

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

PANAX GINSENG

TOXICOLOGIA

Solamente se han presentado efectos tóxicos con muy altas dosis no son las recomendadas ni de lejos para uso humano.

Los valores de la LD₅₀ de las saponinas Rb₁ , Rb₂, R_e estuvieron entre 500 y 910 mg/Kg del peso de la rata después de administración i.p.

En el caso de administración i.v. de la misma fracción la LD₅₀ fue de 367mg/Kg. En la administración oral los resultados fueron mayores de 5000 mg/Kg. (1).

En una fracción lipofílica de P ginseng la LD₅₀ en rata por i.p. estuvo entre 2000 y 3000 mg/Kg. Y para una fracción polar (con Rb₁ , Rb₂, R_e) entre 500 y 1000 mg/Kg. (2).

La LD₅₀ de ginsenósidos puros dieron como resultado en ratas 305 mg/Kg y 1340 mg/Kg después de administración i.p (3).

SUBCRONICA

La administración oral de un extracto alcohólico de ginseng a cobayas en dosis de 2000mg/Kg durante siete días no afectó al peso del cuerpo ni a parámetros sanguíneos, químicos o clínicos (4). La administración oral de un extracto alcohólico de ginseng 15 mg/Kg/día a perros durante un periodo de tres meses no ejerció efecto en el peso corporal, comportamiento general ni a los valores sanguíneos. Los exámenes microscópicos de los tejidos no mostraron cambios morfológicos ni daños en estos que se pudiesen atribuir a la sustancia (5). En un estudio con ratas a las cuales se administró polvo de raíz de ginseng (0,25% en su comida) durante seis meses no se dio ningún resultado en cuanto al peso corporal o de los órganos, así como en los parámetros sanguíneos y titulares (6).

TERATOGENESIS

En la alimentación de ratas con un extracto alcohólico de ginseng 15 mg/Kg/día no se observaron efectos teratogénicos en las generaciones F₁ ó F₂ y no hubo consecuencias en los experimentos pre y post mortales.

Esto también se observó por SOLDAQT, (4), durante el curso de estudios teratogénicos en ratas y conejos. Cho y colaboradores refieren un efecto

protector del polvo de la raíz de ginseng y de las saponinas sobre las malformaciones producidas por clorambucil en ratas (4) (7).

FARMACOLOGÍA

Las actividades antifatiga y antiestrés así como su acción estimulante han sido principalmente estudiadas. Los primeros experimentos fueron hechos por BREKHMANN (8) en ratones sujetos a ejercicios natatorios. BREKHMANN y colaboradores (9) estudiaron la aguda influencia sobre la capacidad de trabajo de ratones ejercitados hasta la extenuación; encontraron un incremento dosis-dependientes en el tiempo de extenuación de 183% en ratones tratados con ginseng 30 minutos antes del ejercicio en comparación con los controles.

Estos estudios muestran que el ginseng tiene un perfil esencialmente estimulante y confirma la actividad antifatiga lo cual ha sido visto en humanos. Mas tarde trabajos mas sofisticados muestran que el ginseng puede incrementar la actividad locomotor (10) y modificar la EFG (11). TAJAGI (12) también observó incrementos significativos en el tiempo de recuperación después de ejercicio exhaustivo. También se ha confirmado la actividad antifatiga en el ratón (13) después de tratamiento agudo y subagudo; Los resultados se muestran en la tabla (1).

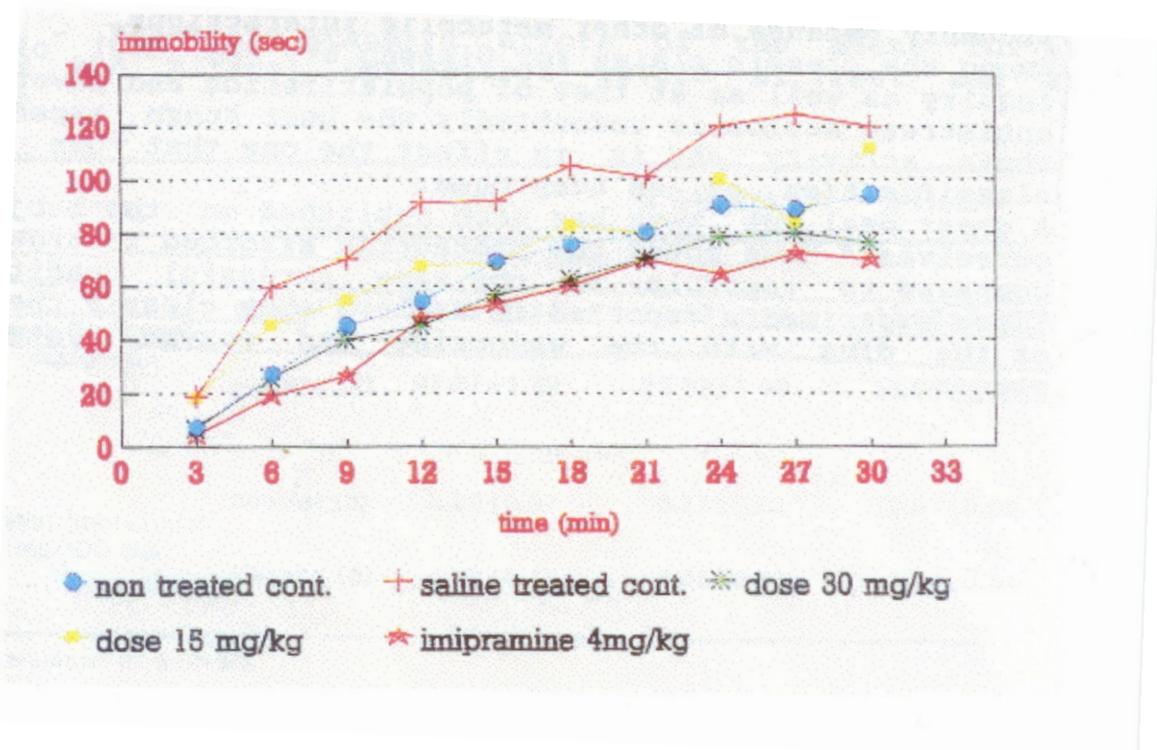
TABLA 1. TEST DE EXTENUACIÓN NATATORIA EN RATONES

Tratamiento mg/Kg	Modo	Tiempo de extenuación natatoria Segundos			HBDH Muscular Mu/mg
		Basal	Después de tratamiento	Δ	
Suero salino ml/10g	0,1 Aguda	512,2	590,8	70,9	789,8
Ginseng total sap. 7,5	1 día	521,8	1026,3	501,0	618,1
Ginseng total sap. 37,5	i.p	517,0	910,1	393,1	640,6
Suero salino 0,1 ml/10g	Subaguda	558,7	678,0	119,3	-
Ginseng 7,5	15 días	541,1	716,8	175,5	-
Ginseng 37,5	Oral	557,9	789,9	232,0	-

Los efectos fueron acompañados por una reducción en la actividad β -HBDH con una consecuente reducción de ácido láctico en el músculo. Los efectos del extracto alcohólico de Ginseng han sido verificados más recientemente y más comprensivamente estudiando el metabolismo energético durante el ejercicio en ratas mediante el estudio de los niveles en plasma de glucosa, NEFA, ácido láctico y ácido pirúvico después de tratamiento agudo (13). El ginseng no tuvo efectos significativos sobre estos parámetros en reposo pero durante el ejercicio los animales tratados presentaron más alto nivel de glucosa en plasma y marcadamente más bajos niveles de ácido láctico y pirúvico y presentaron bajos niveles de NEFA después de 30 y 60 minutos de natación. Estos datos

evidencian que los ginsenósidos inducen a cambios en los mecanismos del metabolismo energético durante ejercicio prolongado, presumiblemente a través de un incremento en la capacidad bioquímica del músculo esquelético a óxido NEFA en presencia de glucosa para producir energía celular.

En experimentos llevados a cabo en INDENA con un extracto con 14% de saponinas se evidenció una actividad antidepressiva (14) ya que esta actividad resultó dosis dependientes a la cantidad de saponinas. La actividad del extracto fue comparada con la de la imipramina un bien conocido antidepressivo. Los resultados se muestran en la figura 1.



Estos resultados confirman los de PETKOV concernientes a los efectos dosis-dependientes de aprendizaje y tiempos de retención de memoria en animales además de otras acciones estimulantes.

En otros experimentos en animales (ratas) desde el punto de vista metabólico (16) se estudió el efecto del ginseng después de 3 horas de ejercicio. El ginseng no ejerció efecto sobre el glicógeno hepático pero ejerció una pronunciada inhibición de la glicogenólisis en el músculo esquelético blanco, indicando que el extracto tiene una escasa acción sobre los carbohidratos durante el ejercicio prolongado lo que sugiere la base fisiológica de las propiedades antifatiga.

Un gran número de trabajos han sido publicados sobre las acciones antiestrés y tonificantes del Ginseng; en el presente estudio (17) se hace notar la protección ejercida a los animales tratados comparada con los controles en las mismas condiciones de estrés.

Estos experimentos que se muestran en la tabla 2 muestran claramente la interacción de la droga con los sistemas endocrinos y enzimáticos en estrés frío.

Tabla 2. ESTRÉS EN FRÍO (4 h. a 2°C) EN RATAS NORMALES

Tratamiento mg/Kg/i.p.	Tratamiento corporal Δ° C	SANGRE		PLASMA	
		Glucosa mg/100ml	NEFA μEq/l	Triglicéridos mg/100ml	Corticosteroides
Suero salino 0,5ml/100g	-0,65	110,7	665,0	30,9	77,6
Ginseng Saponinas ≈3,75	-0,24	108,6	811,6	27,6	81,9
Suero salino 0,5ml/100g	-0,62	115,3	808,6	28,2	-
ACTH 5	-1.28	126,6	719,4	55,8	-
Suero salino 0,5ml/100g	-0,47	110,4	576,4	25,0	-
Hidrocortisona Hemisuccinato 10	-0,32	116,9	448,3	24,8	-

En un estudio de la acción ergogénica del extracto de ginseng AVAKIAN ETAL (18) midieron el nivel de colesterol adrenal en respuesta al tratamiento durante el ejercicio, como un indicador de estrés – inducido por actividad adrenocórtica. Después de tres horas de ejercicio (Tabla 3) los animales tratados con ginseng tenían un nivel de colesterol adrenal más alto que el de los controles.

Tabla 3

		Reposo	1 ½ horas	3 horas
Glicógeno hepático mg/g	Control (7)	34,37	21,23	14,56
	Ginseng (7)	37,07	22,27	16,92
Colesterol adrenal mg/100g	Control (6)	4,93	3,77	2,91
	Ginseng (6)	4,78	3,86	3,56

La actividad de los extractos de ginseng a nivel hormonal es de todas formas muy compleja. Hay una gran cantidad de datos mostrando que no solamente el extracto actúa directamente sobre el sistema endocrino sino que estas acciones se dan por muchas de sus propiedades adaptogénicas.

En suma los siguientes puntos sobre las variaciones pueden ser citadas.

- .- La acción antiestrés del ginseng se reduce en gran manera por adrenalectomía.
- .- El ginseng continúa ejerciendo su acción antiestrés después de hipofisectomía, pero es necesario la administración de ACTH.
- .- La producción de CAMP que ocurre después de la administración de ginseng es inhibida por hipofisectomía lo cual indica el papel de la hipófisis.
- .- En la administración de corticosterona radiomarcada a animales tratados con ginseng adrenalectomizados y ovariectomizados, los esteroides se acumulan en las bajas estructuras del cerebro por ejemplo en el hipotálamo y el hipocampo.

Se concluye que la actividad del ginseng sobre el sistema endocrino puede ser erguida a la luz de los trabajos de HIAI y colaboradores (19) en el que el extracto de ginseng y las principales saponinas actúan primariamente sobre el eje hipotálamo – hipófisis y subsecuentemente sobre las glándulas adrenales: Así la actividad del ginseng sobre el eje hipotálamo-hipofiseoadrenal es un hecho racional para muchas de las peculiares actividades de esta droga sobre el estrés, la resistencia a la fatiga y sobre el comportamiento así como sobre el aprendizaje y retención de la memoria.

Se determinaron algunas actividades del ginseng para sus componentes específicos o fracciones: Las saponinas totales mostraron actividad hipoglicémica en ratones con diabetes inducida por alloxano cuando el ginseng fue dado antes y después de la inyección de alloxano (20).

1.- EFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Panaxan procedente de ginseng exhibe una significativa actividad hipoglicémica en ratones normales e hiperglicémicos por inducción de alloxano. Además la raíz de ginseng contiene un componente no identificado el cual baja el nivel de glucosa en sangre en ratas normales y diabéticas y estimula la liberación de insulina en animales diabéticos.

Todos los investigadores que han estudiado los efectos del PANAX GINSENG sobre el Sistema Nervioso Central, están de acuerdo en considerar a éste como un estimulante. En efecto Sandberg **(1)** demostró el efecto estimulante de las saponinas del ginseng mediante el test del cable sin fin en el ratón y este mismo autor junto a Petkov **(2)** demostraron que en el test de natación en ratones, la administración de ginseng mejora en un 34% el tiempo de natación. Pero para comprender mejor el efecto del ginseng sobre el Sistema nervioso central, es necesario detenerse en los estudios que llevaron a cabo Petkov y cols **(3)** sobre los reflejos condicionados y sobre el electroencefalograma. En primer lugar, Petkov quiso demostrar que “el extracto concentrado de ginseng posee un efecto estimulador, tanto sobre los procesos de estimulación cortical, como sobre los procesos activos de inhibición cortical”. Para ello llevó a cabo un ensayo mediante el método de los reflejos condicionados.

Método de los reflejos condicionados

Petkov utilizó ratas que colocó en jaulas en el fondo de las cuales se encontraba un hilo enrollado desnudo por el cual podía pasar la corriente eléctrica a su propia voluntad. En esta misma jaula se encontraba también una barra de madera que permitía a la rata escapar al influjo eléctrico. En estas condiciones, Petokv y cols. crearon un reflejo condicionado positivo de defensa en las ratas con una señal de campana (al oír la señal de campana se producía un influjo eléctrico y la rata huía hacia la barra). Una vez realizado el aprendizaje, se creó en las ratas un reflejo condicionado negativo mediante una señal de zumbido eléctrico que se realiza sin conectar el circuito. Durante todo el tiempo de aprendizaje, la mitad de las ratas fueron tratadas con un extracto de Ginseng, y la otra mitad con suero fisiológico.

Los resultados de este ensayo, indican que el Ginseng tiene un efecto favorable sobre el desarrollo de los reflejos condicionados. En efecto, el segundo día del experimento, las ratas tratadas con Ginseng presentaban el reflejo condicionado en un 90% de los estímulos acústicos (entre el 80 y el 100%) mientras que los animales tratados con suero fisiológico presentaban el reflejo condicionado solo en un 70% de los casos (variación entre el 40 y el 90%). Además, los resultados de este estudio demuestran que el Ginseng no sólo activa los procesos de estimulación cortical, sino también los procesos de inhibición cortical activa, ya que las ratas tratadas con Ginseng respondieron mejor al aprendizaje del reflejo condicionado negativo (zumbido eléctrico).

En la segunda fase de este estudio, se quiso investigar de que manera el Ginseng altera la acción de los fármacos que activan selectivamente el proceso de estimulación cortical (Fenamina) y de inhibición cortical (Bromuros). Para ello, después de haber logrado el reflejo condicionado en las ratas anteriores, se les inyectó una dosis infraliminal de fenamina (la mitad de los animales tratados con Ginseng y la mitad de los control) y una dosis infraliminal de NaBr (la otra mitad de los animales) y se repitieron los estímulos.

Los resultados obtenidos en estos estudios mostraron que, mientras la acción de las dosis infraliminales de fenamina apenas modificaba la actividad refleja de las ratas control, las ratas tratadas con Ginseng mostraron una mejora en sus funciones. Sin embargo no se ha podido demostrar una influencia del Ginseng sobre los efectos del Bromuro.

En resumen: Se destaca en este estudio que el Ginseng mejora la movilidad de los procesos cerebrales, contribuyendo a una actividad nerviosa superior, a una facilitación de la formación de nuevos reflejos condicionados y, con ello, a una estimulación de la capacidad mental y física.

Análisis encefalográfico de la acción del Ginseng

Este estudio fue también llevado por Petkov y cols., **(3)**. Para ello utilizó gatos en los cuales se colocaron diferentes electrodos y se les inyectó diferentes dosis de Ginseng. El resultado global de estas investigaciones, fue una moderada sincronización debida a la administración del Ginseng; sin embargo hay que diferenciar los siguientes puntos:

A.- En el caso de un EEG inicial sincronizado, la sincronización obtenida es normal.

B.- En el caso de un EEG inicial con una desincronización predominante, se observa una moderada sincronización.

C.- En el caso de una sincronización muy marcada, el Ginseng desencadena alteraciones que pueden caracterizarse como un estado intermedio entre la sincronización y la desincronización. Sólo posteriormente se establece una sincronización más duradera y menos marcada, característica del Ginseng. Se observa pues, un efecto favorable en una segunda fase.

Otra alteración característica de la actividad bioeléctrica cerebral provocada por el Ginseng es la aparición de potenciales primarios evocados. En efecto, los estímulos luminosos, acústicos, etc., no desencadenan normalmente potenciales evocados **(1)**, sin embargo tras la inyección de Ginseng, estos estímulos desencadenan potenciales evocados primarios. Repitiendo estos estímulos se observa, tanto antes como después de la administración de Ginseng, una desincronización progresiva de la actividad eléctrica cerebral, pero después de la administración del Ginseng, esta desincronización es más rápida y aparece a medida que se van produciendo los potenciales evocados primarios mantenidos; esta desincronización mayor es indicativa de un aumento de la excitabilidad cerebral.

Petkov y cols., **(3)** trabajaron también con animales con un foco epileptógeno provocado experimentalmente, y la manifestación más característica del Ginseng fue un aumento y una elevación de la frecuencia de los picos del foco epileptógeno. Esta agudización marcada de los picos puede considerarse también como una expresión de la excitabilidad aumentada de las estructuras cerebrales.

Según los autores de este experimento (Petkov y cols.) **(4)**, estas alteraciones del EEG causadas por el Ginseng, se deben a dos propiedades específicas:

1º.- La propiedad de aumentar la reactividad de las neuronas corticales

2º La propiedad de nivelar la labilidad funcional de las estructuras nerviosas corticales y sub-corticales, probablemente a un estado óptimo.

Si se tiene en cuenta que la acción bioeléctrica sincronizada de las neuronas es una característica de una labilidad equilibrada, una moderada sincronización provocada por el Ginseng, como se ha observado en casi todas las curvas de EEG, representa un estado de labilidad de las estructuras cerebrales superiores casi óptimo. En estas condiciones, la formación reticular se comporta como un discriminador diferencial auténtico que equilibra (según la intensidad) los impulsos activadores crecientes emitidos. De esta forma

aparecen las condiciones para una sincronización moderada con un tono óptimo, es decir, un tono que permite lograr las condiciones para el desarrollo óptimo de los procesos corticales (4). El índice de aumento de la reactividad de las células causado por el Ginseng es la presencia facilitada de potenciales primarios evocados, y la aparición de una desincronización mayor bajo la acción del ginseng con estímulos repetidos, es índice de aumento de la excitabilidad cerebral. La génesis de la excitabilidad cerebral óptima provocada por el Ginseng, sobre todo a nivel de las neuronas corticales, puede radicar en la aparición moderada de la actividad bioeléctrica cerebral.

2.- ACCION ADAPTOGENA

Los adaptógenos son sustancias que incrementan la resistencia general del organismo, de forma inespecífica y por tanto en este grupo se encuentran las sustancias desprovistas de efectos secundarios indeseados. Según I.I Brekhmann y I.V. Dardymov (5) un adaptógeno debe responder a los siguientes criterios:

- 1.- Debe ser inocuo y causar alteraciones mínimas en las funciones fisiológicas.
- 2.- Su acción debe ser inespecífica; debe aumentar la resistencia a las influencias nocivas de factores tanto físicos o químicos, como biológicos
- 3.- Un adaptógeno debe poseer una acción normalizadora, independientemente de la dirección de los cambios patológicos previos.

Pocas sustancias responden a estos criterios de forma exhaustiva. Todos los adaptógenos estudiados son de origen vegetal: El Panax Ginseng ha demostrado ser una de estas sustancias adaptógenas. Una de estas influencias nocivas para el organismo es el estrés. El valor de un adaptógeno se basa sobre su capacidad para incrementar la resistencia no específica al "estrés". Los adaptógenos estimulan el SNC y periférico y por tanto actúan sobre cada parte del organismo de forma directa o indirecta. El Panax Ginseng permite al organismo actuar a nivel inferior: contribuye a una utilización escasa de los carbohidratos, a una reconstitución de las reservas de glucógeno y compuestos fosforados de alta energía.

Esta reconstitución de nutrientes o anabolismo prepara al organismo para el siguiente "Stress". Brekhmann y Dardymov (5) han demostrado que los pacientes tratados con Ginseng presentan un mayor incremento del peso corporal después de una enfermedad prolongada, una mejor reconstitución de los componentes sanguíneos después de una hemorragia masiva y un mayor refuerzo del mecanismo de inmunidad. El Ginseng, como buen adaptógeno, cuando se administra en pequeñas dosis diarias, se encuentra siempre dispuesto a incrementar las defensas, pero mantiene esta defensa en su nivel umbral normal hasta la necesidad de utilización. El Panax Ginseng, a diferencia de los fármacos sintéticos, actúa de forma no específica y por tanto tiene un valor importante frente a un amplio espectro de alteraciones clínicas. Forma un sistema de defensa universal capaz de incrementar la resistencia del organismo frente a los factores físicos, químicos y biológicos.

Estudios experimentales han demostrado que el Ginseng protege las glándulas suprarrenales y el tiroides de diversas alteraciones; reduce los niveles de glucosa en los casos de hiperglucemia y aumenta estos niveles de azúcar en los casos de hipoglucemia. El hecho de que el ginseng, en calidad de sustancia adaptógena, pueda actuar de forma positiva sobre dos procesos directamente opuestos, como son la hiper y la hipoglucemia, es una evidencia de su capacidad homeostática normalizadora importante. Esta misma acción normalizadora, se ha observado también en los casos de enfermedades causadas por incremento o disminución de glóbulos rojos o blancos.

De esta forma quedan claras dos de las características de la acción adaptógena del Ginseng:

1ª.- El ginseng incrementa la resistencia general de organismo de forma no específica.

2ª.- El Ginseng tiene una capacidad homeostática normalizadora muy importante.

La administración del Ginseng aumenta pues, la resistencia del organismo a los agentes nocivos de naturaleza física, como son: el frío, el calor, los rayos ultravioleta o ionizantes; de naturaleza química, como son intoxicaciones, o de naturaleza biológica, como son los sueros, bacterias, etc. Todos estos datos han sido comprobados experimentalmente (véase trabajos de F. Sandberg e I.M Popov) (6,7).

3.- ACCION SOBRE LA CORTEZA SUPRARRENAL

Puesto que según la medicina popular China, el GINSENG parecía dotado de un efecto anti-inflamatorio y que según los conocimientos actuales entre los reguladores humorales de la inflamación, que están bajo control nervioso permanente, se encuentran, principalmente, las hormonas de la corteza suprarrenal. Petkov y cols., (14), estudiaron la influencia del Ginseng sobre la corteza suprarrenal. Para ello, se usaron ratas a las cuales se administró el extracto de Ginseng por vía oral. Los resultados de estos estudios se pueden resumir de la siguiente forma:

1.- La administración oral de extracto de Ginseng durante mucho tiempo produce una reducción estadísticamente significativa del número de eosinófilos en la sangre periférica.

2.- La administración del extracto de Ginseng produce un aumento de la concentración urinaria de corticosteroides en más de un 60%.

3.- En los animales tratados previamente con Ginseng, un "stress" fuerte produce una reducción evidente del número de eosinófilos, mientras que en los animales de control produce un incremento estadísticamente significativo del número de eosinófilos. Además el Ginseng parece tener efectos preventivos ante la necrosis de los animales sometidos a un fuerte estrés.

4.- La administración del Ginseng durante un periodo prolongado provoca una clara hipertrofia de las glándulas suprarrenales, aunque las diferencias de peso, de estas glándulas, con las de los animales de control, no son significativas.

5.- La administración de Ginseng durante 3 a 6 días origina una notable tendencia a la hipertrofia compensadora de la cápsula suprarrenal restante en las ratas sometidas a la adrenalectomía.

6.- El contenido en ácido ascórbico en la cápsula suprarrenal se encuentra ligeramente reducido en los animales tratados con el Ginseng en comparación con los animales de control.

7.- El contenido en colesteroína de las cápsulas suprarrenales en ratas normales y en ratas sometidas a la adrenalectomía, es más bajo después del tratamiento previo con Ginseng que en los animales de control.

Todos estos resultados indican que el extracto de Ginseng provoca un efecto estimulante sobre la corteza suprarrenal. Según los autores de este estudio, el efecto del Ginseng sobre las cápsulas suprarrenales se fundamenta en un aumento de la actividad y de la flexibilidad de los procesos corticales. Estos facilitan el paso a otros niveles de reacción que posibilitan la adaptación del organismo para su propia defensa. No hay que olvidar que existe una interacción entre las hormonas del hipotálamo, de la hipófisis y de las glándulas suprarrenales.

4.- ACCION SOBRE EL MÚSCULO

Petkov (3) estudió la acción del extracto de Ginseng sobre el músculo recto abdominal de rana aislada anotando el momento del inicio de la contracción muscular bajo la acción del fármaco añadido al líquido de baño, el tiempo transcurrido hasta la contracción máxima del músculo y el tiempo necesario para recuperar el tono inicial del músculo después del lavado. Los resultados obtenidos muestran que el Ginseng produce una contracción tónica mantenida del músculo recto. La contracción aparece de forma paulatina, alcanzándose la contracción máxima al cabo de 8 a 9 minutos, e incluso hasta 60 minutos más tarde. Después del lavado del Ginseng, la recuperación del tono inicial del músculo es muy lenta (de 1 a 3 horas). El valor umbral de la concentración de Ginseng con la cual se puede desencadenar una contracción muscular perceptible, es de 1:3000.

Si se comparan los efectos del Ginseng con los de la acetilcolina, se puede afirmar que el efecto contráctil del Ginseng sobre el músculo estriado es de 500 a 1000 veces menos intenso que el de la acetilcolina. Las diferencias de acción entre el Ginseng y la acetilcolina no son solamente cuantitativas, sino también cualitativas ya que, por lo general, la contracción producida por la acetilcolina aparece inmediatamente, discurre tormentosamente y regresa al valor del tono inicial de forma relativamente rápida, mientras que la contracción producida por los efectos del Ginseng suele ir precedida de un periodo de latencia, se desarrolla lentamente y el tiempo requerido para la relajación completa es dos veces mayor.

Por otra parte, la aplicación de la combinación de acetilcolina a una concentración umbral con una concentración óptima de Ginseng produce una potenciación de los efectos del Ginseng; Esta potenciación se observa también con concentraciones umbrales de Ginseng y de acetilcolina. Se ha demostrado,

además, que el Ginseng no tiene acción anticolinesterásica y que el veneno tónico cloruro de cadmio no altera los efectos del Ginseng.

Los efectos del Ginseng sobre el músculo parecen ser debidos a hecho de que el Ginseng fomenta la recuperación del depósito de potasio dentro de los elementos celulares, en particular de los músculos y de los nervios, facilitando de este modo la recuperación de su reactividad **(4)**.

5.- ESTUDIO DE LA ACCIÓN AFRODISIACA

K. H. AHN **(8)** han estudiado la acción de extractos alcohólicos de PANAX GINSENG sobre el útero aislado de ratón y han mostrado que, por lo general, este fármaco produce una contracción del útero aislado; sin embargo, en úteros de animales jóvenes se observa un efecto inhibitorio. Se observó, además una potenciación de las contracciones inducidas por el Ginseng, con tratamientos a base de estrógenos, progesteronas, o estrógenos/progesterona. Estos tratamientos no afectan la respuesta del útero aislado de ratón a la acetilcolina, 5-hidoxitriptamina, histamina, epinefrina y nor-epinefrina.

Por su parte, S.A. Hong y cols., **(9)** han estudiado el efecto del Ginseng sobre la reproducción en pollos, utilizando pollos Hamphorn que ya habían comenzado la producción de huevos y a los cuales se les administraron dosis de 2,9. 5,8 y 23,2 mg/Kg de extracto de Ginseng (estas dosis corresponden en el hombre a dosis “inferiores a la terapéuticas”, “dosis mínimas eficaces” y “dosis medias”, respectivamente). Los resultados obtenidos en estos ensayos mostraron un aumento significativo de la productividad de huevos, en particular con las mayores dosis empleadas.

Petkov **(2)** ha observado un efecto gonadotrópico del Ginseng determinado por el incremento del peso de la vesícula seminal y de la próstata. I. Sun **(10)** ha mostrado que una inyección de extracto de Ginseng provoca en las carpas (*Rhodeus amarus*) machos castradas, la aparición del vestido nupcial; esta reacción puede ser también provocada con hormona sexual masculina, yohimbina, estriquina, cantaridita y ergotonina y se entiende como un estímulo sexual. Igualmente ha sido posible la provocación de un efecto de celo en ratas blancas castradas, que se ha demostrado por el test de Allen Doisy. Se ha observado una proliferación de las células epiteliales **(10)**. Por su parte Y. J. Khon y cols., **(31)** estudiaron el efecto del Panax ginseng sobre el comportamiento de las ratas machos frente a las ratas hembras, por observación directa de su comportamiento y por el recuento del número de copulaciones realizadas por los animales. Para ello utilizaron dos grupos de ratas, a las cuales se administró por vía subcutánea, bien un extracto alcohólico de Ginseng (0,5 ml/100g de peso de una solución de extracto de ginseng) (4 mg de extracto alcohólico de Ginseng en 1ml de suero fisiológico), bien suero fisiológico durante cinco días consecutivos.

Durante el periodo oscuro del ciclo luz-oscuridad el sexto día del estudio, se introdujo con una rata macho una rata hembra en estado de estro artificial y se observó el comportamiento del macho durante 45 minutos. Los resultados fueron los siguientes:

1.- Después de varias “montadas” la mayoría de las cuales discurrieron con intromisión, los machos del grupo tratados con el Ginseng presentaron su primera eyaculación de forma significativamente más rápida que los machos del grupo control (latencia de intromisión + latencia eyaculatoria: grupo tratado: $169 \pm 103,5$ seg.; grupo de control $493,6 \pm 336,9 \pm$ seg., (P inferior a 0,01).

2.- En comparación con el grupo de control, el grupo tratado con el Ginseng eyaculó de forma significativamente más frecuente durante el periodo de observación de 45 minutos ($4,5 \pm 0,9$ (Ginseng) frente a $3,4 \pm 0,9$ (control) P inferior a 0,02).

3.- El número de “tampones de copulación” depositados en 10 días por los animales del grupo tratado con el Ginseng fue significativamente superior al número depositado por los animales del grupo de control ($9,3 \pm 2,8$ (Ginseng) frente a $4,9 \pm 2,6$ (control) P inferior a 0,01).

Los resultados anteriores muestran que el Ginseng facilita el comportamiento de las ratas machos frente a las ratas hembras.

Por tanto, el Ginseng estimula la corteza suprarrenal y, por tanto, se supone una base científica para la utilización del Ginseng como fármaco en el tratamiento de la impotencia en el hombre (2). Yamamoto (17) ha demostrado que el Ginseng aumenta la síntesis de ADN y de proteínas en los testículos. En otro trabajo, se ha clasificado el Ginseng como afrodisíaco (11, 12).

6.- OTRAS ACCIONES

En las otras acciones del Ginseng hay que señalar los siguientes puntos:

1º.- **Sobre la tensión:** Ante una tensión normal o alta, Petkov (15) ha demostrado que el Ginseng posee una acción hipotensora. Kaku y cols., (16) por su parte, ha demostrado que todas las saponinas aisladas del Ginseng poseen una acción bifásica sobre la presión sanguínea en ratas. Por lo general se observa una disminución de la presión sanguínea precedida por un ligero aumento.

2º.- **Sobre el cuadro sanguíneo:** Como ha presentado Petkov (15) en sus estudios de animales, el Ginseng determina un aumento del número de hematíes y de las cifras de hemoglobina, impidiendo el desarrollo de una anemia experimental por prostigmina. En estos animales se observa también una alteración del número total de leucocitos y de la fórmula sanguínea.

Por otra parte Sandberg (1) ha demostrado que la administración de Ginseng activa la formación de suero albúmina después de una hemorragia masiva, así como estimula la formación de cuerpos inmunes.

Como ha demostrado Yamamoto, el Ginseng ejerce una acción bioquímica sobre la médula ósea, aumenta la síntesis de ADN, ARN, de las proteínas y de los lípidos (17).

3º.- **Efecto sobre el metabolismo de los carbohidratos:** El Ginseng es capaz de regular el metabolismo de los hidratos de carbono y en particular en las hiperglucemias provocadas experimentalmente con adrenalina o glucosa. Los estudios de Petkov (15) en diferentes especies animales, han demostrado que el Ginseng potencia la acción hipoglucemiante de la insulina y que posee efectos hipoglucemiantes cuando se administra a grandes dosis. Además Belonossov (18) ha demostrado que el Ginseng estimula la reabsorción gastrointestinal de los compuestos fosforilados y aumenta la síntesis de los compuestos fosforilados ricos en energía.

4º.- **Acciones sobre el hígado y la digestión:** Sandberg (1) ha demostrado que el Ginseng reduce el contenido en colesterol del hígado y del suero en la hipercolesteremia experimental provocada en conejos.

En dosis bajas, el Ginseng estimula la motilidad, mientras que en dosis altas la reprime, como lo ha demostrado Petkov en sus experimentos en conejos (3). Además en animales de experimentación el Ginseng origina un incremento de peso (15). Como lo ha demostrado Sandberg (1), en las gastritis crónicas y en la resección, el tratamiento con Ginseng aumenta el apetito y modera los síntomas de la gastritis.

ESTUDIOS FARMACODINAMICOS

Los medicamentos se pueden dividir en dos clases:

1º.- Los que desencadenan un tipo de reacción inmediata por parte del organismo.

2º.- Los que actúan preferentemente sobre los procesos de recuperación del organismo, mejorando su reactividad y normalizándola.

El primer grupo representa la mayoría de los medicamentos actuales. Los fármacos del segundo grupo pueden proporcionar las condiciones óptimas para el desarrollo de una reacción adecuada del organismo frente a diferentes estímulos a través de una acción sobre éste o aquél proceso metabólico (principalmente de recuperación) mejorando la reactividad normal de los tejidos y del organismo. Como ha demostrado Petkov en sus diferentes experimentos, como ejemplo de un fármaco que actúa primordialmente sobre la reactividad del organismo se puede considerar el Ginseng, en particular por sus efectos sobre los estratos superiores del sistema nervioso central.

En primer lugar y en la mayoría de las investigaciones efectuadas en el animal y en el hombre, nunca el Ginseng presentó un efecto inmediato; además no se han presentado las manifestaciones típicas de una estimulación directa del sistema nervioso. En personas sanas a quienes se administró el Ginseng, no se ha observado ningún tipo de alteración del estado general, sobre todo del estado psíquico, según una valoración objetiva y subjetiva. Además, el Ginseng facilita la formación de reflejos condicionados, lo que significa que la acción del Ginseng aparece solo cuando el organismo ha estado sometido a algún tipo de estimulación previa. Sin provocar una excitación directa, el Ginseng prepara las células corticales para que reaccionen de forma óptima frente a los estímulos

adecuados. De esta manera se puede explicar la formación facilitada de reflejos condicionados y la estimulación de dosis infraliminales de fenamina.

El aumento de la reactividad de las neuronas corticales podrá explicar también algunos de los efectos más característicos y representativos del Ginseng, como es la aparición facilitada de potenciales evocados primarios.

Los efectos del Ginseng sobre el músculo aislado y sobre el intestino, son también demostrativos de un mecanismo de acción por cambios de reactividad. De igual forma Konstantinov demostró que el Ginseng estimula la respiración tisular y Benolossoff que el Ginseng estimula la reabsorción gastrointestinal de los compuestos fosforilados, así como la glucogenolisis. El Ginseng fomenta la recuperación del potasio dentro de los elementos celulares, especialmente del tejido nervioso y muscular y de este modo también la recuperación de su reactividad. Así se explica como es más fácil la formación de reflejos condicionados, y la aparición de potenciales evocados, etc., base de la acción del Ginseng.

El Ginseng actúa provocando una mejoría de la reactividad neuromuscular que se refleja al favorecer la recuperación del depósito de potasio intracelular; además posee una acción directa sobre la reactividad neuromuscular, activando inmediatamente el intercambio electrolítico a través de la membrana celular.

El hecho de que la acción del Ginseng sobre las funciones superiores del sistema nervioso central sea predominantemente un aumento de la reactividad cerebral pero sin provocar una acción inmediata, como sucede con los estimulantes clásicos tales como la cafeína y la fenilalanina, que normalmente alteran estado general, explica por qué después de la administración de este fármaco no aparecen estas manifestaciones. Por tanto, el Ginseng no altera el sueño, mientras que estimula la recuperación natural de las fuentes auxiliares de energía necesarias para los procesos de excitación e inhibición activa. Mejora la disposición general del organismo a la reacción, estimulando la reactividad de las estructuras titulares, especialmente de los elementos corticales. De esta forma el Ginseng contribuye a una mejoría de la actividad nerviosa superior, a una facilitación de la formación de nuevos reflejos condicionados y con ello a una estimulación de la capacidad mental y física. Así se explicaría también el efecto potenciador del Ginseng sobre el efecto estimulante cortical de la fenamina o de la acetilcolina sobre la contracción muscular.

Resumiendo, Puede decirse que los mecanismos por los que actúa el Ginseng mejorando la capacidad de reacción de las estructuras titulares (reactividad), especialmente de las neuronas de los niveles superiores del SNC, son los siguientes:

- 1.- Facilitar la recuperación de las fuentes de energía necesarias para los procesos de excitación e inhibición activa.
- 2.- Estimulación dinámica del ión potasio, factor importantísimo en la génesis del proceso de excitación.

3.- Aumento de la permeabilidad de la membrana mitocondrial y facilitación consiguiente de la síntesis y movilidad de los compuestos fosfóricos de alta energía como del paso de otras sustancias farmacológicas a los sistemas enzimáticos mitocondriales.

La consecuencia natural de la mejoría de la reactividad del SNC es una mejor regulación de las funciones de los órganos internos y una mayor precisión en la conservación de la homeostasis del organismo. Este es el mecanismo clave por el que aparecen en ocasiones acciones paradójicas del Ginseng.

CONCLUSIONES

Los estudios farmacológicos descritos muestran que el Ginseng actúa sobre el Sistema nervioso central, fortaleciendo y estimulando las funciones de éste, en particular en el caso de fatiga psíquica y neuromuscular, poseyendo además un efecto afrodisíaco y ligeramente hipotensor. Las propiedades farmacológicas del Ginseng se pueden clasificar de la siguiente forma:

- .- Es un energizante tónico, estimulante de las facultades intelectuales
- .- Eleva el tono psíquico, sensación de euforia, sin efectos excitantes.
- .- Mejora la circulación periférica.
- .- Protege los capilares de los problemas de fragilidad en la edad senil
- .- Devuelve la libido a la normalidad y adecua la capacidad funcional necesaria
- .- Ayuda a mantener el vigor juvenil hasta edades avanzadas.
- .- Por acción propia y por la derivada de la elevación de las capacidades vitales, se produce un aumento de la “confianza en sí mismo”, de la sensación de bienestar y del placer psíco-efectivo.

FARMACOCINETICA

Cuando se consideran los papeles farmacocinéticas de ginsenósidos individuales (24) se encuentran una considerable diferencia entre protopanaxadiol y protopanaxatriol derivados con respecto a niveles en plasma, distribución en tejidos y vida media. La presencia de un grupo hidroxilo sobre la glicona modifica profundamente los parámetros cinéticos. Por otra parte los datos sobre los niveles sanguíneos y valores de excreción de los ginsenósidos están sin concluir dependiendo de la sensibilidad del método de determinación.

VITAMINA E (α - Tocoferol)

TOXICOLOGIA

En estudios agudos y crónicos se ha encontrado una DL-50 superior a 2.000 mg/Kg. En ratón la dosis más alta controlada ha sido de 50.000 mg/Kg ,5.000mg/Kg en rata y 2.000mg/Kg en conejo.

No se han encontrado efectos mutagénicos, teratogénicos ni carcinogénicos.

FARMACOLOGIA

La vitamina E es el principal antioxidante liposoluble; Su misión es mitigar la acción de radicales libres y por tanto eliminar la peroxidación lipídica.

Estabiliza los lípidos insaturados frente a la autooxidación.

Los radicales procedentes de compuestos tóxicos o generados por procesos metabólicos penetran en el organismo y reaccionan con los ácidos grasos poliinsaturados; La alteración de éstos conduce a las lesiones celulares. En la peroxidación de lípidos el radical peroxil actúa como portador de la cadena y la Vitamina E debe eliminar este radical antes de que sea capaz de atacar la molécula lipídica.

La Vitamina E interviene en el mantenimiento de la fertilidad. Se ha visto experimentalmente en estudios en ratas que la supresión de la vitamina E daba como resultado esterilidad, falta de concepción o reabsorción fetal: En los machos esta carencia afecta a las células germinales y a las endocrinas, observándose degeneración del epitelio germinal e incluso atrofia de los órganos genitales.

Modernamente un equipo de investigación de Geva et al. Ha demostrado que con un tratamiento diario durante un mes de 200mg se mejoraban los índices de fertilidad en el hombre, ya que la vitamina E protege las estructuras celulares del esperma del daño causado por los radicales libres.

La Vitamina E interviene en el metabolismo de ácidos nucleicos, proteínas y lípidos. En el metabolismo del ácido arquidónico y prostaglandina (PG).

ABSORCION

El proceso de absorción es por difusión pasiva desde el intestino delgado al enterocito. Los órganos efectores de esta vitamina son: el Hígado, Glándulas

adrenales, sistema reproductor, músculo, riñón, pulmones y médula ósea. Se estima una vida media biológica de quince días.

La vitamina E se elimina principalmente por vía fecal, también se elimina por la bilis y la orina.

BIOTRANSFORMACION

El principal producto de oxidación hepática del α -tocoferol es la α -tocafenilquinona que se reduce posteriormente a hidroquinona pudiéndose conjugar con el ácido glucorónico secretándose en la bilis o degradándose en los riñones a ácido α -tocoferónico y eliminándose por la orina.

INTERACCIONES

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

JALEA REAL

No se conocen estudios.

CONCLUSIONES

Los principios activos de la especialidad presentan muy baja toxicidad y desde luego ninguna a la formulación y dosificación propuestas.

La dosificación del ginseng como adaptógeno es correcta y su utilización como agente antifatiga, antiestrés, estimulante del SNC, antidepresivo, etc. Está justificado así como su actividad farmacológica a través del eje hipotálamo-hipofiseo adrenal. El papel de antioxidante lipídico de la Vitamina E le confiere sus propiedades farmacológicas. La Jalea real aporta oligoelementos y vitaminas.

De esto se puede inferir su correcta clasificación como tónico y reconstituyente.

BIBLIOGRAFIA

- 1) MARTINDALE 26 EDICION
- 2) GOODMAN AND GILMAN 20 EDICION
- 3) VITAMINA E USOS PREVENTIVOS Y TERAPEUTICOS ILLERA MARTÍN
- 4) INFORME INDENA

Bibliografía INFORME INDENA

- 1) Nabata H., et al., Japan J. PHARMACOL., 23,29-41 1973
- 2) Takagi K., et al., Japan J. Pharmacol., 22, 339-346, 1972
- 3) Kaku T., et al., Arzneimittel. Forsch., 25, 539-47, 1975
- 4) Soldati F., Proc 4th Intern. Symp. 119-126 Korea 1984
- 5) Hess F.G. et al., Fd. Chem. Toxic. 20, 189,1982
- 6) Jones B.D., et al., Psychopharmacol.,7, 201-202, 1987
- 7) Hess F.G. et al., Fd. Chem. Toxic.20, 189, 1982
- 8) Brekhman I.I., Apt. Delo 6, 34-38, 1959
- 9) Brekhman I.I et al.,Lloydia 33, 46, 1969
- 10)S.A. Hong et al., Kor, J. Pharmacol. 110-11, 1974
- 11) W. Petkov et al., Arzneimittel. Forsch. 5, 305-11, 1959
- 12) Takagi et al., Japan J Pharma. 24, 41, 1974
- 13)Avakian E.V., et al., Planta Medica 51, 151-4, 1984
- 14) Steru L., et al., Psychopharmacology 85, 367-70, 1985
- 15)Petkov V. Et al., Arzneimittel. Forsch, 28, 388-93, 1978
- 16) Saito et al., Japan J. Pharmacol., 24, 119-27, 1977
- 17) Bombardelli E. Et al., Proceedings-of 3rd Int. Ginseng Symp. Seoul Korea pag. 9-16, 1980
- 18) Avakian E.V. et al., Planta Medica 36, 43-48, 1979
- 19)Hiai S., Endocrinol. Japan 26, 661-65, 1979
- 20) Bao TT. Acta Pharma. Sin., 16, 618-20, 1981
- 21) Cono C., et al., J Ethnopharmacol 14, 255-59, 1985
- 22) Oshima Y., et al., J Pharmacobiodyn., 5, 547-54, 1982
- 23)Waki I. Et al. J Pharmacobiodyn., 5, 547-54, 1982
- 24)Yokozawa T., et al, Chem. Pharm. Bull., 23, 3095-100, 1975

Bibliografía usada en los estudios farmacológicos y farmacodinámicos

- (1).- Sandberg, Der Deutsche Apotheker. 24, 4 (1972)
- (2).- Petkov W. Pharm. Ztg. 113, 1281 (1968)
- (3).- Petkov W. Arzneim. Forsch. 11, 288 (1961)
- (4).- Petkov W. Arzneim. Forsch. 11,418 (1961)
- (5).- Il. Bekhman Annu Rev. Pharmacol. 9, 419-30 (1969)
- (6).- I. M. Popov, Manuscript Geront. Symp. Lugano (1975)
- (7).- Sdberg, Manuscript Geront. Symp. Lugano (1975)
- (8).- K. H. Ahn Korean Choongang uihak. 3, 251-4 (1962)
- (9).- S. A. Hong, Hyundae Yuhak 1. (1) 43-5, Insam Munhum Teukjip (Seoul) 3, 21-4 (1962)
- (10).- I. Sun, Arch. F. Exp. Pathol. U . Pharmackol, 170, 443 (1933)
- (11).- B. Schulz, österr. Apoth. Zeitung 12,272 (1958)
- (12).- H. Hofman Pharmazia 5,560 (1950)
- (13).- V. Weber Südd. Apoth. Zeitung, 78, 645, 657, 667 (1938)
- (14).- W. Petkov. Arzneim. Forsch. 12, 1078-81 (1963)
- (15).- Petkov W. . Arzneim. Forsch. 9, 305 (1959)
- (16).- Kaku et al Arzneim. Forsch. 25, 343,539 (1975)
- (17).- Yamamoto et al. Manuscript Geront. Symp. Lugano (1975)
- (18).- I.S. Belonosov Ebdt 4, Folge 5, 203-208 Verlag d. Akad. D. Wiss der URSS, Leningrad, (1960)
- (19).- S. Sibata Manuscript Geront. Lugano (1975)
- (20).- F. Sandberg Z. Práklin Geriatr. 11, 264 (1974)
- (21).- H. Jüngen Schöpfer, Deutsche Apoteker Zeitung, 116, nº 1-2, p. 1.7
- (22).- L. Keun Woo et al. J. Pharmac. Soc. Korea, 17. 129-136 (1973)
- (23).- H. Oura et al. Planta medica Vol. 28, 1975 nº 1, p. 76, 88
- (24).- J. Yun KIM, Korean J. Pharmacognosy, Vol 5, nº 2 p. 85-101
- (25).- M. Raymond FAMET, Acedemia des Sciences, 5 Dec. 1962.p. 3269-3271
- (26).- Kitagawa et al. Dol. Pharmacol. Jap. 57 (5), 384-54
- (27).- Takagi et al Jap. J. Pharmacol 22. 339-46
- (28).- B. H. Han Korean S. Pharmacol 5 (1) 44
- (29).- F. Wiedemann, Hipócrates, 28, 52 (1957)
- (30).- S. Shibata et al. Tetrahedron Letlers, 10, 419 (1962)
- (31). - Y. S. Kivon, S. Cath. Med. Coll. Vol. 26, p. 135-41 (1974)