</i> , 2001 ⁽²⁶⁾	EGb 761 + HP Placebo + HP	56 (33) 53 (30)	44,7 ± 7,7 43,7 ± 8,2	EC, más de 5 años	HP 0,25 mg/kg/día	360 mg	12	BPRS, SANS, SAPS, TESS
Zhang <i>et al.</i> , 2011 ⁽²⁷⁾	EGb 761 + AP Placebo + AP	78 (78) 79 (79)	45,2 ± 6,7 45,4 ± 7,3	EC + TD EC >5 años TD >1 año Estable	Mantener medicación original. Dosis equivalente a 429,3 mg de CLP en el grupo EGb y 440,2 mg de CLP en el placebo.	240 mg	12	PANSS
Zhong <i>et al.</i> , 1996 ⁽²⁸⁾	EGb 761 + AP Placebo + AP	16 (5) 13 (7)	37,8 ± 9,7 29,6 ± 6,6	EC, más de 5 años estable	Mantener medicación original	240 mg	12	BPRS, SANS, TESS

TABLA 3. CONTINUACIÓN.

El resultado clínico de las interacciones planta-fármaco depende de factores como especie, composición química, dosis, régimen de dosificación y vía de administración, así como de la edad o sexo del paciente, estado de la enfermedad, función hepática y renal y, polimorfismo genético. Si un fármaco es un sustrato de alta afinidad para CYP3A4 y/o P-gp, el potencial de interacción puede ser alto si los preparados fitoterápicos contienen ingredientes que actúan como inhibidores o inductores potentes de CYPs y P-gp ⁽⁴⁹⁾.

Los pacientes con patología psiquiátrica, al estar polimedica- dos y recibir tratamiento no sólo en momentos de crisis, sino también de manera profiláctica, están expuestos a reacciones adversas a medicamentos, algunas de ellas tan severas que pueden llegar a ser causa de abandono o invalidación de la terapia o ser incluso mortales.

Los efectos adversos del ginkgo suelen ser leves, transitorios y reversibles, como dolor de cabeza, molestias gastrointestinales y, raramente, reacciones alérgicas.

Discusión

Los sujetos con síntomas psiquiátricos son más propensos a usar medicamentos a base de plantas que aquellos sin síntomas psiquiátricos. Eisenberg *et al.* ⁽⁵⁰⁾ descubrieron

que habían sido utilizados por el 41% de las personas con depresión severa y por el 43% de las que sufrían ansiedad, tasas significativamente mayores al 28% de consumo en la muestra general.

Los pacientes con esquizofrenia sufren significativamente un 10% de riesgo de suicidio durante la vida ⁽⁵¹⁾, lo cual afecta al desarrollo económico y social de familias y pacientes. Los tratamientos farmacológicos actuales de la esquizofrenia reducen los síntomas psicóticos, pero no proporcionan una cura y el resultado general sigue sin ser óptimo ⁽⁵²⁾, especialmente en los déficits neurocognitivos y los síntomas negativos. Existe un número limitado de antipsicóticos y hay pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento. Además, casi todos los antipsicóticos tienen efectos secundarios neurológicos o físicos (como aumento de peso, hipercolesterolemia y diabetes) ^(53, 54), que a menudo conducen a los pacientes a no cumplir dicho tratamiento. Por lo tanto, es necesario encontrar opciones de tratamiento alternativas.

Los resultados acumulativos de los estudios experimentales y clínicos mostraron que la producción excesiva de radicales libres o el estrés oxidativo (por ejemplo, el aumento de los niveles de superóxido dismutasa, SOD, ^(55, 56)

Enzima	Fármaco
CYP1A2	Clozapina, Olanzapina
CYP2D6	Risperidona, Clorpromazina
CYP3A4	Haloperidol, Quetiapina, Ziprasidona

TABLA 4. Enzimas principales involucradas en el metabolismo de los antipsicóticos.

o de peróxidos lipídicos⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾ podrían estar implicados en la patogénesis de la enfermedad⁽⁶⁰⁻⁶⁴⁾. Recientemente, se mostró que los tratamientos prolongados con antipsicóticos típicos y atípicos podrían tener efectos sobre las enzimas antioxidantes y la peroxidación lipídica⁽⁶⁵⁾, observándose un aumento en la actividad específica de SOD en pacientes tratados con haloperidol y quetiapina⁽⁶⁶⁾. Se han descrito niveles elevados de SOD en la esquizofrenia^(24, 26, 55, 56) y una reducción del mismo después del tratamiento con ginkgo como terapia complementaria⁽⁶⁷⁾.

El ginkgo tiene propiedades antioxidantes frente a radicales libres^(68, 69) y ha sido utilizado para tratar a los pacientes con esquizofrenia, usualmente como una terapia coadyuvante de los antipsicóticos típicos^(70, 71) o atípicos⁽¹⁵⁾, especialmente en pacientes crónicos y/o resistentes al tratamiento^(15, 24, 70).

Hoy en día, se han acumulado pruebas sustanciales que avalan que el EGb protege contra ciertos tipos de daño neuronal y vascular^(72, 73), como la insuficiencia cerebral⁽⁷⁴⁾, la enfermedad de Alzheimer⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾, y la esquizofrenia^(15, 24; 70, 73, 78). En este último caso, los estudios mostraron que el EGb produce una mejora significativa en los síntomas totales y negativos de la esquizofrenia crónica, como coadyuvante a la terapia con antipsicóticos. Estos resultados fueron consistentes con el metaanálisis de Singh *et al.*⁽⁷⁹⁾; sin embargo Brondino *et al.*⁽⁸⁰⁾ no encontraron ningún efecto sobre la mejora de los síntomas negativos, aunque podría ser debido a su pequeño tamaño de la muestra. En ninguno aparecieron efectos adversos graves.

Los antipsicóticos típicos median su efecto terapéutico bloqueando la hiperactividad dopaminérgica para tratar los síntomas positivos de la esquizofrenia. Las acciones de los antipsicóticos atípicos están probablemente mediadas a través de más de un sistema neuroregulador^(81, 82) y pueden ser ligeramente superiores en el tratamiento de la esquizofrenia^(83, 84). El ginkgo puede aumentar la captación

sinaptosómica de 5-HT⁽⁸⁵⁾ de forma similar a algunos de los antipsicóticos atípicos⁽⁸⁵⁾. El tratamiento antioxidante de la esquizofrenia puede reducir los efectos dañinos de los radicales libres⁽⁷⁰⁾ y la hiperactividad inducida por anfetaminas⁽⁸⁷⁾. Los antipsicóticos pueden ejercer una acción neuroprotectora mediada por D₂ y D₄ dependiente de proteasas de cisteína-ácido aspártico en lugar de mecanismos independientes de ROS (especies reactivas de oxígeno)⁽⁸⁷⁾. Es posible que la introducción de la intervención neuroprotectora dependiente de ROS, como la que proporciona el ginkgo, pueda traer beneficios adicionales a los pacientes con esquizofrenia. La enfermedad también puede estar asociada con cambios en el sistema inmune⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾. El tratamiento con ginkgo aumenta las células CD3⁺, CD4⁺, IL-2, la relación CD4⁺/CD8⁺ y disminuye los niveles de SOD⁽⁵⁶⁾. Estos hallazgos indican que el ginkgo puede poseer propiedades inmunoestimulantes.

El tratamiento con antipsicóticos por sí solo no consigue un control adecuado de los síntomas en la esquizofrenia. La fisiopatología de los síntomas negativos, que comúnmente se asocia con déficits cognitivos sigue siendo un misterio inexplicable.

En los estudios referidos en el metaanálisis publicado por Singh *et al.*⁽⁷⁹⁾, se encontró que EGb tenía un efecto moderado en el tratamiento de síntomas negativos de esquizofrenia crónica. Para los síntomas totales, se demostró un efecto moderado a favor del tratamiento complementario. Estos efectos son marginalmente superiores al efecto de los antidepressivos en el tratamiento primario de la enfermedad depresiva⁽⁹¹⁾ y de los antipsicóticos de segunda generación para el tratamiento de la esquizofrenia⁽⁹²⁾. De los seis estudios, EGb fue eficaz en cuatro para los síntomas negativos y en dos para los síntomas negativos de la esquizofrenia crónica. El efecto en la reducción de los síntomas negativos, se demostró en los estudios con clorpromazina y clozapina, pero no para la olanzapina y el haloperidol. Para los síntomas totales, fue sólo el grupo tratado con clorpromazina el que respondió al suplemento. Al analizar la eficacia de la terapia complementaria se vio que ésta sólo era eficaz cuando se agrega a antipsicóticos típicos. Este hallazgo debe tratarse sólo como indicador debido a la limitación del tamaño de la muestra en el subgrupo atípico.

La clozapina es el único agente antipsicótico con eficacia comprobada en la esquizofrenia resistente al tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes no responden o sólo tienen una respuesta parcial a la clozapina. El estudio de Doruk *et al.*⁽¹⁵⁾ demuestra que el EGb aumenta los efectos



FIGURA 2. Árbol de ginkgo. Foto: Salvador Gañigueral.

antipsicóticos de la clozapina sobre los síntomas negativos, pero no sobre los síntomas positivos y la psicopatología general. Se deben tener en cuenta las limitaciones del estudio como la dosis de EGb (120 mg), la cual puede ser insuficiente, así como el pequeño tamaño de muestra.

Como se ha mencionado, existe la hipótesis de que el exceso de producción de radicales libres puede estar relacionado con la esquizofrenia ⁽⁵⁶⁾. Por lo tanto, EGb puede tener el potencial de aumentar el efecto de los antipsicóticos en su tratamiento. Algunos autores explicaron que la producción de radicales libres podría estar relacionada con el exceso de metabolismo de la dopamina ^(92, 94). Algunos estudios sugieren que el aumento de los niveles de dopamina límbica podría estar relacionado con síntomas positivos ⁽⁹⁵⁾. Además, Zhang *et al.* ⁽⁹⁶⁾ informaron que los niveles sanguíneos de SOD mostraron una relación directa con los síntomas positivos en pacientes esquizofrénicos. EGb podría reducir

el efecto de la actividad hiperdopaminérgica disminuyendo la producción de radicales libres.

Atmaca *et al.* ⁽¹⁴⁾ estudiaron el efecto del EGb junto a olanzapina sobre el efecto terapéutico y los niveles de enzimas antioxidantes en pacientes con esquizofrenia. Se demostró que los niveles de enzimas antioxidantes (SOD, catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPX)) eran más elevados en pacientes con esquizofrenia en comparación con pacientes sanos y que la disminución media en los síntomas positivos para el grupo tratado con olanzapina y EGb 761 fue significativamente mayor que en el tratado con olanzapina sola. Además, en la semana 8, en el grupo con EGb 761 hubo disminuciones significativas más altas en los niveles medios de SOD y CAT, pero no en los de GPX en comparación con el de olanzapina.

Los datos experimentales y clínicos sugieren que el sistema de serotonina podría estar implicado en la fisiopatología de la esquizofrenia, especialmente para los síntomas negativos ⁽⁹⁴⁾, como se ve en los estudios de Luo *et al.* ⁽¹⁷⁾ y Doruk *et al.* ⁽¹⁵⁾.

Los estudios de Zhou *et al.* ⁽⁶⁷⁾ y Zhang *et al.* ^(24, 26) mostraron que EGb podría mejorar el efecto del haloperidol en pacientes refractarios. Sugirieron que podía deberse a mecanismos antioxidantes, al aliviar el aumento de la producción de radicales libres asociados con un aumento del metabolismo de las catecolaminas en la esquizofrenia.

Los resultados de Zhang *et al.* ⁽²⁴⁾ sugieren que el tratamiento con EGb puede aumentar la eficacia de los antipsicóticos para la esquizofrenia resistente al tratamiento, especialmente para los síntomas positivos, y reducir los efectos secundarios extrapiramidales de los mismos. Aunque se debe tener en cuenta el tamaño limitado de la muestra y la breve duración del ensayo, se encontró que una dosis de 360 mg/día de EGb más haloperidol era clínicamente superior al placebo más haloperidol en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia crónica. El efecto beneficioso de EGb sobre los síntomas positivos se atribuye a su capacidad de eliminar los radicales libres producidos por la actividad hiperdopaminérgica.

La investigación ha revelado que la eficacia de los neurolépticos convencionales se asocia comúnmente con sus efectos secundarios; es decir, cuanto mayor sea la eficacia de los medicamentos, más probables serán los efectos adversos. Se postula que el bloqueo de los receptores D₂ mesolímbicos puede tener una acción predominantemente antipsicótica y que el bloqueo concomitante de estos

receptores en los ganglios basales puede provocar el desarrollo de síntomas extrapiramidales^(97, 98). En este estudio se demostró que el EGb podría aumentar la eficacia de la medicación antipsicótica o aliviar sus efectos secundarios, lo que sugiere que el perfil farmacológico de EGb podría ser diferente de los de los neurolepticos convencionales. Al bloquear los receptores dopaminérgicos, los neurolepticos causan un aumento secundario en la rotación y metabolismo de la dopamina, lo que puede conducir a una mayor formación de dopaminas quinonas y peróxido de hidrógeno^(60, 98). De esta manera, los neurolepticos pueden contribuir al daño neurológico, provocando disquinesia tardía persistente⁽¹⁰⁰⁾. Cuando EGb se añade al haloperidol, puede capturar el exceso de radicales libres, reducir el daño en curso y aumentar la autorenovación de la neurona.

La disquinesia tardía (DT) es un efecto adverso grave asociado con la administración a largo plazo de neurolepticos. Para examinar si el extracto de ginkgo es eficaz en el tratamiento de la DT, Zhang *et al.*⁽²⁷⁾ realizaron un estudio cuyos resultados sugieren EGb es un tratamiento seguro y eficaz. No sólo se observó un efecto positivo durante el tratamiento, sino que también se produjo un efecto de retraso de la reaparición de síntomas de al menos 6 meses tras la suspensión de la medicación, lo que sugiere que el tratamiento continuado durante un período más prolongado puede conducir a un mayor beneficio clínico. Por otra parte, evidencias recientes sugieren que la DT puede resultar del daño inducido por los antipsicóticos a las neuronas colinérgicas estriadas⁽⁹⁹⁾ y se ha observado que EGb tiene un efecto positivo en la transmisión colinérgica⁽¹⁰⁶⁾. El estudio demostró que el tratamiento fue más eficaz en aquellos pacientes que presentaron peores síntomas al inicio del estudio, lo que concuerda con los resultados encontrados por Shamir *et al.*⁽¹⁰³⁾. Además, su eficacia se correlacionó positivamente con la edad de inicio.

Los estudios de Huang *et al.*⁽¹⁶⁾ y Xu *et al.*⁽²⁰⁾ también muestran que la terapia con EGb puede ser eficaz y segura para mejorar la severidad de los síntomas de la DT en pacientes con esquizofrenia. La dosis óptima de EGb como coadyuvante en los pacientes chinos fue de 240 mg/día.

En conclusión, el tratamiento con EGb ha mostrado ser beneficioso para tratar la DT inducida por antipsicóticos, aunque sería conveniente disponer de estudios adicionales.

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de la DT. El estudio de Zhang *et al.*⁽²⁶⁾ demuestra que los pacientes



FIGURA 3. Hojas de ginkgo. Foto: Salvador Gañigueral.

con DT tenían niveles más bajos de BDNF en el suero que aquellos sin DT y que los sujetos sanos. Los tratados con EGb mostraron una mejora significativa en los síntomas y un aumento en el BDNF sérico en comparación con los sujetos control tratados con placebo. El aumento se correlacionó con la mejora en la escala de movimientos involuntarios anormales (AIMS) entre los pacientes tratados con EGb. Ello permite especular que la mejora de los niveles de BDNF podría contribuir a la reducción de las lesiones neuronales e incluso revertir algunos de los síntomas existentes. Los bajos niveles de BDNF son consistentes con la hipótesis de degeneración neuronal de la DT, puesto que BDNF aumenta la supervivencia neuronal mediante la protección de las neuronas adultas frente a isquemia, insultos hipoglucémicos y degeneración neuronal inducida por glutamina⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁷⁾. Los mejores respondedores a EGb fueron los que tenían, al inicio y durante el tratamiento, niveles de BDNF más cerca de los valores normales.

Conclusiones

El extracto seco purificado de hoja de ginkgo ha mostrado ser eficaz como coadyuvante a la terapia con antipsicóticos en la mejora de los síntomas de la esquizofrenia crónica y puede contribuir a paliar los efectos adversos relacionados con el uso prolongado de dichos fármacos, incluyendo la TD.

En particular, el extracto seco purificado de ginkgo aumenta los efectos antipsicóticos de la clozapina sobre los síntomas negativos, pero no sobre los síntomas positivos y la psicopatología general. Combinado con haloperidol fue terapéuticamente más eficaz en el tratamiento de los síntomas positivos y negativos que el haloperidol solo, obteniéndose una mayor eficacia en el tratamiento de los negativos. Además, reduce los efectos secundarios producidos por el fármaco y mejora la eficacia de la olanzapina en los síntomas positivos

Referencias bibliográficas

- Munárriz M, García-Portilla P, Roca M. (Eds.). Manual del residente en psiquiatría. Madrid: Ene Life Publicidad, 2010. Disponible en: http://www.sepsiq.org/file/Publicaciones/Manual_Residente_Psiquiatr%C3%ADa2.pdf
- Sadock BJ, Sadock VJ. Kaplan & Sadock Manual de bolsillo de psiquiatría clínica. Editorial Lippincott Williams and Wilkins. Wolters Kluwer Health, 5ª Edición, 2007.
- Palomo T, Jiménez-Arriero MA. (Eds.). Manual de psiquiatría. Madrid: Ene Life Publicidad, 2009. Disponible en: <https://psicovaleiro.files.wordpress.com/2014/11/manual-de-psiquiatria.pdf>
- Perales A. (Ed.). Manual de psiquiatría "Humberto Rotondo". Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marco, 1998. Disponible en: <http://www.verticespsicologos.com/sites/default/files/Manual-de-Psiquiatria-Rotondo-Humberto.pdf>.
- Barbui C, Cipriani A, Saxena A. (Eds.). Tratamiento farmacológico de los trastornos mentales en la atención primaria de salud, Organización Mundial de la Salud, 2010. Disponible en: http://www.who.int/mental_health/management/psychotropic_book_spanish.pdf.
- Vanaclocha B, Cañigueral S. (Eds.). Vademécum de Fitoterapia. Disponible en: www.fitoterapia.net.
- Chan PC, Xia QS, Fu PP. Ginkgo biloba leave extract: biological, medicinal, and toxicological effects. *J. Environ. Sci. Health Part C* 2007; 25: 211-244.
- Reddy PH. Mitochondrial dysfunction in aging and Alzheimer's disease: strategies to protect neurons. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 1647-1658.
- 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: 2253-2262.
- Blecharz-Klin K, Piechal A, Joniec I, Pryzanowska J, Widy-Tyszkiewicz E. Pharmacological and biochemical effects of Ginkgo biloba extract on learning, memory consolidation and motor activity in old rats. *Acta Neurobiologiae Experimentalis (Wars)* 2009; 69: 217-231.
- Abad MJ, Bedoya LM, Bermejo P. An update on drug interactions with the herbal medicine Ginkgo biloba. *Current Drug Metabolism* 2010; 11: 171-181.
- Shah ZA, Nada SE, Dore S. Heme Oxygenase 1, Beneficial Role in Permanent Ischemic Stroke and in Ginkgo Biloba Neuroprotection. *Neuroscience* 2011; 180: 248-255.
- Montes P, Ruiz-Sánchez E, Rojas C, Rojas P. Ginkgo biloba extract 761: A review of basic studies and potential clinical use in psychiatric disorders. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets* 2015; 14: 132-149.
- Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B, Kirtas O. The effect of extract of ginkgo biloba addition to olanzapine on therapeutic effect and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2005; 59: 652-656.
- Doruk A, Uzun O, Ozahin A. A placebo-controlled study of extract of Ginkgo biloba added to clozapine in patients with treatment-resistant schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology* 2008; 23 (4): 223-227.
- Huang XF, Feng F. Clinical comparative study of the effect of Ginkgo biloba extract and clozapine in the treatment of tardive dyskinesia (In Chinese). *Journal of Neuroscience and Mental Health* 2015; 15: 389-390.
- Luo HC, Shen YC, Meng FQ. Therapeutic effect of shuxuening combining neuroleptics for treatment of chronic schizophrenia-a double blind study. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1997; 17: 139-142.
- Meng FQ, Cui YH, Wang SH. A double-blind placebo controlled study of EGb761 in the treatment of chronic schizophrenia (in Chinese). *J Clin Psychiatry* 1996; 6 (6): 339-341.
- Xu X, Ji Y, He M. The efficacy of Ginkgo biloba tablet in adjunct treatment of schizophrenia. *Shanghai Medical and Pharmaceutical Journal* 2002; 23: 456-457.
- Xu XM. A comparison study of extract of Ginkgo biloba in treatment of tardive dyskinesia in schizophrenia (In Chinese). *Journal of Chinese Physicians* 2012; 1: 843-845
- Yang FS, Xu JQ, Fang RL, Wang CH, Wei P. Double blind controlled study of the effect of shuxuening combined with antipsychotics in the treatment of chronic schizophrenia (in Chinese). *Sichuan Mental Health* 1998; 11 (3): 169-177.
- Yi JL, Ye SX, Wu XL, Xie Q, Quan SH, Zhang XZ, et al. A double-blind contrast study of Ginkgo biloba EGb 761 for the treatment of chronic schizophrenia (in Chinese). *Medical Journal of Chinese Civil Administration* 1996; 8 (5): 279-281.
- Zhang SQ, Qiu HM, Liu XC, Guo CQ, Zhang CH, Xu CX, et al. A double-blind contrast study of shuxuening for the treatment of residual schizophrenia (in Chinese). *Shangdong Archives of Psychiatry* 1997; 10 (1): 36-39.
- Zhang XY, Zhou DF, Su JM, Zhang PY. The effect of extract of Ginkgo biloba added to haloperidol on superoxide dismutase in patients with chronic schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001; 21 (1): 85-88.

25. Zhang XY, Zhang WF, Zhou DF, Chen DC, Xiu MH, Wu HR, et al. Brain-derived neurotrophic factor levels and itsVal166Met gene polymorphism predict tardive dyskinesia treatment response to Ginkgo biloba. *Biol. Psychiatry* 2012; 72: 700-706.
26. Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Su JM, Cao LY. A double-blind, placebo-controlled trial of extract of Ginkgo biloba added to haloperidol in treatment-resistant patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 2001; 62: 878-883.
27. Zhang WF, Tan YL, Zhang XY, Chan RC, Wu HR, Zhou DF. Extract of Ginkgo biloba treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011; 72 (5): 615-621.
28. Zhong HW, Luo HC, Jia YK, Zhao XY. A double-blind contrast study of shuxuening (extract of Ginkgo biloba) for the treatment of type II schizophrenia (in Chinese). *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases* 1996; 22 (2): 117-118.
29. Wu JJ, Ai CZ, Liu Y, Zhang YY, Jiang M, Fan XR, et al. Interactions between phytochemicals from traditional Chinese medicines and human cytochrome P450 enzymes. *Current Drug Metabolism* 2012; 13 (5): 599-614.
30. Catalán J, Garay J, Romero FV, Miranda CM, Roco AA, Quiñones LS, et al. Metabolismo de los antipsicóticos: Enzimas y genes relacionados. *Revista de Farmacología de Chile* 2011; 4 (1): 15-20.
31. Schinkel AH, Jonker JW. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2003; 55 (1): 3-29.
32. Zhou S, Lim LY, Chowbay B. Herbal modulation of P-glycoprotein. *Drug Metabolism Reviews* 2004; 36 (1): 57-104.
33. NIH. Ginkgo biloba. National Center of Complementary and Alternative Medicine: Herbs at a Glance. National Institutes of Health & U.S. Department of Health and Human Services 2008.
34. Kim JE, Cho HJ, Kim JS, Shim CK, Chung SJ, Oak MH, et al. The limited intestinal absorption via paracellular pathway is responsible for the low oral bioavailability of doxorubicin. *Xenobiotica* 2013; 43 (7): 579-591.
35. Marchetti S, Mazzanti R, Beijnen JH, Schellens JH. Concise review: clinical relevance of drug-drug and herb-drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Oncologist* 2007; 12 (8): 927-941.
36. Shinozuka K, Umegaki K, Kubota Y, Tanaka N, Mizuno H, Yamauchi J, et al. Feeding of Ginkgo biloba extract enhances gene expression of hepatic cytochrome P-450 and attenuates the hypotensive effect of nicardipine in rats. *Life Sciences* 2002; 70 (23): 2783-2792.
37. Tang J, Sun J, Zhang Y, Li L, Cui F, He Z. Herb-drug interactions: effect of Ginkgo biloba extract on the pharmacokinetics of theophylline in rats. *Food Chem Toxicol* 2007; 45 (12): 2441-2445.
38. Gaudineau C, Beckerman R, Welbourn S, Auclair K. Inhibition of human P450 enzymes by multiple constituents of the Ginkgo biloba extract. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 2004; 318 (4): 1072-1078.
39. Robertson SM, Davey RT, Voell J, Formentini E, Alfaro RM, Penzak SR. Effect of Ginkgo biloba extract on lopinavir, midazolam and fexofenadine pharmacokinetics in healthy subjects. *Current Medical Research and Opinion* 2008; 24 (2): 591-599.
40. Hellum BH, Nilsen OG. In vitro inhibition of CYP3A4 metabolism and P-glycoprotein-mediated transport by trade herbal products. *Basic and Clinical Pharmacology&Toxicology* 2008; 102 (5): 466-475.
41. Fan L, Tao GY, Wang G, Chen Y, Zhang W, He YJ, et al. Effects of Ginkgo biloba extract ingestion on the pharmacokinetics of talinolol in healthy Chinese volunteers. *Annals of Pharmacotherapy* 2009; 43 (5): 944-949.
42. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, et al. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72 (3): 276-287.
43. Markowitz JS, Donovan JL, Lindsay DeVane C, Sipkes L, Chavin KD. Multiple-dose administration of Ginkgo biloba did not affect cytochrome P-450 2D6 or 3A4 activity in normal volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23 (6): 576-581.
44. Lei HP, Ji W, Lin J, Chen H, Tan ZR, Hu DL, et al. Effects of Ginkgo biloba extract on the pharmacokinetics of bupropion in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68 (2): 201-206.
45. Uchida S, Yamada H, Li XD, Maruyama S, Ohmori Y, Oki T, et al. Effects of Ginkgo biloba extract on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide and midazolam in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2006; 46 (11): 1290-1298.
46. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Luo Y, Perloff ES, Horan KA, Bruce A, et al. Ginkgo biloba does not alter clearance of flurbiprofen, a cytochrome P450-2C9 substrate. *J Clin Pharmacol* 2006; 46 (2): 214-221.
47. Mohutsky MA, Anderson GD, Miller JW, Elmer GW. Ginkgo biloba: evaluation of CYP2C9 drug interactions in vitro and in vivo. *Am J Ther* 2006; 13 (1): 24-31.
48. Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY, Heng PW, Chan E, et al. Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs* 2005; 65 (9): 1239-1282.
49. Schulz V, Hänsel R. *Rationale Phytotherapie*. Berlin: Springer, 1999.
50. Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, Laine C, Davidoff F. Complementary and alternative medicine—an Annals series. *Annals of Internal Medicine* 2001; 135: 208.
51. Schultz SH, North SW, Shields CG. Schizophrenia: a review. *American Family Physician* 2007; 75 (12): 1821-1829.
52. Carpenter WT, Koenig JI. The evolution of drug development in schizophrenia: past issues and future opportunities. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33 (9): 2061-2079.
53. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *The American Journal of Psychiatry* 1999; 156 (11): 1686-1696.
54. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *The American Journal of Psychiatry* 2003; 160 (2): 290-296.
55. Abdalla DS, Monteiro HP, Oliveira JA, Bechara EJ. Activities of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in schizophrenic

- and manic depressive patients. *Clinical Chemistry* 1986; 32 (5): 805-807.
56. Reddy R, Sahebarao MP, Mukherjee S, Murthy JN. Enzymes of the antioxidant defense system in chronic schizophrenic patients. *Biological Psychiatry* 1991; 30 (4): 409-412.
57. Mahadik SP, Mukherjee S, Scheffer R, Correnti EE, Mahadik JS. Elevated plasma lipid peroxides at the onset of nonaffective psychosis. *Biological Psychiatry* 1998; 43 (9): 674-679.
58. Yao JK, Reddy R, vanKammen DP. Abnormal age-related changes of plasma antioxidant proteins in schizophrenia. *Psychiatry Research* 2000; 97 (2-3): 137-151.
59. Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan AE, Cinkilinc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochemistry and Function* 2002; 20 (2): 171-175.
60. Lohr JB. Oxygen radicals and neuropsychiatric illness. Some speculations. *Archives of General Psychiatry* 1991; 48 (12): 1097-1106.
61. Mahadik SP, Mukherjee S. Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: a review. *Schizophrenia Research* 1996; 19 (1): 1-17.
62. Reddy RD, Yao JK. Free radical pathology in schizophrenia: a review. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1996; 55 (1-2): 33-43.
63. Yao JK, Reddy RD, vanKammen DP. Oxidative damage and schizophrenia: an overview of the evidence and its therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001; 15 (4): 287-310.
64. Flatow J, Buckley P, Miller BJ. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2013; 74 (6): 400-409.
65. Zhang XY, Tan YL, Cao LY, Wu GY, Xu Q, Shen Y, Zhou DF. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophrenia Research* 2006; 81 (2-3): 291-300.
66. Padurariu M, Ciobica A, Dobrin I, Stefanescu C. Evaluation of antioxidant enzymes activities and lipid peroxidation in schizophrenic patients treated with typical and atypical antipsychotics. *Neuroscience Letters* 2010; 479 (3): 317-320.
67. Zhou D, Zhang X, Su J, Nan Z, Cui Y, Liu J, et al. The effects of classic antipsychotic haloperidol plus the extract of ginkgo biloba on superoxide dismutase in patients with chronic refractory schizophrenia. *Chinese Medical Journal* 1999; 112: 1093-1096.
68. Marcocci L, Packer L, Droy-Lefaix MT, Sekaki A, Gardès-Albert M. Antioxidant action of Ginkgo biloba extract Egb 761. *Methods in Enzymology* 1994; 234: 462-475.
69. McKenna DJ, Jones K, Hughes K. Efficacy, safety, and use of Ginkgo biloba in clinical and preclinical applications. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 2001; 7 (5): 70-90.
70. Knable MB. Extract of Ginkgo biloba added to haloperidol was effective for positive symptoms in refractory schizophrenia. *Evidence Based Mental Health* 2002; 5 (3): 90.
71. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Wu GY, Shen YC. Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1532-1538.
72. Diamond BJ, Shiflett SC, Feiwei N, Matheis RJ, Noskin O, Richards JA, et al. Ginkgo biloba extract: mechanisms and clinical indications. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2000; 81 (5): 668-678.
73. MacLennan KM, Darlington CL, Smith PF. The CNS effects of Ginkgo biloba extracts and ginkgolide B. *Progress in Neurobiology* 2002; 67 (3): 235-257.
74. Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba for cerebral insufficiency. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1992; 34 (4): 352-358.
75. 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 in Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 2002; 45 (1): 19-26.
76. Smith JV, Luo Y. Elevation of oxidative free radicals in Alzheimer's disease models can be attenuated by Ginkgo biloba extract Egb 761. *Journal of Alzheimer's Disease* 2003; 5 (4): 287-300.
77. Andrieu S, Ousset PJ, Coley N, Ouzid M, Mathieux-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. i. rationale, design and baseline data. *Current Alzheimer Research* 2008; 5 (4): 406-415.
78. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Wu GY. The effects of Ginkgo biloba extract added to haloperidol on peripheral T cell subsets in drug-free schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 2006b; 188 (1): 12-17.
79. Singh V, Singh SP, Chan K. Review and meta-analysis of usage of ginkgo as an adjunct therapy in chronic schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2010; 13 (2): 257-271.
80. Brondino N, De Silvestri A, Re S, Lanati N, Thiemann P, Verna A, et al. A systematic review and meta-analysis of Ginkgo biloba in neuropsychiatric disorders: from ancient tradition to modern-day medicine. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine* 2013; 915691.
81. Butini S, Gemma S, Campiani G, Franceschini S, Trotta F, Borriello M, et al. Discovery of a new class of potential multifunctional atypical antipsychotic agents targeting dopamine D3 and serotonin 5-HT1A and 5-HT2A receptors: design, synthesis, and effects on behavior. *Journal of Medicinal Chemistry* 2009; 52: 151-169.
82. Meltzer H. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. In: Kenneth LD, Dennis C, Joseph TC, Charles N (Eds.), *The Fifth Generation of Progress* (pp. 819-832). Nashville, USA: Lippincott Williams & Wilkins 2002.
83. Kronig MH, Munne RA, Szymanski S, Safferman AZ, Pollack S, Cooper T, et al. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 1995; 152: 179-182.
84. Möller HJ. Neuroleptic treatment of negative symptoms in schizophrenic patients. Efficacy problems and methodological difficulties. *Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 1993; 3: 1-11.
85. Ramassamy C, Christen Y, Clostre F, Costentin J. The Ginkgo biloba extract, Egb761, increases synaptosomal uptake of 5-hy-

- droxytryptamine: in-vitro and ex-vivo studies. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 1992; 44: 943-945.
86. Philibin S, Walentiny D, Vunck SA, Prus AJ, Meltzer HY, Porter JH. Further characterization of the discriminative stimulus properties of the atypical antipsychotic drug clozapine in C57BL/6 mice: role of 5-HT(2A) serotonergic and alpha(1) adrenergic antagonism. *Psychopharmacology* 2009; 203: 303-315.
87. Trovero F, Brochet D, Tassin JP, Drieu K. Ginkgo biloba extract reduces the development of amphetamine-induced behavioral sensitization: effects on hippocampal type II corticosteroid receptors. *Brain Research* 1999; 818: 135-139.
88. Bastianetto S, Danik M, Mennicken F, Williams S, Quirion R. Prototypical antipsychotic drugs protect hippocampal neuronal cultures against cell death induced by growth medium deprivation. *BMC Neuroscience* 2006; 7: e28.
89. Chittiprol S, Venkatasubramanian G, Neelakantachar N, Allha N, Shetty KT, Gangadhar BN. Beta2-microglobulin abnormalities in antipsychotic-naïve schizophrenia: evidence for immune pathogenesis. *Brain, Behavior, and Immunity* 2009; 23: 189-192.
90. Müller N, Riedel M, Ackenheil M, Schwarz MJ. The role of immune function in schizophrenia: an overview. *Eur. Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1999; 249 (4): 62-68.
91. Müller N, Riedel M, Gruber R, Ackenheil M, Schwarz MJ. The immune system and schizophrenia. An integrative view. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2000; 917: 456-467.
92. Graham DG. Oxidative pathways for catecholamines in the genesis of neuromelanin and cytotoxic quinines. *Mol Pharmacol* 1978; 14: 633-643.
93. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Medicine* 2008; 5: e45.
1009. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Archives of General Psychiatry* 2003; 60: 553-564.
94. Graham DG. On the origin and significance of neuromelanin. *Arch Pathol Lab Med* 1979; 103: 359-362.
95. Lyne J, Kelly BD, O'Connor WT. Schizophrenia: a review of neuropharmacology. *Ir J Med Sci* 2004; 173: 155-159.
96. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY. Elevated blood superoxide dismutase in neuroleptic-free schizophrenia: association with positive symptoms. *Psychiatry Res* 2003; 117: 85-88.
97. Seeman P. Brain dopamine receptors. *Pharmacol Rev* 1980; 32: 229-313.
98. Van Wielink PS, Leysen JE. Choice of neuroleptics based on in vitro pharmacology. *J Drug Res* 1983; 8: 1984-1986.
99. Lohr JB, Browning JA. Free radical involvement in neuropsychiatric illness. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31: 159-165.
100. Cadet JL, Kahler LA. Free radical mechanisms in schizophrenia and tardive dyskinesia. *Neurosci Biobehav Rev* 1994; 18: 457-467.
101. Caroff SN, Walker P, Campbell C, Lorry A, Petro C, Lynch K, et al. Treatment of tardive dyskinesia with galantamine: a randomized controlled crossover trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(3): 410-415.
102. DeFeudis FV, Drieu K. Ginkgo biloba extract and CNS functions: basic studies and clinical applications. *Curr Drug Targets* 2000; 1 (1): 25-58.
103. Shamir E, Barak Y, Shalman I, Laudon M, Zisapel N, Tarrasch R, et al. Melatonin treatment for tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 (11): 1049-1052.
104. Cheng B, Mattson MP. NT-3 and BDNF protect CNS neurons against metabolic/excitotoxic insults. *Brain Res* 1994; 640: 56-67.
105. Tsai G, Goff DC, Chang RW, Flood J, Baer L, Coyle JT. Markers for glutamatergic neurotransmission and oxidative stress associated with tardive dyskinesia. *American Journal of Psychiatry* 1998; 155: 1207-1213.
106. Beck T, Lindholm D, Castrén E, Wree A. Brain-derived neurotrophic factor protects against ischemic cell damage in rat hippocampus. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14: 689-692.
107. Cadet JL, Lohr JB. Possible involvement of free radicals in neuroleptic-induced movement disorders. Evidence from treatment of tardive dyskinesia with vitamin E. *Ann N Y Acad Sci* 1989; 570: 176-185.