

PLANTAS MEDICINALES PARA ALTERACIONES DEL SUEÑO, ANSIEDAD Y DEPRESIÓN (VII): HIPÉRICO

María Emilia Carretero Accame

La depresión es una de las alteraciones psíquicas de mayor prevalencia mundial y su tratamiento ocasiona un elevado gasto económico además de importantes problemas de salud. Uno de los factores importantes a tener en cuenta en el tratamiento de la depresión leve a moderada es la tolerabilidad de la terapéutica farmacológica por parte de los pacientes, puesto que la mayoría de ellos han de continuar con su actividad normal durante el tratamiento. Los efectos secundarios de los fármacos antidepresivos como la dependencia y las alteraciones en el humor inciden de manera negativa en el cumplimiento terapéutico y en la aceptación del tratamiento.



En este artículo se presentarán los últimos conocimientos de una planta medicinal empleada desde la antigüedad cuya eficacia clínica en el campo de la depresión y la ansiedad, es conocida desde la década de los 90. Se trata del Hipérico, ampliamente empleado en Europa en el tratamiento de la depresión leve a moderada y en la actualidad ganando popularidad en Estados Unidos. En inglés esta especie se denomina *St. John's Wort*.

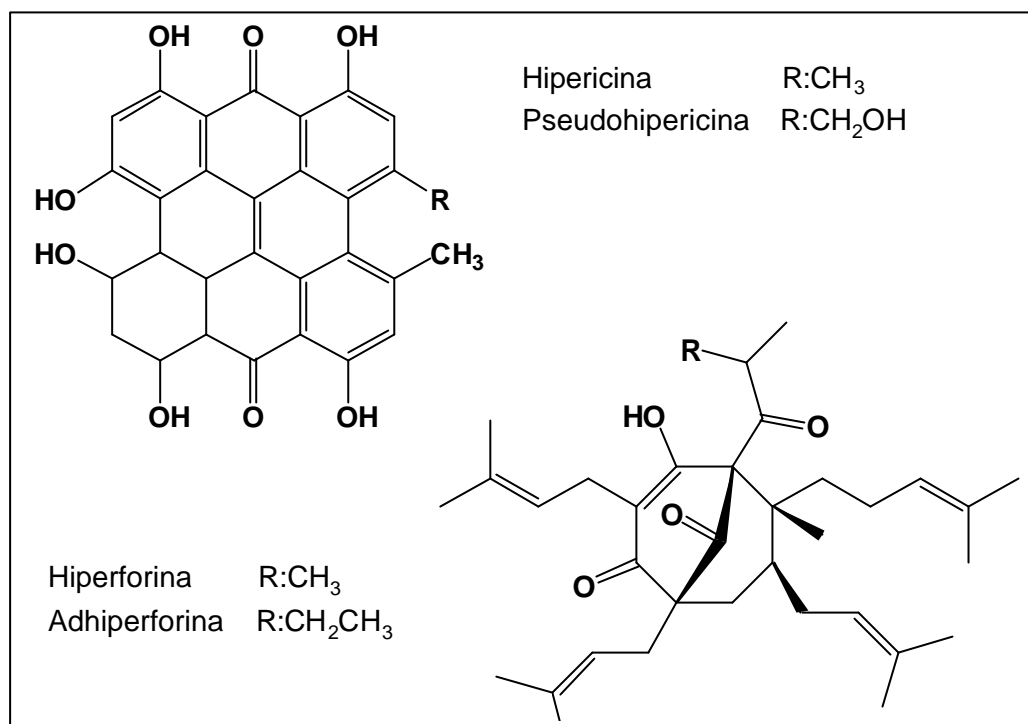
Hypericum perforatum perteneciente a la familia Guttiferae se extiende por casi toda Europa, Asia Central y Asia Menor, el norte de África y América del Norte. Está aclimatada en casi todo el mundo. Se encuentra distribuida por toda España donde se conoce con los nombres vulgares de hipérico, corazoncillo, hipericón, hierba de San Juan o hierba de las heridas, entre otros. El término *Hypericum* procede del griego *hyperikon* que quiere decir que es superior a todo lo imaginable, mientras

que *perforatum* se refiere a las glándulas presentes en el limbo de la hoja que parecen perforaciones.

El hipérico es una planta herbácea, perenne, que puede alcanzar hasta 1 metro de altura. Sus tallos son erguidos y ramificados, con hojas pequeñas, sésiles, opuestas, decusadas, obtusas, con glándulas secretoras que se observan al trasluz y puntos negros (glándulas con pigmentos) en el borde del limbo. Las flores van dispuestas en panículos y sus pétalos (5), de color amarillo anaranjado, llevan también las glándulas negras. Los frutos son cápsulas ovoides.

La Farmacopea europea (7ª edición) incluye la monografía de la sumidad florida de hipérico como: "sumidad entera o cortada, desecada, recolectada durante la floración. Debe contener como mínimo 0,08% de hipericinas totales expresadas como hipericina, respecto a la droga desecada". Incluye también la monografía del extracto seco normalizado que debe contener entre un 0,1 y un 0,30% de hipericinas totales expresadas como hipericina, al menos un 6% de flavonoides expresados como rutina y como máximo un 6% de hiperforina. Dicho extracto se obtiene con etanol o metanol del 50 al 80% (V/V). Las sumidades floridas de hipérico contienen derivados prenilados del floriglucinol especialmente hiperforina y en menor proporción adhiperforina; naftodiantronas principalmente hipericina y pseudohipericina; flavonoides (quercetol y heterósidos

derivados del mismo; biflavonas); aceite esencial; taninos condensados y proantocianidinas oligoméricas, ácidos fenólicos, esteroides, etc.



Desde hace siglos el aceite de hipérico se ha empleado y se continúa empleando en medicina tradicional para tratar problemas de piel como quemaduras, heridas, contusiones, etc., por sus propiedades antisépticas y cicatrizantes. En la actualidad se recomienda por su actividad antidepresiva y ansiolítica en el tratamiento de la depresión leve a moderada.

Su mecanismo de acción no está completamente elucidado. Entre los mecanismos propuestos se encuentra la inhibición de la recaptación sináptica de neurotransmisores como NA, 5-HT o dopamina, probablemente a través de la modulación de los gradientes de membrana de Na⁺ ya que los extractos de hipérico favorecen la entrada de sodio al interior de la neurona y por ello la liberación de calcio intracelular. De estos efectos se responsabiliza en la mayoría de los trabajos de investigación al derivado floroglucínico hiperforina, si bien el resto de componentes también pueden contribuir a la actividad antidepresiva. Sobre su biodisponibilidad a nivel del SNC, se ha comprobado experimentalmente que hiperforina y el flavonoide miquelianina pueden atravesar la BHE.

Los estudios *in vivo* con animales de experimentación han demostrado que el tratamiento subcrónico con hipérico origina una modulación en el número y



sensibilidad de receptores beta-adrenérgicos postsinápticos, aspecto indicativo de la actividad antidepressiva. También se ha observado que el hipérico induce un aumento en la actividad dopaminérgica en la corteza prefrontal.

Recientemente se ha comprobado además, que los extractos de hipérico disminuyen significativamente los niveles de ACTH y corticosterona inducidos por estrés, lo cual estaría también indicando su eficacia antidepressiva por cuanto parece confirmado el papel que juega el estrés y la alteración del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, con la consecuente elevación de los niveles de cortisol, en la patogénesis de la depresión. Estudios realizados en voluntarios sanos confirman que la administración de extractos de hipérico modulan la concentración salivar y plasmática de cortisol.

Como ocurre frecuentemente en fitoterapia, los ensayos clínicos realizados hasta ahora presentan cierta heterogeneidad en cuanto a resultados, probablemente debido a las diferencias metodológicas relacionadas principalmente con el preparado administrado. A pesar de ello, los resultados de la mayoría de los ensayos clínicos publicados (los más recientes con una indudable mejor calidad metodológica), y las conclusiones de los numerosos meta-análisis (más de 13) y artículos de revisión realizados hasta el momento, indican que el hipérico es un eficaz antidepressivo para el tratamiento de la depresión leve y moderada. También resulta eficaz para remitir la sintomatología relacionada con alteraciones frecuentemente asociadas a la depresión, como la ansiedad o los trastornos obsesivo compulsivos. Por el contrario, existe muy poca evidencia clínica sobre su eficacia en depresión severa.

En una revisión de ensayos clínicos publicada recientemente se ha comprobado la importancia que tiene el tipo de preparado empleado en la eficacia y tolerabilidad. Los ensayos incluidos en la revisión partieron de un tipo de pacientes con un cuadro depresivo basal más o menos similar, todos con depresión leve a moderada, definida por un valor entre 16-24 de la escala de Hamilton (*HAMD, Hamilton Depression Rating Scale*) o diagnosticados de acuerdo a clasificaciones normalizadas de enfermedades. Por el contrario los preparados de hipérico eran diferentes, no obstante en la mayoría de los casos se emplearon preparados a una dosis de 900 mg/día, repartida en tres tomas, equivalente a un contenido en hipericina de 0,72-0,96 mg.

A pesar de esas diferencias parece comprobada la eficacia y la tolerabilidad, similar al placebo en la mayoría de los ensayos, del hipérico en el tratamiento de episodios depresivos agudos tanto en depresión leve como moderada. Además, en un estudio reciente, doble ciego, aleatorizado y controlado frente a placebo se ha comprobado que podría emplearse en la prevención de esa enfermedad. La administración de 900 mg/día de un preparado con un contenido de hiperforina entre un 3-6% durante seis meses disminuyó en un 30% las recaídas de la enfermedad. El tratamiento de mantenimiento durante de 12 meses tras un episodio de depresión recurrente evitó las recidivas, de forma más pronunciada en aquellos pacientes con un historial depresivo más largo.

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo y sertralina, con 124 pacientes, publicado en el año 2012, se confirmó una eficacia similar para sertralina (50-100 mg) e hipérico (SWJ: 900-1500 mg) tras 26 semanas de tratamiento, aunque la magnitud del efecto placebo impidió la obtención de diferencias significativas al final del tratamiento.

Asimismo también se han publicado numerosos ensayos clínicos en los que se comparan tanto eficacia como tolerabilidad del hipérico frente a antidepressivos tricíclicos como maprotilina, imipramina, amitriptilina. En la mayoría de los ensayos, disminuyeron en igual magnitud los valores de la escala de Hamilton que presentaban los pacientes al inicio del tratamiento, con hipérico o antidepressivo, siendo significativamente más numerosa la notificación de efectos adversos en el segundo grupo, principalmente sequedad de boca.

Por ejemplo, en el meta-análisis publicado en el año 2004, con ensayos correspondientes a 2231 pacientes, los rangos de eficacia de respuesta para hipérico fueron del 55,0% y para los antidepressivos tricíclicos del 53,9%, mientras que la incidencia de efectos adversos fue del 49,0% para los segundos y del 28,3% para el primero.

Frente a los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) (sertralina, fluoxetina, paroxetina, citalopram) los ensayos clínicos también demuestran una eficacia antidepresiva similar para los preparados de hipérico y una indiscutible mejor tolerabilidad.

Teniendo en cuenta lo anterior se puede considerar al hipérico eficaz, en grado similar a los fármacos antidepresivos de síntesis, en el tratamiento de la depresión leve y moderada, exhibiendo un perfil de seguridad muy superior y por ello con menor posibilidad de abandono del tratamiento por parte de los pacientes tratados con los preparados de esta planta medicinal. Al ser una droga muy bien aceptada por los pacientes, podría ser considerada fármaco de primera línea en el tratamiento de las depresiones leves a moderadas.

En ocasiones se asocia el hipérico con otras especies vegetales activas sobre el SNC, como por ejemplo con pasiflora, actuando ambas drogas en sinergismo. También existen ensayos clínicos que evidencian eficacia de los tratamientos de hipérico para afecciones de la piel. Por ejemplo, se ha comprobado que la aplicación dos veces al día de un ungüento de hipérico mejora la psoriasis o que su combinación con sulfato de cobre puede mejorar las lesiones inducidas por herpes (HSV-1 y HSV-2). En voluntarios sanos se ha evidenciado que un extracto de hipérico rico en hiperforina previene el eritema inducido por luz UV, evidencia lógica si se tiene en cuenta que este derivado floroglucínico isoprenilado posee propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, además de antibacterianas y antitumorales.

Indicaciones y posología

La EMA al igual que ESCOP, aprueba la indicación como uso bien establecido por vía oral para el tratamiento de episodios de depresión leve a moderada (de acuerdo con los criterios de clasificación de ICD-10):

- ? Extractos secos metanólicos (80% v/v): 300-600 mg de 1 a 3 veces al día. Duración del tratamiento 4 semanas.

Y para tratamientos cortos de los síntomas relacionados con depresión leve:

- ? Extracto seco metanólico (50-68%): 612 mg una vez al día o de 250 a 650 mg 2 o 3 veces al día (500-1200 mg/día)

Como *uso tradicional* lo indica, por vía oral, para mejorar los síntomas de agotamiento mental de tipo temporal y para el malestar gastrointestinal leve. En aplicación tópica en forma de extracto seco obtenido por extracción con aceite vegetal, tinturas (1:10 y 1:5 en etanol al 45-50%) o droga fresca, para el tratamiento sintomático de inflamaciones leves de la piel como las quemaduras del sol, así como coadyuvante en la cicatrización de heridas menores.

ESCOP añade la forma de infusión: 2-4 g droga/día.

En niños de 6 a 12 años, únicamente bajo control facultativo, se aconseja la mitad de la dosis de los adultos.

Al no haber suficientes datos no se recomienda su empleo durante el embarazo y lactancia sin control médico.

Efectos adversos: alteraciones gastrointestinales, dermatitis alérgica, fatiga, inquietud. Puede inducir fototoxicidad. Aunque demostrada a dosis superiores a las recomendadas (1800 mg, durante 15 días), por precaución se debe evitar la exposición a la luz UV.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a los principios activos. Uso concomitante con ciclosporina, tacrolimus, ampranavir, indinavir y otros inhibidores de proteasa, irinotecan y warfarina.

Interacciones: mucho se ha publicado sobre las interacciones de los extractos de hipérico con diversos fármacos. El hipérico, probablemente debido a la presencia de hiperforina, incrementa la actividad de diversos enzimas metabólicos como CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y la expresión de la glicoproteína P. Hoy día se sabe que la hiperforina se fija con alta afinidad a un receptor nuclear humano, el receptor X de pregnano (PXR), factor de transcripción expresado selectivamente en el hígado e intestino cuya función es la activación de proteínas implicadas en la detoxificación. La activación de dicho receptor

induce la expresión de diversos enzimas de metabolización del cit P450, entre ellos CYP3A4, y de conjugación como la glicoproteína P.

Según algunos autores esta actividad solo ocurre a elevadas dosis de hiperforina (>10 mg/día) mientras que si la cantidad de hiperforina administrada es inferior a 4 mg/día, no se observan efectos sobre los enzimas del cit P450, incluso en tratamientos de larga duración. Sin embargo, también influye la susceptibilidad genética individual, comprobándose que a dosis terapéuticas (Extracto SJW: 300 mg tres veces al día, durante 14 días) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de algunos medicamentos, como ocurre con zolpidem.

Por tanto y por precaución, se debe controlar el uso con fármacos en cuyo metabolismo intervienen esos isoenzimas (amitriptilina, fexofenadina, benzodiazepinas, metadona, simvastatina, digoxina, finasterida, anticonceptivos orales, ketamina, etc.) ya que podrían reducirse sus concentraciones plasmáticas. La disminución de las concentraciones plasmáticas de anticonceptivos orales, además de poder incrementar el sangrado intermenstrual, puede reducir la eficacia anticonceptiva.

La actividad enzimática se recupera una semana después de haber sido interrumpido el tratamiento con hipérico.

Por su mecanismo de acción, si se combina con antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (sertralina, nefazodona), bupirona o triptanes puede incrementar la actividad serotoninérgica.

Bibliografía

- ? **Clewell A, Barnes M, Endres JR, et al.** Efficacy and tolerability assessment of a topical formulation containing copper sulfate and *Hypericum perforatum* on patients with herpes skin lesions: a comparative, randomized controlled trial. *J Drugs Dermatol* 2012, **11** (2): 209-15.
- ? **ESCOP Monographs.** The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Second edition. Thieme 2003.
- ? **Fiebich BL, Knörle R, Appel K, et al.** Pharmacological studies in an herbal drug combination of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) and passion flower (*Passiflora incarnata*): *In vitro* and *in vivo* evidence of synergy between *Hypericum* and *Passiflora* in antidepressant pharmacological models. *Fitoterapia* 2011, **82** (3): 474-80.
- ? **Gurley BJ, Fifer EK, Gardner Z.** Pharmacokinetic herb-drug interactions (part2): drug interactions involving popular botanical dietary supplements and their clinical relevance. *Planta Med* 2012, **78** (13): 1490-514.
- ? **Hojo Y, Echizenya M, Ohkubo T, Shimizu T.** Drug interaction between St John's wort and zolpidem in healthy subjects. *J Clin Pharm Ther* 2011, **36** (6): 711-5.
- ? **Kasper S, Volz HP, Möller HJ, et al.** Continuation and long-term maintenance treatment with *Hypericum* extract WS 5570 after recovery from an acute episode of moderate depression-a double-blind, randomized, placebo controlled long-term trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008, **18** (11): 803-13.
- ? **Kasper S, Caraci F, Forti B, et al.** Efficacy and tolerability of *Hypericum* extract for the treatment of mild to moderate depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010, **20** (11): 747-65.
- ? **Meinke MC, Schanzer S, Haag SF, et al.** *In vivo* photoprotective and anti-inflammatory effect of hyperforin is associated with high antioxidant activity *in vitro* and *ex vivo*. *Eur J Pharm Biopharm* 2012, **81** (2): 346-50.
- ? **Najafzadeh P, Hashemian F, Mansouri P, et al.** The evaluation of the clinical effect of topical St Johns wort (*Hypericum perforatum* L.) in plaque type psoriasis vulgaris: a pilot study. *Australas J Dermatol* 2012, **53** (2): 131-5.
- ? **Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M.** Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009, **33** (1): 118-27.
- ? **Röder C, Schaefer M, Leucht S.** Meta-analysis of effectiveness and tolerability of treatment of mild to moderate depression with St. John's Wort. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2004, **72** (6): 330-43.
- ? **Sarris J, Panossian A, Schweitzer I, et al.** Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011, **21** (12): 841-60.
- ? **Sarris J, Fava M, Schweitzer I, Mischoulon D.** St John's wort (*Hypericum perforatum*) versus sertraline and placebo in major depressive disorder: continuation data from a 26-week RCT. *Pharmacopsychiatry* 2012, **45** (7): 275-8.
- ? **Singer A, Schmidt M, Hauke W, Stade K.** Duration of response after treatment of mild to moderate depression with *Hypericum* extract STW 3-VI, citalopram and placebo: a reanalysis of data from a controlled clinical trial. *Phytomedicine* 2011, **18** (8-9): 739-42.
- ? **Whitten DL, Myers SP, Hawrelak JA, Wohlmut H.** The effect of St John's wort extracts on CYP3A: a systematic review of prospective clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2006, **62** (5): 512-26.