

ORIGINAL

Efecto protector de 2 presentaciones comerciales de *Ginkgo biloba* sobre las alteraciones motoras inducidas por el jugo de yuca (*Manihot esculenta* Crantz) en la rata Wistar



E. Rivadeneyra-Domínguez^{a,*}, A. Vázquez-Luna^{a,b}, J.F. Rodríguez-Landa^{a,c},
C.V. Mérida-Portilla^a y R. Díaz-Sobac^{a,b}

^a Laboratorio de Farmacotoxicología, Facultad de Química Farmacéutica Biológica, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México

^b Laboratorio de Biología y Química Molecular de Frutas, Instituto de Ciencias Básicas, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México

^c Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México

Recibido el 31 de enero de 2016; aceptado el 27 de febrero de 2016
Accesible en línea el 26 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

Yuca;
Ginkgo biloba;
Nado lateral;
Alteración motora;
Linamarina;
Konzo

Resumen

Introducción: Se evaluó el efecto protector de 2 presentaciones comerciales de *Ginkgo biloba* sobre las alteraciones motoras inducidas por el consumo de jugo de yuca (*Manihot esculenta* Crantz) en ratas macho Wistar.

Método: Los efectos se evaluaron en las pruebas de campo abierto y nado a los 0, 7, 14, 21 y 28 días de tratamiento, una hora después de la administración correspondiente.

Resultados: A partir del día 21 del consumo de jugo de yuca incrementó el número de cuadros cruzados en campo abierto y, en la prueba de nado, produjo el nado lateral a partir del día 7, con respecto al grupo control.

Conclusión: Los extractos de *Ginkgo biloba* previnieron las alteraciones motoras asociadas al consumo de jugo de yuca, probablemente por el contenido de flavonoides presentes en ambas presentaciones de *Ginkgo biloba*.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: edrivadeneyra@uv.mx, [rivadeneyra2002@hotmail.com](mailto:rivadeneira2002@hotmail.com) (E. Rivadeneyra-Domínguez).

KEYWORDS

Cassava;
Ginkgo biloba;
 Lateral swim;
 Motor alterations;
 Linamarin;
 Konzo

The protective effect of two commercial formats of *Ginkgo biloba* on motor alterations induced by cassava juice (*Manihot esculenta* Crantz) in Wistar rats

Abstract

Introduction: This study evaluated the protective effects of 2 commercial formats of *Ginkgo biloba* on motor alterations induced by cassava (*Manihot esculenta* Crantz) juice consumption in male Wistar rats.

Methods: The effects were evaluated with the open field and swim tests at 0, 7, 14, 21, and 28 days of treatment, one hour after administering the product.

Results: Compared to controls, open field crossings increased after day 21 of cassava juice consumption, and lateral swimming in the swim test was reported after day 7.

Conclusion: *Ginkgo biloba* extracts prevented motor alterations associated with cassava juice consumption, probably due to the flavonoid content in both formats of *Ginkgo biloba*.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La yuca (*Manihot esculenta* Crantz) también llamada mandioca o cassava es un arbusto leñoso perenne de la familia Euphorbiaceae¹. Debido a su alto contenido de almidón en la raíz y a su adaptación a cultivos en suelos pobres y climas secos, es una opción alimenticia en regiones tropicales de Asia, África y América². No obstante, en la yuca se encuentran los glucósidos cianogénicos linamarina y lotaustralina³. La linamarina, por acción de la enzima linamarasa, también contenida en la planta, libera ácido cianhídrico al hidrolizar el glucósido⁴. El procesamiento inadecuado de yuca, así como su consumo excesivo, han sido asociados con enfermedades como el hipotiroidismo y con 2 enfermedades neurológicas relacionadas con la presencia de cianuro: la neuropatía atáxica tropical, que es una polineuropatía periférica que cursa con sordera sensitivoneural y atrofia óptica y el konzo, una paraparesis espástica⁵. En la investigación experimental, se ha encontrado que el jugo de yuca produce un hiperactividad motora en la prueba de campo abierto, así como alteraciones motoras en la prueba de nado evidenciadas por el nado lateral en la rata macho Wistar. Se ha propuesto que estas alteraciones podrían estar relacionadas con el contenido de linamarina en el jugo de yuca, sin descartar la participación de otros compuestos químicos contenidos en el jugo⁶.

Por otro lado, el *Ginkgo biloba* es una planta de la familia *Ginkgoaceas* que posee diversos principios activos con actividad biológica y farmacológica⁷. Diversos estudios fitoquímicos reportan que el extracto de las hojas de *Ginkgo biloba*, contiene 24% de flavonoides, 6% de terpenoides, 5-10% de ácidos orgánicos y menos de un 5% de polímeros con base flavonoide⁸⁻¹⁰. El extracto ha sido utilizado por sus propiedades antioxidantes y estabilizadoras de la membrana neuronal, en personas que han sufrido accidente cerebrovascular⁸. También se ha utilizado en el tratamiento de Alzheimer, por sus propiedades benéficas sobre los procesos de atención, memoria y psicomotricidad¹¹. El extracto de *Ginkgo biloba* posee además una actividad antioxidante destacable. Mohanta et al.¹² demostraron que el extracto

de esta planta protege contra el efecto de la oxidación presente en una emulsión. El grado de peroxidación lipídica de la grasa presente en la emulsión se retrasa entre 24 y 43 h, en función de la concentración del antioxidante. Además, el tratamiento con *Ginkgo biloba* protege a las neuronas de la excitotoxicidad inducida por la sobreactivación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y la isquemia focal cerebral. El efecto neuroprotector del *Ginkgo biloba* podría correlacionarse también con su capacidad inhibitoria de las especies reactivas de oxígeno, además de evitar las convulsiones¹³. Lo anterior hace suponer que el extracto de *Ginkgo biloba* podría prevenir el deterioro motor y cognitivo asociado al consumo del jugo de yuca, una posibilidad que requiere ser explorada.

En el mercado existen diversas presentaciones comerciales del extractos estandarizados o no estandarizados de *Ginkgo biloba*^{12,14}, en cuanto a sus componentes químicos. Sin embargo, en la mayoría de los casos se carece de estudios que sustenten sus propiedades terapéuticas que se les atribuyen, lo cual podría poner en riesgo a las personas que los consumen. Es por ello que es necesario explorar sus efectos farmacológicos y compararlos entre diferentes presentaciones comerciales, es decir, aquellas que están sustentadas por un laboratorio farmacéutico y aquellos que se venden sin este respaldo. Por lo anterior, nuestro objetivo fue evaluar si el tratamiento con 2 presentaciones comerciales de *Ginkgo biloba* ejercen un efecto protector contra las alteraciones motoras inducidas por el consumo crónico del jugo de yuca (*Manihot esculenta* Crantz) en la rata Wistar.

Métodos**Sujetos**

Se utilizaron 48 ratas macho adultas de la cepa Wistar con un peso aproximado de 250 g al inicio del experimento. Las ratas fueron mantenidas en cajas de acrílico translúcidas

en el bioterio de la Facultad de Química Farmacéutica Biológica de la Universidad Veracruzana, con temperatura ambiente y ciclo de luz-oscuridad de 12/12 h (la luz se encendía a las 7:00 am). El acceso al agua y alimento fue *ad libitum*. Todas las manipulaciones experimentales, así como el cuidado y el manejo de las ratas se realizaron de acuerdo a las especificaciones nacionales de la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999¹⁵ e internacionales de la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (National Research Council, 1996)¹⁶.

Obtención del jugo de yuca

Las raíces de yuca fueron colectadas en el poblado de la Defensa, situado en el Municipio de Yecuatla, en el estado de Veracruz, a una altitud de 260 m sobre el nivel del mar. La autenticación de la yuca fue realizada en el Instituto de Ecología A.C. (INECOL) como *Manihot esculenta* Crantz por el Dr. Sergio Avendaño Reyes, curador del herbario XAL.

El jugo de yuca se obtuvo de acuerdo con estudios previos. Para evitar cualquier proceso de degradación, se preparó todos los días antes de la administración. Los tubérculos se lavaron justo después de la recolección, fueron pelados y cortados en piezas de aproximadamente 5 × 2 × 2 cm para facilitar y estandarizar las dosis administradas, el jugo de yuca se obtuvo con un extractor de jugos (Moulinex Modelo Centri III, Celaya, Guanajuato, México), e inmediatamente se administró a las ratas⁶.

Extractos de *Ginkgo biloba*

Se utilizó el medicamento VASODIL®-25 ml (Laboratorios ALTANA Pharma, México) en forma alópata con extracto seco de *Ginkgo biloba* 40 mg y estandarizado a 9,6 mg de glucósidos flavónicos calculados como quercetina y canferol. Adicionalmente, se utilizó un suplemento alimenticio «*Ginkgo biloba*» como fórmula naturista elaborado a base del extracto de *Ginkgo biloba* (Laboratorio AVANFARMA COHONASA, México).

Cuantificación de flavonoides por espectrofotometría

Se reflujo 1 mL de muestra de cada uno de los ginkgos durante 2 h con 20 mL de ácido sulfúrico al 10% y 20 mL de etanol al 50%, luego se enfrió y se filtró con ayuda de vacío. El residuo se lavó con 30 mL de etanol al 50%, el filtrado se evaporó hasta la mitad del volumen inicial, se enfrió y filtró, lavando el precipitado con 40 mL de agua destilada, el precipitado se disolvió con 70 mL de etanol al 96%, finalmente la solución se aforó a 100 mL. Posteriormente, se leyeron las absorbancias a 258 nm. Como patrón se emplearon 0,04 g de quercetina, los cuales se disolvieron con etanol al 96% hasta completar un volumen de 50 mL, de esta solución se tomó 1 mL y se diluyó a 100 mL con etanol al 50%. El blanco

consistió en una solución de etanol al 50%¹⁷. La expresión empleada para el cálculo fue la siguiente:

$$X = \frac{A_m \times P_R \times 5}{A_R} \times 100$$

donde:

X: contenido de flavonoides totales expresados como quercetina (%).

Am: absorbancia de la solución muestra (nm).

PR: peso de la sustancia de referencia (g).

AR: absorbancia de la solución de referencia (nm).

Identificación y cuantificación de quercetina, catequina y ácido gálico por cromatografía líquida de alta resolución

Se tomaron 20 mL de los extractos obtenidos para la anterior medición, los cuales fueron filtrados a través de un microfiltro de 0,45 mm para poder inyectarlos. Se utilizó un equipo de cromatografía de líquidos (HPLC) Varian model ProStar 210, equipado con un detector UV y 2 bombas. Una columna C18 de fase reversa 4,6 × 250 mm, 5 μm (Agilent, Wilmington, EE. UU.). La fase móvil A fue agua:acetonitrilo 80:20 y la B acetonitrilo grado HPLC. Se usó una velocidad de flujo de 0,8 mL, longitud de onda de acuerdo con el compuesto de interés y un volumen de inyección de 20 μL¹⁸. Para la cuantificación de cada uno de los flavonoides se utilizó la metodología de enriquecimiento de pico mediante estándares de quercetina, ácido gálico y catequina (Sigma-Aldrich).

Pruebas conductuales

Actividad locomotora

La prueba consistió en colocar a la rata en una caja de acrílico opaca de 44 × 33 × 20 cm cuya base estuvo dividida en 12 cuadros de 11 × 11 cm, por un periodo de 5 min. En esta prueba fueron evaluados el número y la duración de conducta vertical, que corresponde a los periodos en los cuales la rata adquirió una postura vertical respecto al piso, apoyada en sus extremidades posteriores. También se evaluó el número de cuadros cruzados tomando como criterio que la rata pasara al menos 3 cuartas partes de su cuerpo de un cuadro a otro. Esta última variable fue utilizada para identificar o descartar efectos de hipoactividad, hiperactividad o no cambios en la motricidad inducida por los tratamientos. La conducta vertical fue utilizada para detectar posibles alteraciones de coordinación motora.

Prueba de nado

Las ratas fueron colocadas individualmente en un estanque de vidrio (26 × 29 × 50 cm) lleno con agua (25 ± 1 °C) durante 5 min. La profundidad del agua se ajustó de tal manera que la rata pudiera tocar el fondo del estanque con una o 2 de sus extremidades posteriores incluyendo la cola. Al inicio de la prueba, la rata fue colocada en la esquina del estanque. La rata nadó vigorosamente tan pronto fue colocada en el agua. Ninguno de los animales se ahogó. Después de la

conducta inicial de nado, la rata desplegó el nado lateral. La variable dependiente fue el número de veces que la rata desplegó el nado lateral en esta prueba. El nado lateral es definido operacionalmente como la conducta en la cual la rata nada lentamente sobre uno de sus costados sin mantener un equilibrio horizontal. Durante esta conducta, la rata nadó sobre su costado derecho o izquierdo, manteniendo su cabeza horizontalmente. Sus extremidades posteriores permanecían extendidas y rígidas, paralelas a la superficie del agua, por breves periodos. Las extremidades posteriores se movían incoordinadamente para lograr su desplazamiento en el agua⁶. Una o ambas extremidades anteriores permanecían retraídas (replegadas). Después de este nado lateral, las ratas eventualmente nadaron «normalmente» por breves periodos.

Todas las sesiones en campo abierto y nado fueron video-grabadas para posteriormente realizar el registro de las variables por 2 observadores independientes hasta lograr una concordancia mayor del 95%.

Grupos experimentales

Se realizó un diseño mixto con 6 grupos de ratas. Un grupo (VEH, n = 8) recibió el vehículo (agua purificada), un segundo grupo recibió el jugo de yuca (YUC, n = 8) equivalente a 28,56 mg de yuca por kg de peso de la rata, otro grupo recibió el extracto alópata de *Ginkgo biloba* (GINK-AL, n = 8), un grupo más recibió el extracto de *Ginkgo biloba* naturista (GINK-NAT, n = 8). Finalmente, se incluyeron 2 grupos más que recibieron la combinación de tratamientos *Ginkgo biloba* alópata más jugo de yuca (GINK-AL+YUC, n = 8) y *Ginkgo biloba* naturista más jugo de yuca (GINK-NAT+YUC, n = 8). La cantidad de jugo de yuca fue seleccionada de un estudio previo⁶ en el cual se identificó que es la dosis mínima efectiva para producir alteraciones motoras en las pruebas de campo abierto y nado. Todos los tratamientos se administraron por vía oral en un volumen de 4 mL/kg. La dosis utilizada de los extractos de *Ginkgo biloba* se ajustaron de tal manera que a una rata con un peso de 250 g recibiera una dosis de 160 mg/kg por vía oral, la cual es equiparable con la dosis recomendada para el consumo humano de acuerdo con las especificaciones del proveedor. Los tratamientos fueron administrados diariamente entre 9:00 y 9:30 am, durante 28 días consecutivos, primero el *Ginkgo biloba* y media hora después el jugo de yuca. Los efectos fueron evaluados en los días 0, 7, 14, 21 y 28 de tratamiento en las pruebas de campo abierto y nado.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados mediante ANOVA de 2 vías considerando como factor A los tratamientos y como factor B los días de tratamiento. Cuando en la ANOVA se alcanzaron valores de $p \leq 0,05$, se aplicó la prueba *post hoc* de Student-Newman-Keuls. Los resultados se presentan como la media \pm el error estándar de cada variable.

Tabla 1 Contenido de flavonoides de dos presentaciones comerciales de *Ginkgo biloba*

Componente	Alópata	Naturista
Quercetina	0,36 \pm 0,09 mg*	0,12 \pm 0,05 mg*
Ac. gálico	2.829 \pm 0,21 mg*	2.225 \pm 0,28 mg*
Catequina	11.235 \pm 0,13 mg*	8,75 \pm 0,22 mg*
Flavonoides totales	16.83 \pm 0,7%	32,67 \pm 0,4%

* C-ontenido expresado por cada 100 mL de muestra.

Los datos son presentados como la medias \pm el error estándar.

Resultados

Contenido de flavonoides

En la [tabla 1](#) se muestran las concentraciones de los flavonoides que se cuantificaron en las 2 presentaciones comerciales del extracto de *Ginkgo biloba*. Como se puede observar en la tabla, no hubo diferencias significativas en cuanto al contenido de ácido gálico. Para catequina y quercetina sí hubo diferencias, siendo mayor el contenido para el ginkgo alópata; sin embargo, el contenido de flavonoides totales para la muestra naturista fue casi el doble de la muestra alópata, lo que podría suponer que dicho porcentaje es superior debido a la presencia de otros flavonoides, los cuales podrían corresponder a canferol como ha sido reportado en este tipo de producto.

Actividad locomotriz en campo abierto

Cuadros cruzados

El análisis del número de cuadros cruzados reveló diferencias significativas de acuerdo a los tratamientos ($F_{[5,210]} = 13.816$; $p < 0,001$), a los días de tratamiento ($F_{[4,210]} = 17.145$; $p < 0,001$) y a la interacción de factores ($F_{[20,210]} = 2,44$; $p < 0.001$). La prueba *post hoc* reveló que el grupo yuca no modificó significativamente el número de cuadros cruzados a lo largo del experimento con respecto a su sesión basal. No obstante, el grupo yuca en los días 21 y 28 de tratamiento tuvo un mayor número de cuadros cruzados con respecto al grupo vehículo, GINK-AL y GINK-NAT. Adicionalmente, se observó que el efecto producido por el jugo de yuca sobre esta variable fue prevenido por el tratamiento simultáneo con GINK-AL y GINK-NAT ([tabla 2](#)).

Conducta vertical

El análisis de la conducta vertical reveló diferencias significativas de acuerdo con los tratamientos ($F_{[5,210]} = 12,95$; $p < 0,001$), a los días de tratamiento ($F_{[4,210]} = 8,21$; $p < 0,001$) y en la interacción de factores ($F_{[20,210]} = 1,719$; $p < 0,001$). La prueba *post hoc* reveló que el grupo yuca no modificó significativamente el número de conducta vertical a lo largo del experimento con respecto a su sesión basal. No obstante, este grupo a partir del día 14 de tratamiento tuvo un mayor número de cuadros cruzados con respecto al grupo vehículo, GINK-AL y GINK-NAT. También se observó que el efecto producido por el jugo de yuca sobre el número de

Tabla 2 Número de cuadros cruzados en la prueba de campo abierto

Tratamiento	Día 0	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28
VEH	52,6 ± 5,8	37,6 ± 8,7*	24,5 ± 3,57*	14,0 ± 4,49*	16,25 ± 2,5*
YUC	44,5 ± 9,8	28,6 ± 4,1	29,1 ± 7,8	36,75 ± 5,1*	42,0 ± 2,1**
GINK AL	42,0 ± 6,05	17,3 ± 3,8*	19,6 ± 4,5*	8,0 ± 1,9*	11,0 ± 3,3*
GINK AL-YUC	33,3 ± 1,9	24,1 ± 3,4	23,5 ± 2,4	11,0 ± 2,0*	16,13 ± 2,3*
GINK NAT	27,0 ± 6,8	28,3 ± 3,8	26,6 ± 5,0	8,12 ± 1,9*	7,7 ± 1,7*
GINK NAT-YUC	32,8 ± 7,0	34,2 ± 3,4	21,8 ± 3,6	18,0 ± 2,9*	9,0 ± 1,4*

Los valores representan la media ± el error estándar de 8 ratas.

GINK AL: *Ginkgo* alópata; GINK AL-YUC: *Ginkgo* alópata-yuca; GINK NAT: *Ginkgo* naturista; GINK NAT-YUC: *Ginkgo* naturista-yuca; VEH: vehículo; YUC: yuca.

* $p < 0,05$ vs. el día basal del mismo grupo;

** $p < 0,05$ vs. los demás grupos en el mismo día de tratamiento.

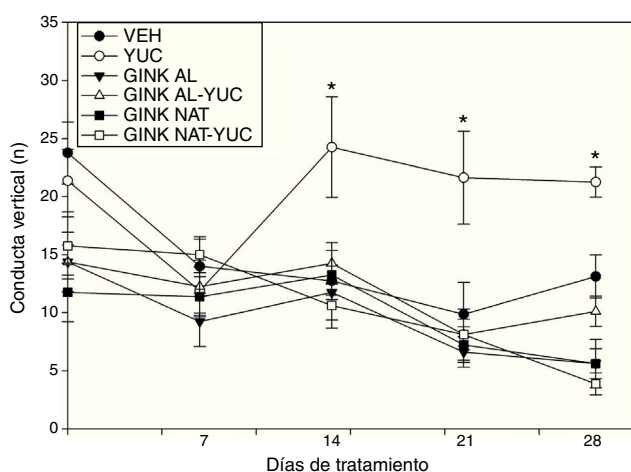


Figura 1 Conducta vertical en campo abierto. El grupo yuca mantuvo el número de conducta vertical a lo largo del estudio, un efecto que fue prevenido por el tratamiento simultáneo con los extractos de *Ginkgo biloba*.

* $p < 0,05$ vs. los demás grupos en el mismo día de tratamiento.

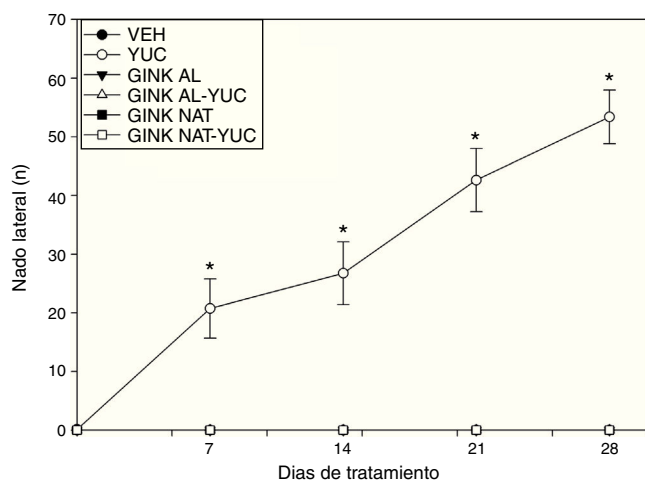


Figura 2 Nado lateral en la prueba de nado. El grupo tratado con el jugo de yuca produjo el despliegue de la conducta de nado lateral, el cual fue significativo a partir del día siete de tratamiento.

* $p < 0,05$ vs. día basal del mismo grupo y los demás grupos en el mismo día de tratamiento.

conducta vertical fue prevenido por el tratamiento simultáneo con GINK-AL y GINK-NAT (fig. 1).

Prueba de nado

Nado lateral

El nado lateral solo fue desplegado por los animales que fueron tratados con el jugo de yuca. El análisis estadístico de esta variable reveló diferencias significativas de acuerdo al tratamiento ($F_{[5,220]} = 237,76$; $p < 0,001$), a los días de tratamiento ($F_{[4,210]} = 24,256$; $p < 0,001$) y a la interacción de factores ($F_{[20,210]} = 24,325$; $p < 0,001$) (fig. 2). La prueba *post hoc* reveló que a partir del día 7 de tratamiento, el grupo tratado con el jugo de yuca incrementó significativamente el número de episodios de nado lateral, respecto al día basal y a las sesiones respectivas del grupo vehículo. El efecto producido por el jugo de yuca sobre esta variable fue prevenido por el tratamiento simultáneo con los extractos de *Ginkgo biloba* (fig. 2).

Discusión

La prueba de campo abierto es empleada para medir la motricidad de los organismos, una conducta innata y específica que depende de la maduración del sistema nervioso central, así como de la integridad de las vías motoras que controlan el movimiento^{19,20}. La motricidad representa el desplazamiento de un animal en respuesta a estímulos ambientales^{19,20} o tratamientos farmacológicos que inhiben o estimulan la actividad motriz^{19,20}. Se ha encontrado que las ratas evaluadas repetidamente en campo abierto disminuye la exploración debido a un proceso de habituación a las condiciones de la caja²¹. La habituación se caracteriza por la disminución del número de cuadros cruzados y otras conductas asociadas a la exploración, como la conducta vertical²². En tanto que los animales sometidos a estrés o al consumo de sustancias con actividad neurotóxica como el metilazoximantol (un principio activo de la cicada *Dioon spinulosum*) o la linamarina contenida en el jugo de yuca no se habitúan a las condiciones de prueba^{6,22}, lo cual al parecer está asociado con alteraciones en las vías y sistemas de neurotransmisión involucrados en el control del movimiento y en la locomoción. Lo anterior al parecer puede estar relacionado

con un incremento en la producción de radicales libres a nivel neuronal^{19,23}.

En el presente trabajo se encontró que los animales que consumieron el jugo de yuca tuvieron un estado de hiperactividad motora en la prueba de campo abierto, lo cual es concordante con estudios previos⁶. Al parecer, estas alteraciones en la motricidad están relacionadas con la toxicidad de la linamarina contenida en la yuca⁶. La conducta vertical evaluada en campo abierto representa una respuesta a estímulos novedosos en donde participa la consolidación de la memoria de corto y largo plazo²⁴. En el presente estudio se observó que el grupo que recibió el jugo de yuca fue el único que mantuvo la conducta vertical a lo largo del estudio. Lo anterior sugiere un posible déficit de memoria en el cual la rata no reconoce las condiciones de la caja, por lo cual despliega esta conducta indicadora de exploración como si fuera la primera vez que es expuesta a estas condiciones experimentales. Esta posibilidad se sustenta en el hecho de que en el ser humano que consume la yuca o sus derivados, además de tener alteraciones motoras, también desarrolla alteraciones en los procesos de memoria^{6,25}. Es de resaltar, que las ratas tratadas con el jugo de yuca simultáneamente con los extractos de *Ginkgo biloba* no desarrollaron las alteraciones conductuales en la prueba de campo abierto, lo que sugiere un efecto protector que será discutido más adelante.

La prueba de nado forzado ha sido utilizada principalmente para evaluar el efecto de sustancias con potencia antidepressiva²⁶. No obstante, la prueba de nado ha sido utilizada también para estudiar alteraciones motoras asociadas al consumo de sustancias que dañan el sistema vestibular^{27,28} o neurotóxicas^{6,22,29}. En la rata el consumo de semillas de *Dioon spinulosum* a largo plazo o la microinyección de uno de sus componentes químicos (metilazoximetanol) inducen un nado anormal representado por la conducta de giro^{22,29}. En un estudio previo, se reportó que la administración de jugo de yuca promueve un nado anormal representado por el nado lateral, el cual es propuesto como un indicador del daño en la coordinación motora⁶. En el presente trabajo, el grupo tratado con el jugo de yuca fue el único en presentar el nado lateral, confirmando el daño motor asociado al consumo de los metabolitos de la yuca como la linamarina. Este principio activo al ser metabolizado produce cianuro, el cual causa una serie de cambios en la bioquímica del cerebro y estrés oxidativo que predispone a la muerte neuronal, lo cual se asocia con alteraciones en la motricidad³⁰. En este sentido, la exposición a cianuro en la rata produce neurodegeneración en médula espinal y ganglios en el sistema nervioso central, además de inhibir la cadena transportadora de electrones, provocando así la generación de especies reactivas de oxígeno, causantes del estrés oxidativo; uno de los mecanismos implicados en la neurodegeneración, la incapacidad motora y cognitivas³¹⁻³³, entre otras. Cabe señalar que, al igual que en campo abierto, la alteración motora identificada en la prueba de nado, fue prevenida por el tratamiento conjunto con los extractos de *Ginkgo biloba*, sustentando el efecto neuroprotector atribuido a esta planta³⁴.

Aunque el mecanismo por el cual los extractos de *Ginkgo biloba* ejercen el efecto protector contra las alteraciones motoras asociadas al consumo del jugo de yuca no fue explorado, es posible que se deba al alto contenido de flavonoides y lactonas sesquiterpénicas, los cuales

actúan como agentes neuroprotectores ya que previenen el daño neuronal inducido por excitotoxicidad producto de la sobreactivación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), además, los flavonoides actúan como agentes anti-oxidantes, inhibiendo la formación del radical hidroxilo en un 65% y del radical adriamicilo en un 50% con la consiguiente reducción de la peroxidación lipídica^{35,36}. El extracto de *Ginkgo biloba* también ha mostrado reducir la neuroinflamación, así como promover la memoria, el aprendizaje y la función cognitiva mediante la disminución de la velocidad de desaparición de los receptores muscarínicos y α -adrenérgicos, además de incrementar los niveles de colina-acetiltransferasa y somatostatina en la corteza y región de hipocampo^{13,37,38}. Considerando que ambos productos de *Ginkgo biloba* tuvieron un alto contenido de flavonoides, se sugiere que el conjunto de acciones farmacológicas del *Ginkgo biloba* pudiera estar involucrado en el efecto protector contra la toxicidad asociada a los metabolitos neurotóxicos contenidos en la yuca, evitando así las alteraciones motoras identificadas en el presente estudio.

En conclusión, los extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* previenen las alteraciones motoras asociadas al consumo del jugo de yuca (*Manihot esculenta* Crantz) en la rata Wistar. Lo anterior puede contribuir al desarrollo futuro de estrategias preventivas o terapéuticas para el manejo de las alteraciones motoras asociadas al consumo de yuca y sus derivados en poblaciones vulnerables.

Financiación

Este estudio fue apoyado parcialmente con recursos financieros del Cuerpo Académico Biología, Química y Funcionalidad Molecular de Metabolitos Vegetales (UV-CA-368) de la Universidad Veracruzana.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Allem AC. The origin of *Manihot esculenta* Crantz (Euphorbiaceae). Genet Resour Crop Ev. 1994;133–50.
2. Cock JH. Cassava: A basic energy source in the tropics. Sci. 1984;755–62.
3. Diasolua N, Kuo Y, Lambein F. Food safety and amino acid balance in processed cassava «Cosettes». J Agric Food Chem. 2002;50:3042–9.
4. Kittivachra R. Effects of cassava on thyroid gland in rats. Thai J Pharm Sci. 2006;14:57–62.
5. Peterson SM, Légue F, Tyllerkäir T, Kpizingui E. Improved cassava-processing can help reduce iodine deficiency disorders in the Central African Republic. Nutr Rest. 1995;34:803–12.
6. Rivadeneyra-Domínguez E, Vázquez- Luna A, Rodríguez- Landa JF, Díaz -Sobac R. Neurotoxic effect of linamarin in rats associated with cassava (*Manihot esculenta* Crantz) consumption. Food Chem Toxicol. 2013;59:230–5.
7. Koltermann A, Hartkorn A, Koch E, Fürst R, Vollmar AM, Zahler S. Ginkgo biloba extract EGB 761 increases endothelial

- nitric oxide production in vitro and in vivo. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64:1715–22.
8. Kleijne J, Knipschild J. Ginkgo biloba for cerebral insufficiency. *Clin Pharmacol*. 1992;34:352–8.
 9. Hofferberth B. The efficacy of EGb 761 in patients with senile dementia of the Alzheimer type, a double-blind, placebo-controlled study on different levels of investigation. *Hum Psychopharmacol*. 1994;9:215–22.
 10. Watanabe CMH, Wolffram S, Ader P, Rimbach G, Packer L, Maguire JJ, et al. The in vivo neuromodulatory effects of the herbal medicine Ginkgo biloba. *Proc Natl Acad Sci*. 2001;98:6577–80.
 11. Bastianetto S, Rammassamy C, Doré S, Christen Y. The ginkgo biloba extract (EGb 761) protects hippocampal neurons against cell death induced by β -amyloid. *EJN*. 2000;12:1882–90.
 12. Mohanta TK, Tamboli Y, Zubaidha PK. Phytochemical and medicinal importance of Ginkgo biloba L. *Nat Prod Res*. 2014;746–52.
 13. Spencer JP. Flavonoids and brain health: multiple effects underpinned by common mechanisms. *Genes Nutr*. 2009;4:243–50.
 14. He J, Lin J, Li J, Zhang JH, Sun XM, Zeng CM. Dual effects of Ginkgo biloba leaf extract on human red blood cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009;2:138–44.
 15. Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. [consultado 30 Oct 2015]. Disponible en: <http://www.sagarpa.gob.mx/Dgg/NOM/062zoo.pdf>.
 16. National Research Council. Guide for the care and use of laboratory animals: A report of the Institute of Laboratory Animal Resource Committee on the Care and Use of Laboratory Animals. NIH Publication No. 85-23. Washington, D.C.: U.S. Department of health and human Services; 1996.
 17. Gutiérrez GYI, Miranda MM, Varona TN, Rodríguez AT. Validación de 2 métodos espectrofotométricos para la cuantificación de taninos y flavonoides (quercetina) en Psidium guajaba, I. *Rev Cubana Farm*. 2000;34:50–5.
 18. Vázquez-Luna A, Rivera-Cabrera F, Pérez-Flores LJ, Díaz-Sobac R. Effect of Rootstock on mango fruit susceptibility to infestation by *Anastrepha obliqua*. *J Econom Entom*. 2011;104:1991–8.
 19. Brudzynski SM, Krol S. Analysis of locomotor activity in the rat: Parallelism index, a new measure of locomotor exploratory pattern. *Physiol Behav*. 1997;62:635–42.
 20. Díaz-Véliz G, Mora S. Uso de modelos animales en el estudio de plantas medicinales con propiedades ansiolíticas y antidepresivas. *Rev Farmacol*. 2012;5:21.
 21. Elliott BM, Grunberg NW. Effects of social and physical enrichment on open field activity differ in male and female Sprague-Dawley rats. *Behav Brain Res*. 2005;165:187–96.
 22. Rivadeneyra-Domínguez E, Saavedra M, Rodríguez-Landa JF. El tratamiento con progesterona previene las alteraciones motoras inducidas por la intoxicación con semillas de cicada (*Dioon spinulosum*) en la rata macho. *Rev Toxicol*. 2009;26:36–40.
 23. Carter RJ, Morton J, Dunnet SB. Motor coordination and balance in rodents. *Curr Protoc Neurosci*. 2001;8:8–12.
 24. Zimmerman A, Stauffacher M, Langhans W, Wübel H. Enrichment-dependent differences in novelty exploration in rats can be explained by habituation. *Behav Brain Res*. 2001;121:11–20.
 25. Rivadeneyra-Domínguez E, Rodríguez-Landa JF, Salas-Montero D. ¿Neuropatía atáxica tropical y Konzo asociadas al consumo excesivo de yuca? *Arch Neurocién (Mex)*. 2012;17:45–8.
 26. Porsolt RD, Pichon ML, Jaifre M. Depression: A new model sensitive to the antidepressant treatment. *Nature*. 1997;266:730–2.
 27. Petrosini L. Task-dependent rate of recovery from hemilabyrinthectomy: An analysis of swimming and locomotor performances. *Physiol Behav*. 1984;33:799–804.
 28. Kaiser A, Fedrowitz M, Ebert U, Zimmermann E, Hedrich HJ, Wedekind D. Auditory and vestibular defects in the circling (Ci2) rat mutant. *Eur J Neurosci*. 2001;14:1129–42.
 29. Saavedra M, Rivadeneyra-Domínguez E, Rodríguez-Landa JF. Alteraciones motoras inducidas por la microinyección intrahippocampal de metilazoximetanol en ratas macho forzadas a nadar. *Arch Neurocién (Mex.)*. 2011;16:186–92.
 30. Mathangi DC, Namasivayam A. Effect of cassava consumption on open-field behavior and brain neurotransmitters in albino rats. *Physiol Behav*. 2000;89–93.
 31. Ceballos H, de la Cruz GA. Taxonomía y morfología de la yuca. En: Opsina B, Ceballos H, compiladores. La yuca en el tercer milenio. Sistemas modernos de producción, procesamiento, utilización y comercialización. CIAT No. 327. Cali: Editorial CGSpace; 2002. p 17-33.
 32. Ernesto M, Cardoso AP, Nicala D, Mirione E, Massaza F, Cliff J, et al. Persistent konzo and cyanogens toxicity from cassava in northern Mozambique. *Acta Tropica*. 2002;82:357–62.
 33. Zauner A, Daughertz W, Bullock MR. Brain oxygenation and energy metabolism. Part I- biological function and pathophysiology. *JNS*. 2002;51:289–302.
 34. Cárdenas M, Martínez J, Consolación M, Jaramillo F, Rodríguez-Vázquez M, Gutiérrez F, et al. Efecto protector del *Ginkgo biloba* en el daño inducido por el paratión metílico en células de la capa granulosa del cerebelo en ratas. *Rev Mex Cienc Farm*. 2010;41:37–42.
 35. Pincemail J, Dupuis M, Nasr C, Hans P, Hagg-Berruier M, Anton R, et al. Superoxide anion scavenging effect and superoxide dismutase activity of *Ginkgo biloba* extract. *Experientia*. 1989;45:708–12.
 36. Xiao ZY, Sun CK, Xiao XW, Lin YZ, Li S, Ma H, et al. Effects of *Ginkgo biloba* extract against excitotoxicity induced by NMDA receptors and mechanism thereof. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2006;86:2479–84.
 37. Morales S, Bustamante D, Gallardo T. Aplicaciones clínicas del extracto de la hoja de *Ginkgo biloba*. *Rev Fitoter*. 2000;1:95–105.
 38. Tang F, Nag S, Shiu SY, Pang SF. The effects of melatonin and *Ginkgo biloba* extract on memory loss and choline acetyltransferase activities in the brain of rats infused intracerebroventricularly with beta-amyloid. *Life Sci*. 2002;71:2625–31.