



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Evidencia de la utilidad clínica del
hipérico.**

Evidence of the clinical usefulness of
hypericum.

Autor: D. Christian Cantero París

Director/es: D. Francisco Javier Ayesta Ayesta

Santander, Junio 2018

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
LISTADO DE ABREVIATURAS.....	3
1. LA PLANTA.....	4
1.1. Descripción	
1.2. Problemas en la nomenclatura	
2. PREPARACIONES Y COMPONENTES.....	9
2. 1. Principios activos	
3. USO DEL HIPÉRICO EN DEPRESIÓN.....	13
3.1. Revisiones y estudios	
3.2. Conclusiones sobre la eficacia antidepresiva	
3.3. Mecanismos de acción	
4. OTROS POTENCIALES USOS CLÍNICOS.....	23
5. REACCIONES ADVERSAS E INTERACCIONES.....	33
6. CONCLUSIONES.....	37
7. BIBLIOGRAFÍA.....	39

RESUMEN

El hipérico (*Hypericum perforatum*) es una planta medicinal conocida desde la antigüedad por sus múltiples efectos sobre la salud. Entre ellos destacan sus propiedades antidepresivas, antibacterianas, antiinflamatorias, antivíricas incluso anticancerígenas.

Se han realizado multitud de ensayos clínicos, revisiones y metanálisis para comprobar si las aplicaciones tradicionales de esta planta podrían tener una base científica.

El hipérico ha demostrado ser superior al placebo en el tratamiento de la depresión leve y moderada y tan efectivo como los ISRS. También se ha demostrado que podría ser eficaz como agente antiséptico, antiinflamatorio y anticancerígeno.

A pesar de estas evidencias, la falta de estudios (especialmente recientes) hace que las indicaciones del consumo de hipérico en estos casos tengan que ser tomados con cautela.

SUMMARY

Hypericum (Hypericum perforatum) is a medicinal plant known since antiquity for its multiple effects on health. Among them, their antidepressant, antibacterial, anti-inflammatory, antiviral and even anti-cancer properties stand out.

There have been many clinical trials, reviews and meta-analyses to see if the traditional applications of this plant can have a scientific basis.

St John's wort has been shown to be superior to placebo in the treatment of mild and moderate depression and as effective as SSRIs. It has also been shown that it can be effective as an antiseptic, anti-inflammatory and anti-cancer agent.

In spite of the fact that these evidences, the lack of studies, make that the indications of the consumption of hyperic in these cases have to be taken with caution.

LISTADO DE ABREVIATURAS

Subsp: Subespecie.

Sp: Especies.

MPNS: Medicinal Plants Name Service.

2RR: Riesgo relativo.

OR: Odds ratio.

IC: Intervalo de confianza.

ATC: Antidepresivo tricíclico/tetracíclico.

IMAO: Inhibidor de la monoaminoxidasa.

ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

GAMA: Ácido gamma-aminobutírico.

TFD: Terapia fotodinámica.

DFD: Diagnóstico fotodinámico.

CYP: Citocromo P.

1. LA PLANTA

El hipérico (*Hypericum perforatum*), también conocido como hierba de San Juan, es una planta herbácea de la familia *hypericaceae* de origen europeo pero extendida por buena parte del mundo.

Los efectos farmacológicos del hipérico son conocidos desde la antigüedad habiéndose hallado indicios de su uso ya en la antigua Grecia donde fue mencionada por autores como Hipócrates o Dioscórides. Desde entonces y hasta nuestros días ha sido una planta central en la farmacopea popular. Sus usos han sido muy variados, destacando su papel en el tratamiento de la ansiedad, la depresión, los cortes y las quemaduras.

Para demostrar el poder curativo que la tradición le ha atribuido al hipérico, en las últimas décadas se han publicado multitud de estudios científicos. Muchos de ellos sugieren una potencial efectividad de esta hierba en el tratamiento de las dolencias descritas, amén de otras, incluido el cáncer, los trastornos relacionados con la inflamación y las enfermedades bacterianas y virales. También se ha sometido a estudio su papel como agente antioxidante y neuroprotector. A día de hoy existen incluso diversas compañías farmacéuticas que comercializan preparados de esta hierba.

Los principios activos más destacados y estudiados de esta planta son la hipericina y la hiperforina aunque posee otros muchos que, si bien no han sido estudiados en tanta profundidad, también han demostrado tener efectos farmacológicos potencialmente útiles. Destacan entre otros diversos flavonoides, la rutina, la quercetina y el kaempferol.

El hipérico se ha descrito en multitud de ocasiones como una de las hierbas con más interacciones farmacológicas que existen. Esto da una pista de su potencial efecto farmacológico. Los efectos secundarios del tratamiento con hipérico también han sido investigados en numerosos estudios.

1.1. DESCRIPCIÓN

La similitud del hipérico con algunas hierbas con las que comparte nicho ecológico hace



Figura 1. Ilustración del *H. perforatum*

necesaria una correcta identificación de cada una de sus partes a fin de evitar equívocos.

La planta es una hierba perenne o semiperenne de hojas opuestas y enteras de color verde oscuro.

Las flores son terminales y poseen un característico color amarillo dorado. Tienen cinco pétalos lanceolados y un ramillete de estambres centrales. Al contacto con la piel desprende una sustancia rojiza característica rica en hipericina.

Florece a principios de verano siendo típica su recolección hacia la fiesta de San Juan Bautista (24 de junio) a la cual debe su nombre.



Figura 2: Detalle de la flor.



Figura 3: Característica mancha rojiza al contacto con las flores

1.2. PROBLEMAS EN LA NOMENCLATURA (Dauncey E A y cols. 2017)

El término *Hypericum perforatum* L. es el más empleado en la literatura, pero no el único. Se han identificado al menos otros 80 nombres comunes que también se utilizan para denominar a la planta.

Los Reales Jardines Botánicos de Kew, en Reino Unido, han desarrollado un servicio de nomenclatura de plantas medicinales (en lo sucesivo MPNS) con la finalidad de resolver los problemas de búsqueda e investigación de las distintas especies vegetales utilizadas en tratamientos médicos. Su labor básica consiste en recoger y ordenar debidamente todos los nombres utilizados para cada planta, lo que permite la desambiguación y un acceso mucho más claro y evidente a estudios y referencias que se citan en la literatura científica, independientemente del nombre utilizado.

Los problemas relacionados con la nomenclatura (nombres) y la taxonomía (clasificación) son relevantes para todas las plantas investigadas por sus propiedades medicinales. Es importante para los investigadores de especies vegetales, estar al tanto de todos los

nombres que se han utilizado a lo largo de los años.

HIPERICUM SP.

El género *Hypericum* se distribuye por la práctica totalidad del planeta incluyendo más de 500 especies divididas que la taxonomía ha dividido en dos subgéneros. El primero, propio de Eurasia, posee glándulas de hipericina. El otro, presente en América, en el que tales glándulas están ausentes.

Otra posible división es la que atiende a distintas características morfológicas encontrando hasta 36 subgrupos distintos.

A la dificultad de la identificación de las distintas especies, subespecies y variedades del hipérico se une la cualidad inherente en muchos vegetales de formar híbridos con otras especies del mismo género. Así, el *H. perforatum* es conocido por hibridar con *H. Maculatum* y otras especies, siendo muchas veces los híbridos difícilmente distinguibles de sus especies progenitoras.

El recurso MPNS desarrollado por los Reales Jardines Botánicos de Kew reconoce el término *H. perforatum* L. como un nombre aceptado con cuatro subespecies reconocidas oficialmente:

- ***Hypericum perforatum* subsp. *Perforatum*.**

Caracteres diferenciadores: las hojas son pecioladas (con peciolo de hasta un milímetro de longitud), de porte herbáceo, no presenta tonalidades glaucas en el envés de las hojas que generalmente son oblongas, ovaladas o elípticas, la base se estrecha. Sin embargo, en zonas septentrionales de Eurasia (Rusia y Escandinavia) las hojas son sésiles, de base redondeada y las ramas relativamente cortas. Una característica llamativa es la presencia de glándulas laminares oscuras en los pétalos, ricas en hipericina.

Distribución: Desde el norte y el noroeste Europa al oeste y centro de Siberia. También aparece en China y al sureste del desierto de Mongolia. A medida que avanza hacia el sudeste asiático se transforma gradualmente en la subespecie *Chinense*.

- ***Hypericum perforatum* subsp. *Chinense*.**

Caracteres diferenciadores: hojas levemente pecioladas (1 mm), inflorescencias apretadas, ramas relativamente largas, curvadas y ascendentes. Como la variedad anterior, también presenta las glándulas oscuras características de los pétalos.

Distribución: China (este de las provincias de Qinghai y Gansu hasta las provincias de Shandong y al sur de Yunnan y Guizhou).

- ***Hypericum perforatum subsp. Songaricum.***

Caracteres diferenciadores: hojas sésiles, a menudo subcoriáceas y decoloradas, sépalos finamente acuminados; glándulas laminares de los pétalos pálidas.

Distribución: Montañas de Kazajstán y Kirguistán. También en Xinjiang, China, en el sur de Rusia y Krym, donde, tras una zona de transición, se ve reemplazada por la subsp. Veronense.

- ***Hypericum perforatum subsp. Veronense.***

Esta subespecie incluye dos variedades: la denominada *Angustifolium* (de hojas estrechas) y la *Microphyllum* (de hojas pequeñas).

Caracteres diferenciadores: Hojas sésiles, al menos en el tallo principal, con formas triangulares-lanceoladas a lineales, de base redondeada, sépalos agudos. Las glándulas laminares son, en este caso, más pálidas.

Distribución: desde Turquía hasta el sur de Europa. Incluyendo la región insular de Macaronesia y el sur de Arabia.

Ninguna de las referencias en el recurso MPNS se refiere a ninguna de la subespecies en concreto sino a toda la especie en conjunto.

La existencia de distintos nombres para referirse al hipérico afecta sobremanera, como se ha comentado anteriormente, a la búsqueda de información. Las búsquedas en PubMed no son una excepción pues no todos los artículos (casi ninguno, de hecho) se refieren a una subespecie particular.

Además, la forma en que se escriba el nombre de las especies y subespecies puede alterar los resultados de la búsqueda. Por ejemplo incluir términos como 'subsp.' o 'ssp.' puede dar lugar a resultados dispares.

SINÓNIMOS

Es de sobra sabido que una misma planta suele tener decenas de nombres comunes. Lo que no se suele tener en cuenta es que muchas plantas pueden ser nombradas usando varios nombres científicos.

La existencia de varios nombres para referirse a una misma planta genera gastos innecesarios de tiempo y recursos a la hora de buscar bibliografía sobre la misma. También puede provocar que se repitan estudios ya realizados porque los investigadores buscaron la información con un nombre distinto al publicado.

CITA DEL AUTOR DEL NOMBRE DE LA PLANTA

Para la correcta identificación de las especies vivas de la Tierra, en el siglo XVIII, el naturalista sueco Carlos Linneo desarrolló el sistema de nomenclatura binomial científica basada en un nombre doble para referirse a cada especie. Dicho nombre consiste en un primer término referido al género al que pertenece el ser vivo y un segundo término específico de la especie concreta.

A pesar de la sistematización y universalidad de la nomenclatura binomial, alrededor del 4% de los binomios científicos son homónimos, es decir, el mismo nombre se ha aplicado por diferentes autores, a diferentes especies.

Cuando se identifican dos vegetales que comparten el mismo nombre, no es posible saber a cuál de las especies se refiere a menos que el nombre incluya la cita del autor. Por lo tanto, es una buena práctica incluir al autor como parte integral del nombre de la planta.

En el caso concreto del hipérico, la nomenclatura correcta sería *Hypericum perforatum* Linneo.

ERRORES ORTOGRÁFICOS

Las erratas en la ortografía de los nombres científicos pueden suponer una traba que dificulte los trabajos de investigación. Es importante prestar especial atención a la escritura, de tal suerte que los nombres empleados para referirse a plantas medicinales no contengan ni un solo error ortográfico.

En literatura relacionada con el hipérico es frecuente encontrar errores como **Hipericum* e **Hyperycum* que, aunque poco frecuentes, no deberían pasar desapercibidos.

NOMBRES COMUNES

El recurso MPNS contiene 68.772 nombres no científicos para 18.500 plantas. Esto da una idea de la problemática que puede suponer encontrar literatura sobre una planta concreta si no se utiliza la nomenclatura adecuada.

A pesar de la falta de precisión y rigor científico, el empleo de nombres comunes aún es una práctica muy habitual en publicaciones de investigación sin referencia al nombre científico. En el caso del *H. Perforatum*, el nombre común más empleado es el de "hierba de San Juan".

Una búsqueda realizada en PubMed a fecha de mayo de 2018 con el nombre común y el científico del hipérico reveló los siguientes resultados:

- *Hypericum perforatum*: 2692 resultados.
- Saint John's wort: 2707 resultados.

NOMBRES FARMACÉUTICOS

Además de los nombres científico y común, en el ámbito de la farmacopea se utilizan en ocasiones nomenclaturas distintas para referirse a las plantas medicinales. El recurso MPNS incluye hasta seis nombres farmacéuticos para *H. Perforatum*.

No hay que pasar por alto tampoco que las diferentes farmacopeas utilizan distintos nombres farmacéuticos para la misma parte de la planta. Por ejemplo, la farmacopea europea utiliza el término *Hyperici herba* para la parte superior de la planta en floración, mientras que la farmacopea china, utiliza *Hyperici Perforati Herba* para las partes aéreas.

Existen otras muchas variaciones como *Herba hyperici* y *Herba Hyperici Perforati*.

NOMBRES COMERCIALES

Los nombres comerciales se utilizan en el mercado para referirse tanto a las materias primas como a los productos elaborados o en proceso de elaboración. También pueden considerarse los ingredientes en dichos productos, así como el nombre del producto en sí.

Los nombres comerciales pueden utilizar tanto el término científico como los múltiples comunes que se empleen en cada lengua.

Además del producto y los ingredientes, las empresas pueden incluir nombres registrados, como es el caso de *Hyperiforce*.

El recurso MPNS no recoge la categoría de nombres comerciales.

CONCLUSIÓN

Como sucede con todos los vegetales empleados en tratamientos, es importante que los investigadores que trabajan con *H. perforatum* conozcan todos los nombres con que se describe.

Para maximizar el impacto de sus propias publicaciones, debería también tener en cuenta el nombre científico completo y cualquier sinónimo, científico o no, así como las fórmulas empleadas en farmacopea.

Los nombres científicos proporcionan el único medio de garantizar la precisión y evitar la ambigüedad. Su uso exclusivo, sin embargo, plantea sus propios problemas.

Fue precisamente para superar estas trabas, para lo que los Reales Jardines Botánicos de Kew desarrollaron el recurso MPNS.

2. PREPARACIONES Y COMPONENTES

Los productos derivados del hipérico (pastillas, cápsulas, tisanas y tinturas) son un negocio en alza, especialmente en países europeos como Alemania donde su uso está extendido hasta el punto de ser prescrito por facultativos (Dörks, M et al. 2013) (Fegert, JM et al. 2006). Según las publicaciones de Ernst et al. (1999) y de Greeson et al. (2001), el mercado de los extractos de hipérico (ya fuera en forma de tisanas, cápsulas, tinturas...) movió durante la década de los años 90 más de 6.000 millones de dólares.

Sus indicaciones más destacables a día de hoy son el tratamiento a depresión, la ansiedad y los trastornos del sueño (Linde 2008).

Algunos ejemplos de preparados comerciales:

- Li 160, producido por Lichtwer Pharma, extracto estandarizado para contener derivados de hipericina al 0.3%. Presentación: Cápsulas de 300 mg.

-Ze 117, producido por Zeller AG, es un extracto etanólico al 50% con una relación de hierba a extracto de entre 4:1 y 7:1. La dosis estándar de Ze 117 es de 500 mg/día.

-WS 5570, producido por el Dr. Willmar Schwabe Pharmaceuticals, Karlsruhe, es un extracto etanólico 80% de hipérico.



Figura 4.

2.1. PRINCIPIOS ACTIVOS

Entre los constituyentes del *H. perforatum* se han identificado siete grupos de compuestos medicinalmente activos: naftodiantronas, floroglucinoles y flavonoides (como fenilpropanos, flavonolglucósidos y biflavonas), aceites esenciales... Se han descrito dos componentes activos principales: hipericina (una naftodiantrona) e hiperforina (un floroglucinol). Sin embargo no son los únicos pues hasta el 20% de los compuestos extraíbles se consideran biológicamente activos.

- **Naftodiantronas:**

Es el grupo de compuestos más estudiado, dentro de él se encuentran la hipericina, la pseudohipericina, la isofiticina y la protohipericina.

La hipericina (4,5,7,4',5',7'-hexahidroxi-2,2'-dimetilnaftodiantrona) es un cromóforo que se encuentra en el hipérico y del cual toma su nombre. Se aisló por primera vez del *Hypericum perforatum* L. (Brockmann et al. 1939), aunque se ha encontrado en otras especies del género (Kitanov, 2001; Ayan et al., 2004) e incluso en algunos hongos basidiomicetos (*Dermocybe* spp.) (Dewick, 2002; Garnica et al., 2003). Debido a su estructura química, la hipericina es altamente fotorreactiva.

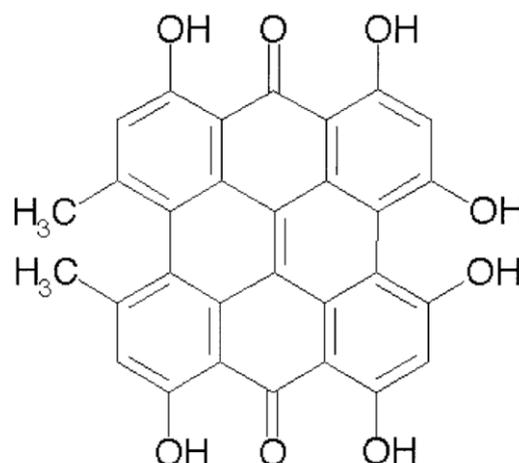


Figura 5: Molécula de hipericina.

- **Flavonoides:**

Presentes en concentraciones que varían entre el 7% en los tallos y el 12% en las flores y las hojas. Los flavonoides incluyen flavonoles (kaempferol, quercetina), flavonas (luteolina), glucósidos (isoquercitrina y rutina), biflavonas, amentoflavona, miricetina, hiperina, proantocianadinas oligoméricas y miquelianina.

- **Compuestos lipofílicos:**

Incluyen derivados y aceites de floroglucinol. La hiperforina (que es, junto con la hipericina, el compuesto principal del hipérico) es un floroglucinol inestable en presencia de luz y oxígeno. Otros floroglucinoles a destacar son la adhiperforina y la furohiperforina.

Los aceites esenciales se encuentran en concentraciones que varían de 0.05% a 0.9%. Se incluyen el cariofileno, el cineol, el pineno...

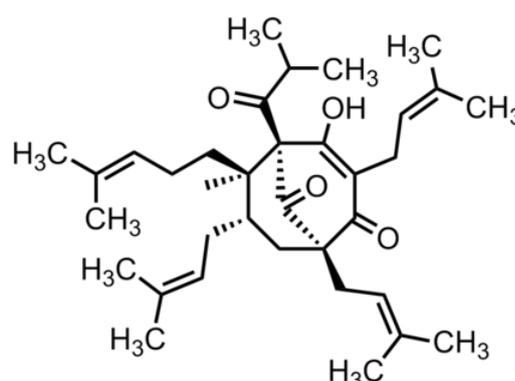


Figura 6: Molécula de

- **Otros compuestos:**

Taninos, xantonas, compuestos fenólicos, hiperfolina, ácidos, carotenoides, colina, pectina, hidrocarburos y alcoholes de cadena larga y diversos aminoácidos.

3. USO DEL HIPÉRICO EN DEPRESIÓN

Los trastornos depresivos son uno de los grupos de enfermedades más prevalentes en la población general en todo el mundo.

El uso del hipérico en el tratamiento de la depresión se conoce desde tiempos inmemoriales, siendo una de sus aplicaciones más extendidas y que más interés ha suscitado en las últimas décadas en lo que a estudios científicos se refiere.

3.1. REVISIONES Y ESTUDIOS

- **Revisión de la Cochrane Library de 2008.**

La biblioteca Cochrane publicó en 2008 una revisión sobre el efecto de los extractos de hipérico en el tratamiento de la depresión. En él se incluyeron 29 ensayos con 5489 pacientes; 18 comparaciones con placebo y 17 con antidepresivos. El tratamiento se utilizó durante 4 a 12 semanas.

Sus resultados principales fueron:

Los resultados de los ensayos controlados con placebo mostraron una marcada heterogeneidad.

La OR para el hipérico comparado con el placebo fue 1,28 (IC95%: 1,10-1,49) y 1,87 (1,22-2,87) en los 9 estudios más pequeños.

Los resultados de ensayos que comparan extractos de hipérico y antidepresivos estándar fueron más homogéneos. En comparación con los antidepresivos tri y tetracíclicos y los ISRS, respectivamente, las OR fueron 1.02 (0.90-1.15, 5 ensayos) y 1.00 (IC 95%, 0.90 a 1.11, 12 ensayos).

Los pacientes que recibieron extractos de hipérico se retiraron de los ensayos debido a los efectos adversos con menor frecuencia que los que recibieron antidepresivos (OR: 0,24 [0,13- 0,46]) o ISRS (OR 0,53; IC del 95%, 0,34-0,83).

Los estudios proceden de países de diversa localización. Los de habla alemana solían presentar datos más favorables al hipérico porque su uso está más normalizado.

Las conclusiones de los autores de esta revisión de la Cochrane son que los tratamientos con extractos de hipérico:

- Parecen ser superiores al placebo en pacientes con depresión mayor.
- Son tan eficaces como los antidepresivos estándar.
- Tienen menos efectos secundarios que los antidepresivos estándar.

El hecho de que esta revisión de la Cochrane no se haya actualizado en los últimos diez años es señal de que no se han realizado muchos nuevos ensayos controlados (algo que pueden comprobarse en el análisis de las siguientes revisiones).

- **Revisión de Ng Q X y cols. (2017)**

En esta revisión se estudiaron 27 ensayos clínicos con un total de 3808 pacientes, comparando solamente el uso de la hierba de San Juan y los antidepresivos ISRS.

Las bases de datos mostraron 5428 documentos publicados en cualquier idioma 1960 y 22016.

En pacientes con depresión, la hierba de San Juan mostró una respuesta comparable a los ISRS (RR:0,983; IC95%:0,924-1,042; $p < 0,001$). En cuanto a la remisión también fue comparable a estos (RR:1,013; IC95%:0,892-1,134, $p < 0,001$). La tasa de abandono del tratamiento fue significativamente más baja que en los ISRS (OR:0,57; IC95%: 0,478-0,697; $p < 0,001$).

Las siguientes figuras muestran los resultados de estos metanálisis.

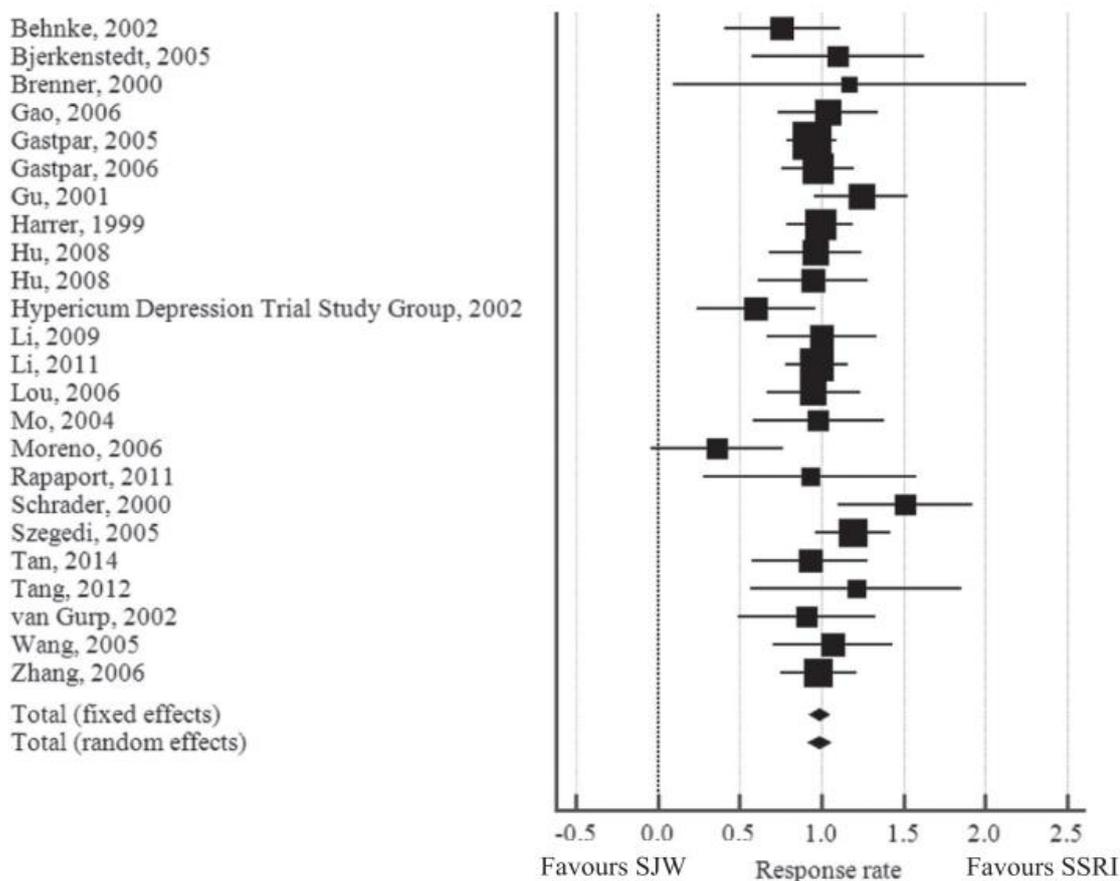


Figura 7: Metanálisis de la tasa de respuesta global antidepresiva: hierba de San Juan frente a tratamiento con ISRS.

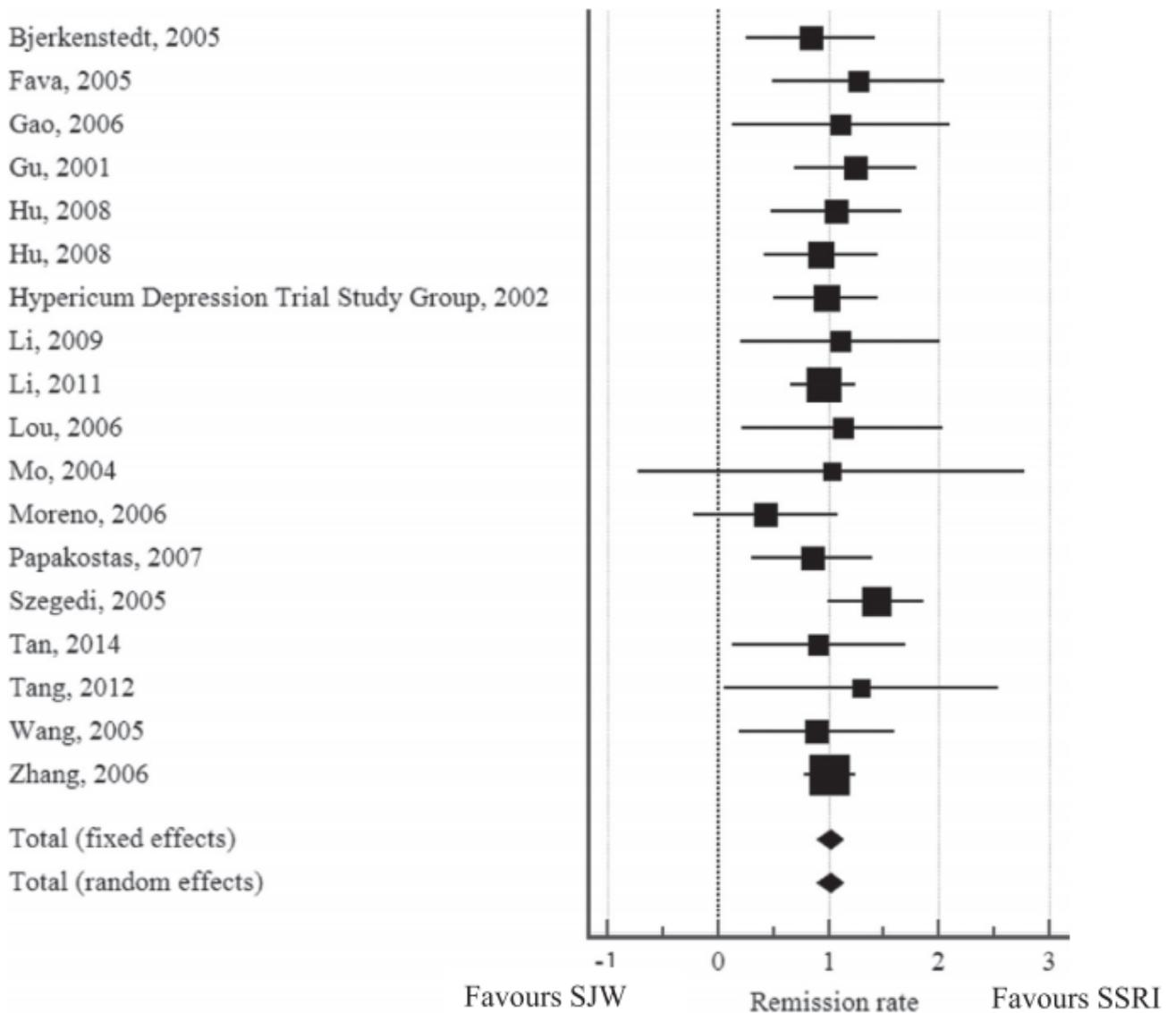


Figura 8: Metanálisis que muestra la tasa de remisión comparando el hipérico con los antidepresivos ISRS.

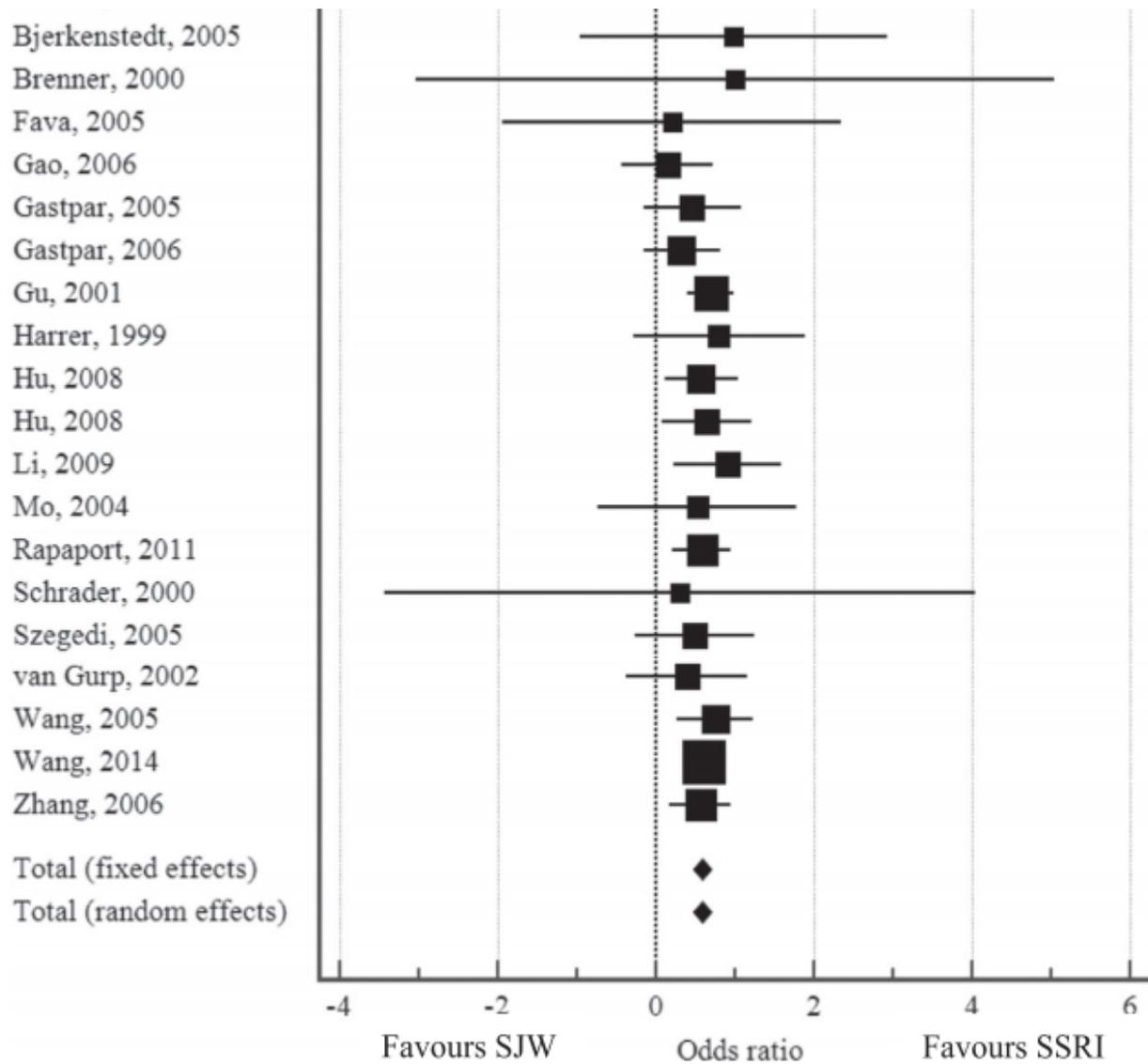


Figura 9: Metanálisis que muestra la tasa de abandono de tratamiento debido a los efectos adversos producidos por el hipérico frente a los antidepresivos ISRS.

En este estudio queda también reflejado que la evidencia sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de la hierba de San Juan es bastante limitada, ya que la duración de todos los estudios disponibles varió tan solo de 4 a 12 semanas.

Los resultados no permiten deducir si la hierba de San Juan puede ser beneficiosa para los pacientes con depresión severa, alto riesgo de suicidio o suicidio.

Como conclusión el estudio afirma que, en los pacientes con depresión leve a moderada, la hierba de San Juan tiene una eficacia y seguridad comparables a la de los ISRS.

- **Revisión de Apaydin E A y cols. (2016).**

Esta revisión evalúa la eficacia y la seguridad del hipérico en adultos con trastorno depresivo mayor en comparación con el placebo y con otros fármacos antidepresivos estándar; también si los efectos varían según la gravedad de trastorno depresivo. Utilizan un total de 33 estudios con 6993 pacientes.

La hierba de San Juan se asoció con una mayor tasa de respuesta que el placebo (RR 1,53; IC del 95%: 1,19 -1,97). Comparado con otros antidepresivos, los individuos que tomaron hipérico tuvieron menos probabilidades de experimentar eventos adversos (OR 0,67; 0,56 - 0,81), sin diferencia en la efectividad del tratamiento (RR 1,01; 0,90 - 1,14)

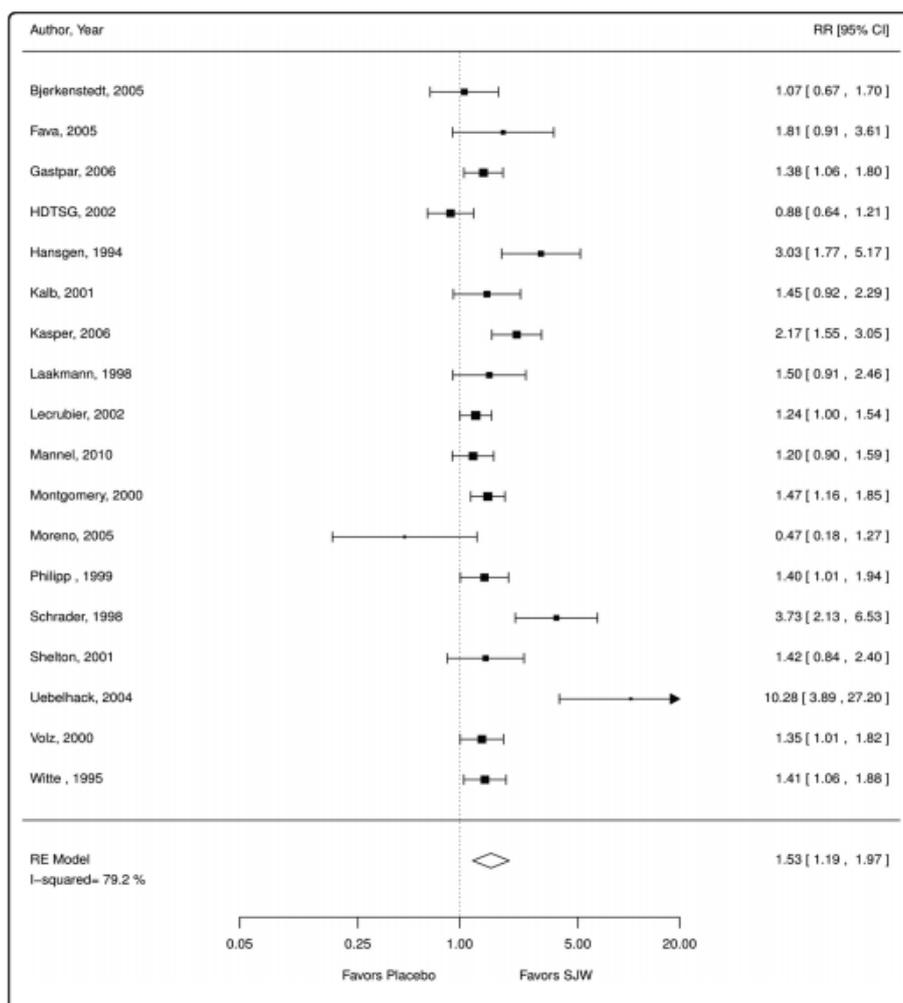


Figura 10: Metanálisis comparativo de la tasa de respuesta antidepressiva entre el hipérico y el placebo.

La monoterapia con hipérico para la depresión leve y moderada es superior al placebo para mejorar la depresión y no significativamente diferente de la medicación antidepressiva. Sin embargo, la heterogeneidad y la falta de investigación sobre la depresión severa reduce la calidad de la evidencia.

Los eventos adversos informados fueron comparables al placebo y menores que los registrados en los grupos tratados con antidepressivos.

Los autores concluyen que:

- para la depresión leve y moderada la monoterapia con hipérico es superior al placebo y no significativamente diferente de la medicación antidepressiva habitual.
- se advierte una gran heterogeneidad entre los diversos estudios sin haberse podido concluir cuál es el posible origen de esta heterogeneidad.
- no existen estudios en el caso de la depresión grave
- los efectos adversos de la hierba de San Juan de los que se informó en los ensayos aleatorizados controlados fueron similares al placebo y menores que los de los antidepressivos; sin embargo, la determinación de efectos adversos no fue exhaustiva e inadecuada en el caso de los eventos raros, algo que afecta al grado de confianza de esta conclusión.

Los eventos adversos informados fueron comparable al placebo y menores que los registrados en los grupos tratados con antidepressivos.

- **Otras revisiones**

Linde y cols. (2015) realizan una revisión con pacientes atendidos en Atención Primaria, pacientes que presentan cuadros menos graves (con menos sintomatología, menos comorbilidad, mejor pronóstico y mayor adherencia) que los pacientes derivados a atención especializada.

En esta revisión la hierba de San Juan es sólo una pequeña parte de la misma, el cual incluye un total de 66 estudios que sumaban 15.161 pacientes. Comparan antidepressivos tricíclicos y tetracíclicos (ATC), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la mono amino-oxidasa (IMAO), venlafaxina; trazodona y extractos de hipérico.

La eficacia de los fármacos fue valorada por su capacidad para reducir los síntomas depresivos (en al menos un 50% de la puntuación obtenida con escalas validadas) o por hacerlos desaparecer por completo. Los resultados muestran que todos ellos son significativamente superiores a placebo, con OR estimadas entre 1,69 y 2,03, no

existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los distintos medicamentos.

Los IMAOs y los extractos de hipérico se asociaron con una tasa de abandono significativamente menor debido a sus pocos efectos adversos en comparación con los ATC, los ISRS, la velafaxina y la trazodona.

Una revisión de Andrea Cipriani y otros autores (2014) compara citalopram con otras antidepresivos. Comparando con hipérico el citalopram muestra similar eficacia. En un estudio (n:258) se encuentra mayor tasa de pacientes con problemas gastrointestinales (OR 2,41; IC del 95%: 1,12 - 5,18, P=0,02) y con vértigo (OR 6,12; 1,33 – 28,17; P = 0,02) con citalopram y en otro (n=270) el hipérico muestra producir un menor aumento del apetito (OR 0,16; 0.03 – 0.72; P=0.02) y de peso (OR 0,26; 0,1 – 0,67; P=0,005) que el citalopram.

3. 2. CONCLUSIONES SOBRE LA EFICACIA ANTIDEPRESIVA

Existe una gran heterogeneidad en los resultados, cuya causa no es fácil de determinar.

Existen importantes diferencias entre los resultados obtenidos en países de habla alemana (bastante favorables al hipérico) con respecto al resto (predominantemente estadounidenses).

En general, los ensayos que excluyen pacientes con depresión grave se muestran más favorables al hipérico que el resto.

Por lo tanto, existe consenso entre los estudios de investigación publicados hasta la fecha que indican que la administración de *H. perforatum* es útil para tratar la depresión leve a moderada.

De hecho, el uso de hipérico como antidepresivo ha sido aceptado por el Herbal Comitee of Medical Products (HCMP) perteneciente a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), validando así oficialmente el resultados de una multitud de ensayos clínicos.

Respecto a la toxicidad, el hipérico pare mostrar menos toxicidad, aunque el grado de confianza de esta afirmación es limitado (*limited*).

3. 3. MECANISMOS DE ACCIÓN

Al igual que para los antidepresivos ordinarios, aún no se conoce en profundidad el mecanismo de acción antidepresiva del hipérico.

Ninguno de los mecanismos descubiertos hasta la fecha explica por sí solo la eficacia clínica general. Se cree que la combinación de diferentes efectos resulte en un efecto total más intenso de lo que cabría esperar de la evaluación de mecanismos de acción por separado.

La hipericina parece ser el constituyente antidepresivo principal. Esta sustancia es capaz de inhibir las enzimas MAO-A y B.

La MAO está involucrada en la degradación de neurotransmisores de aminas. Inhibir su degradación aumenta su concentración en las sinapsis aunque no está claro si los niveles que puede alcanzar la hipericina en el sistema nervioso central humano pueden llegar a provocar un efecto notable.

También se ha demostrado que la hipericina regula los niveles de dopamina y actúa como un antagonista de los receptores de adenosina, benzodiazepina, GABA-A, GABA-B e inositol trifosfato, que regulan los potenciales de acción causados por neurotransmisores.

Varios estudios indican que hiperforina y la rutina también juegan un papel clave en la actividad antidepresiva del hipérico.

La hiperforina es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina, dopamina, noradrenalina, GABA y L-glutamato de la hendidura sináptica. El bloqueo de la recaptación de serotonina alivia los síntomas de la depresión. A diferencia de los antidepresivos sintéticos que bloquean los receptores 5-HT, la hiperforina aparentemente inhibe la captación de serotonina al elevar las concentraciones intracelulares de sodio y calcio. La hiperforina también aumenta el número de receptores de 5-HT, lo que sugiere un posible beneficio terapéutico a largo plazo del tratamiento.

La revisión de Jie Zhao et al. de 2015 corrobora estas hipótesis, describiendo la mencionada inhibición de la enzima monoaminoxidasa junto con otros mecanismos como la inhibición de la dopamina β -hidroxilasa in vitro, la inhibición de la captación sináptica de serotonina y dopamina, inhibición del catecol-O-metil-transferasa in vitro, la supresión de interleucina 6 en muestras de sangre in vivo y la modulación de la expresión de los receptores de serotonina.

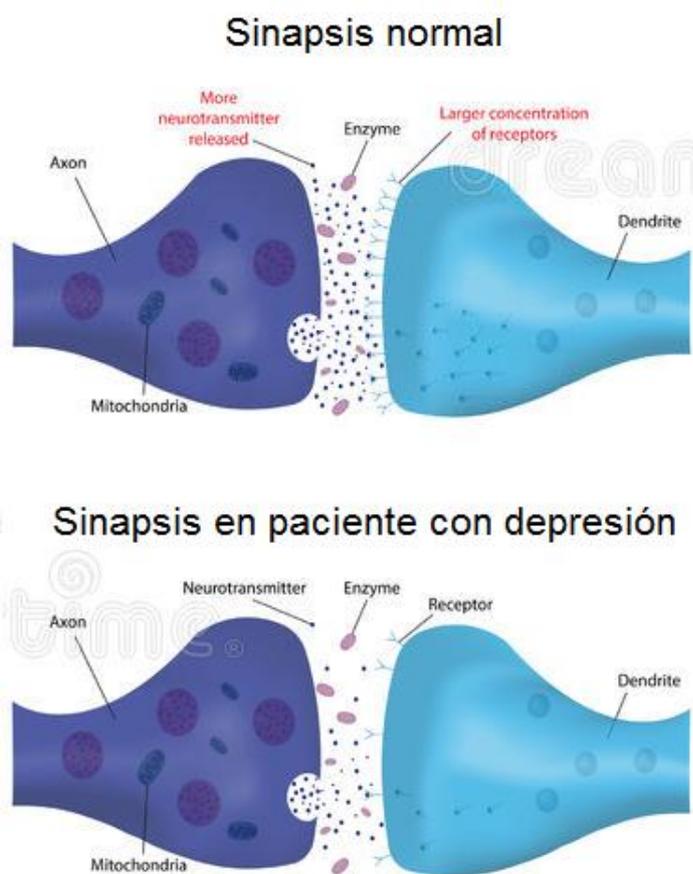


Figura 11.

La revisión también reconoce la inhibición del ácido g-aminobutírico (GABA). Sin embargo, varios estudios indicaron que además de la hiperforina, la rutina también juega un papel clave en la actividad antidepresiva del hipérico.

La hiperforina no es solo el constituyente lipofílico principal de la planta sino que también es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina (5-HT), dopamina (DA), noradrenalina (NA), GABA y glutamato.

Existen otros componentes del hipérico que podrían tener efectos antidepresivos como por ejemplo los glucósidos de flavonol. Incluso se han publicado estudios en los que se describe que un extracto de hierba de San Juan sin rutina tiene menos eficacia que los productos que sí la poseen. Otra molécula, la quercetina, también ha demostrado poseer actividad inhibidora selectiva contra MAO-A.

- **Efecto del hipérico en el sistema beta-adrenérgico (Jie Zhao y cols. 2015).**

- Un extracto de hipérico desprovisto de hiperforina redujo la cantidad de β -adrenoreceptores de manera similar a la desipramina. Siete días de incubación con desipramina dieron como resultado una reducción del $65\% \pm 6\%$ del número de adrenoreceptores β ; bajo las mismas condiciones, el hipérico redujo los β -adrenoreceptores un $56\% \pm 9\%$.

- En incubación celular se encuentra que tanto hiperósido como hiperforina consiguen reducir el número de receptores β 2-adrenérgicos de manera similar a lo que lo hace la desmetilimipramina.

- Así mismo, en incubación celular también se encuentra que el tratamiento con hiperforina e hiperosido disminuye la densidad de adrenoreceptores β 1 en la membrana plasmática con una subsiguiente señalización celular reducida.

- **Efecto del hipérico sobre el recambio de glutamato (Jie Zhao y cols. 2015).**

Como ya se ha comentado, el efecto del hipérico sobre el recambio de glutamato ha sido confirmado y atribuido a la hipericina. La hipericina inhibe la liberación de glutamato provocada por 4-aminopiridina de forma dependiente de la concentración en los terminales nerviosos.

Un estudio más detallado sugiere que la hipericina suprime el canal de calcio dependiente de voltaje y la actividad de la proteína quinasa activada por mitógeno. Esto inhibe la liberación de glutamato.

- **Efecto en los canales iónicos.**

Es la hiperforina la que parece tener mayor efecto inhibitorio sobre las conductancias de iones dependientes de ligando. Se ha demostrado que el efecto es irreversible, lo que arroja dudas sobre la importancia de este efecto como potencialmente antidepresivo. Sin

embargo, los flavonoides sí podrían tener efectos reversibles.

Se ha observado que la concentración de hiperforina a nivel cerebral después de la ingesta oral de hipérico enriquecido en hiperforina podría no ser suficiente para desencadenar inhibiciones en la conductancias de iones. De hecho algunos canales de la familia del TRPC (concretamente el TRPC1, TRPC3, TRPC4, TRPC5 y TRPC7) son insensibles a la hiperforina.

El estudio de Gibon et al. de 2007 examinó las consecuencias de un tratamiento crónico de hiperforina en neuronas corticales en cultivo. La hiperforina estimuló la expresión de TRPC6 y TrkB a través de canales sensibles a SKF-96365. Los mismos efectos fueron descritos in vivo mediante una inyección diaria de hiperforina (4 mg/kg) a ratones adultos durante 4 semanas. Esto aumentó la expresión de TrkB en la corteza, pero no en el hipocampo.

La cascada inducida por hiperforina que involucra a CREB y a BDNF está controlada por iones de calcio y ocurre específicamente en la corteza pero, paradójicamente, no en el hipocampo.

Además, el extracto aumentó los niveles de pCREB en el hipocampo de la rata envejecida.

- **Efectos antiinflamatorios relacionados con la depresión.**

La hiperforina reduce las respuestas proinflamatorias e inmunológicas de la microglia, procesos involucrados en progresión de trastornos neuropatológicos.

Después de su activación, las células inmunocompetentes del cerebro tornan altamente fagocíticas y liberan mediadores como el óxido nítrico (NO). Un exceso de NO es fundamental en los trastornos neurodegenerativos. El hipérico es capaz de suprimir eficientemente el NO inducido por lipopolisacáridos. Además, en concentraciones similares, la hiperforina parece reducir la fagocitosis hasta en un 20-40%.

4. OTROS POTENCIALES USOS CLÍNICOS

Aunque actualmente el mayor interés farmacológico del hipérico reside en su poder como antidepresivo, desde la antigüedad clásica se ha venido utilizando con otros muchos fines.

Hipócrates de Cos, famoso médico griego de los siglos V y IV a.C. ya nombra la planta, atribuyéndole efectos antiinflamatorios. Dioscórides, médico y farmacólogo griego del siglo I d.C describe lo siguiente:

El Hyperico, llamado Androsemo por unos, por otros Corio, y por otros Camepytis, que quiere decir Pinillo, porque su resina huele a resina de pino, es una mata ramosa, roxeta y de un palmo de alta, que produce las hojas como la ruda, y de flor amarilla: la qual frotada entre los dedos, resuda un liquor semejante a la sangre, de do vino a llamarse Androsemo que significa sangre humana. Nace el hyperico en lugares cultivados y ásperos. Tiene facultad de mover la orina y, aplicado por baxo, provoca el menstuo. Bebido con vino, extermina las tertianas y las quartanas. Su simiente bebida por una quarentena de días, cura la sciática y las hojas con la simiente aplicadas en forma de emplastro, sanan las quemaduras del fuego.

AGENTE ANTIBACTERIANO Y ANTIVIRAL

En 1959 Schempp et al. informaron sobre las propiedades antibacterianas de los extractos de *H. perforatum*.

Otro estudio posterior determinó que el componente antibacteriano principal era hiperforina (Bystrov et al., 1975) pues provocaba la inhibición del crecimiento para todas las bacterias gram-positivas sobre las que se probó. El *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina y el resistente a la penicilina fueron especialmente susceptibles a la hiperforina.

Los estudios de Mishenkova et al. (1975) indicaron que los flavonoides y catequinas del hipérico son activos contra el virus de la gripe. Los compuestos de hipericina son efectivos contra los virus con envoltura, particularmente cuando se activan con luz, pero no contra los que carecen de ella (Diwu et al.1995).

La hipericina también muestra actividad in vitro contra los virus de la gripe, del herpes y contra el virus Sendai. Esta sustancia podría ser utilizada para inactivar varios virus con envoltura presentes en la sangre humana y podría ser especialmente útil para tratar las variadas infecciones que presentan los pacientes que padecen un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Sin embargo, los estudios realizados sobre el propio virus de inmunodeficiencia humana (VIH) han aportado datos contradictorios y no parece haber evidencia de su utilidad en este caso.

PROPIEDADES ANTICANCERÍGENAS

La hiperforina y la hipericina también se han examinado por sus propiedades contra las células cancerosas como así se publicó en el estudio de Psemp et al. que vio la luz en el año 2002.

La hiperforina demostró ser capaz de inhibir el crecimiento de células tumorales in vitro. El mecanismo implica la inducción de apoptosis a través de la activación de caspasas. También se ha descrito la capacidad de esta sustancia de provocar la liberación del citocromo C de mitocondrias aisladas. La hiperforina, por tanto, podría llegar a ser un agente antineoplásico interesante, pero aún no se han encontrado evidencias suficientes para su empleo clínico.

La hipericina, el otro gran compuesto del hipérico, también se ha investigado como inhibidor del crecimiento de células derivadas de una gran variedad de tejidos neoplásicos, incluyendo el glioma, el neuroblastoma, el adenoma, el mesotelioma, el melanoma, el carcinoma, el sarcoma y la leucemia. En presencia de luz y oxígeno, la hipericina actúa como un potente fotosensibilizador natural, generando radicales libres que son capaces de provocar la muerte de las células tumorales. En un principio se pensaba que la hipericina se podría usar solo para las lesiones cutáneas, pero cada vez está más aceptada la idea de que podría tener utilidad como tratamiento para muchos tipos de tumores.

Aunque la hiperforina y la hipericina son prometedoras como agentes anticancerígenos, es evidente que se necesita más investigación para evaluar su eficacia, modo de acción, interacciones y reacciones adversas.

CAPACIDAD FOTOSENSIBILIZADORA

Una de las características del hipérico más estudiadas desde tiempos remotos ha sido su acción fotosensibilizadora al activarse determinados compuestos de la planta en condiciones de exposición solar abundante.

Un artículo de 2016 de Zuzana Jendželovská y otros autores titulado “Hipericina en la luz y en la oscuridad: dos caras de la misma moneda” describe ampliamente esta característica de los extractos de la hierba de San Juan.

Algunas de las aplicaciones del poder fotosensibilizador de la hipericina podrían ser las siguientes:

- **Uso en la terapia fotodinámica (TFD) en enfermedades oncológicas:**

La TFD representa un enfoque terapéutico no invasivo que es beneficioso en el tratamiento de varios tipos de cáncer (Agostinis et al., 2011) e incluso lesiones no cancerosas (Kim et al., 2015).

Este efecto se basa en la acción combinada de un fotosensibilizador, luz y oxígeno molecular.

El agente fotosensibilizador se inocula o deposita convenientemente en el tejido objetivo. A continuación se procede a la iluminación local con luz visible del tejido en cuestión para activar el fotosensibilizador. Estas fotorreacciones conducen a la formación especies reactivas de oxígeno con propiedades citotóxicas, lo que resulta en la muerte celular y destrucción de tejido. Sin embargo, la TFD es un proceso multifactorial y el grado de fotodaño celular depende de muchos factores (permeabilidad celular, la localización subcelular del fotosensibilizador, la cantidad de oxígeno molecular, la dosis de luz, los tipos de especies reactivas de oxígeno generados y los atributos de las células cancerosas).

Dentro de la célula, la hipericina se acumula en las membranas del retículo endoplásmico, en el aparato de Golgi, en los lisosomas y en las mitocondrias (Agostinis et al., 2002; Ali y Olivo 2002; Galanou et al. 2008; Mikeš et al. 2011). La captación celular y la localización subcelular de la hipericina podría verse afectada por su lipofilia, concentraciones y/o interacción con lipoproteínas séricas (Crnolatac et al. 2005; Galanou et al. 2008; Kascakova et al. 2008).

La terapia fotodinámica con hipericina representa una forma prometedora de inmunoterapia activa según describieron Galluzzi et al. en un artículo de 2014. Esto es debido a la emisión de patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) tal como se publicó en los artículos: Garg et al., 2012, 2015, 2016; Zheng et al., 2016.

La fotocitotoxicidad de la hipericina es fuertemente dependiente del oxígeno, ya que no existen tales efectos en condiciones hipóxicas. Sin embargo, la respuesta final de la TFD mediada por hipericina podría verse afectada por la capacidad de las células para superar el estrés oxidativo a través de mecanismos citoprotectores (Mikeš et al., 2011; Mikešová et al., 2013).

Los mecanismos exactos de acción y los aspectos celulares de la TFD mediada por hipericina han sido descritos en varias revisiones (Agostinis et al., 2002; Theodossiou et al., 2009; Mikeš et al., 2013; Garg y Agostinis, 2014).

- Estudios preclínicos in vitro:

Muchos estudios in vitro han demostrado la citotoxicidad de hipericina fotoactivada en diversos tipos de células cancerosas (Xie et al., 2001; Head et al., 2006; Sacková et al., 2006; Mikeš et al., 2007; Koval et al., 2010; Mikešová et al., 2013; Kleemann et al., 2014).

Además, recientes estudios han indicado que la TFD con hipérico podría ser eficaz en el tratamiento de algunos tumores de piel, carcinomas y sarcomas. En general, la profundidad de la destrucción del tumor varía desde unos pocos milímetros a un centímetro. Así, la TFD podría ser efectiva principalmente contra lesiones superficiales y pequeñas.

- Estudios clínicos:

Tres ensayos clínicos de TFD con hipérico aplicados a varios tumores de piel han sido publicados hasta la fecha.

En el primer estudio, Alecu et al. (1998) probaron la inyección intralesional de hipericina con posterior fotoactivación con luz visible en el tratamiento del carcinoma de células basales (CCB) en 11 pacientes y el carcinoma de células escamosas (CCE) en 8 pacientes. La TFD con hipérico fue efectiva en ambos grupos. El tratamiento dio lugar a una respuesta clínica completa en un paciente CCE y dos pacientes con CCB. En el resto se observó una respuesta parcial. La eficacia de la TFD con hipérico parece ser dependiente del tamaño de la lesión inicial, de la dosis total de hipericina y de la frecuencia y duración de la terapia (Alecu et al., 1998).

Otro estudio valoró el uso de la TFD en el tratamiento de cánceres de piel no melanoma (Kacerovská et al., 2008). Se observó respuesta en el 50% de los pacientes con queratosis actínica (QA) 3 meses después del tratamiento y en 22% de los pacientes con CCB superficial y 40% de pacientes con enfermedad de Bowen (EB) 6 meses después de la TFD. La remisión histológica completa era evidente en el 80% de los pacientes con EB (Kacerovská et al., 2008).

El tercer ensayo clínico, Rook et al. (2010) probó la TFD como modalidad terapéutica potencialmente bien tolerada y eficaz para el tratamiento de los trastornos de la piel mediados por linfocitos: Micosis fungoide (MF) y psoriasis autoinmune no cancerosa. Los resultados fueron prometedores para ambas enfermedades. En el caso de MF, la terapia condujo a una mejoría en las lesiones tratadas (una reducción de tamaño de al menos 50%) en la mayoría de los pacientes, mientras que el placebo fue ineficaz. Por otra parte, la hipericina era bien tolerada por los pacientes. No se observaron efectos adversos importantes o eventos graves (Rook et al., 2010).

Todos estos estudios indican que la hipericina aplicada tópicamente, combinada con su fotoactivación, podría ser una alternativa prometedora y segura para el tratamiento de pieles cancerosas y no cancerosas. Sin embargo, como la efectividad de la TFD con hipérico depende de la concentración de hipericina, de su dosis total, de su tasa de penetración en el tejido, de la frecuencia y la duración de la terapia y del grado de malignidad, se necesitan más ensayos clínicos para definir las condiciones óptimas para todo el procedimiento.

- Estudios preclínicos in vivo:

Varios estudios in vivo indican que la TFD con hipérico podría ser un tratamiento prometedor en el manejo de los carcinomas de vejiga tal como se describen Kamuhabwa et al. (2002) (2003)

La hipericina instilada se acumula selectivamente en la vejiga, tanto en las células tumorales uroteliales como en las sanas (en una nada desdeñable proporción de 12/1). Además no se detectó hipericina en la submucosa vesical normal ni en las capas musculares. Esto supone una gran noticia pues garantiza que no se producirá daño en los tejidos profundos a tratar. Tampoco se detectó hipericina en el plasma. En principio esto

descartaría la existencia de efectos secundarios sistémicos.

Además, la hipericina fotoactivada dio como resultado un daño tumoral urotelial, con reducción de las células tumorales que acabaron por desprenderse de la pared de la vejiga, lo que indica que la TFD con hipérico podría ser beneficiosa en el tratamiento de carcinomas superficiales y fases premalignas del tumor de vejiga.

Sin embargo, a todo esto hay que añadir que entre un 2 y un 5% de las células tumorales sobrevivieron a la terapia y fueron responsables de que el crecimiento tumoral se reprodujera.

Además del modelo de tumor ortotópico, Liu et al. (2000) también utilizaron un modelo de xenoinjerto en sus experimentos.

- **Diagnóstico fotodinámico como marcador de fluorescencia:**

Gracias a su capacidad de acumularse más en el tejido neoplásico que en el sano, la hipericina podría utilizarse para la visualización de tumores.

Debido a las propiedades fluorescentes de la hipericina y su especificidad para el tejido neoplásico el diagnóstico fotodinámico con hipérico (DFD) está siendo estudiado actualmente como en cánceres de vejiga, cabeza y cuello o gliomas.

El estudio de Kamuhabwa et al. (2002) sugiere que el DFD es muy beneficioso en la visualización y distinguir la masa tumoral del tejido.

Por lo tanto, la hipericina podría usarse tanto como tratamiento como diagnóstico del cáncer de vejiga, concepto nuevo que ha dado en llamarse "teranóstico".

- **Avidez por el tejido necrótico.**

Además de su acumulación preferencial en tumores comparados en el tejido sano normal, la hipericina también tiene una gran afinidad hacia el tejido necrótico (Van de Putte et al., 2008a, b, c).

Los mecanismos de este fenómeno aún no han sido completamente descritos. Por tanto, la hipericina puede usarse como un potente agente de contraste ávido de necrosis para la detección no invasiva y la obtención de imágenes de varias necrosis relacionadas con patologías y enfermedades o para evaluar la viabilidad del tejido y respuestas terapéuticas. Con esto se vislumbra el potencial teranóstico de la hipericina.

El tejido tumoral responsable (hasta 24 h) (Van de Putte et al., 2012), sus derivados radiomarcados también podrían usarse para la llamada terapia de necrosis tumoral (TNT). Esta terapia se basa en la destrucción de células tumorales viables adyacentes mediante la deposición y la acumulación de energía de radiación. En otras palabras, el yodo radiactivo unido bombardea a las células tumorales vivas vecinas con radiación. Cada tratamiento sucesivo mata a más células tumorales, aumentando así la región necrótica, lo que permite una mayor eficacia con cada tratamiento.

Además, el abordaje de un tratamiento anticanceroso basado en la necrosis se ha ampliado a una estrategia terapéutica de doble abordaje mediante la administración del agente disruptor vascular antes del yododerivado con hipericina. En primer lugar, un agente perturbador vascular, se dirige al microambiente tumoral y, posteriormente, la radioactividad del yodo destruye las células cancerosas residuales. Varios estudios preclínicos han demostrado que esta doble terapia era mucho más efectiva que los tratamientos únicos. (Li et al., 2011, 2012, 13) (Shao et al., 2015).

- **Atenuación de la citotoxicidad de algunos quimioterápicos.**

- **Propiedades fungicidas.**

Los estudios de Rezusta et al. de 2012 y de Paz-Cristóbal et al. de 2014 demostraron que la hipericina poseía propiedades fungicidas in vitro dependientes de la luz.

- **Propiedades antivíricas.**

Hudson et al. en 1993 y Prince et al. en 2000 demostraron también las propiedades antivíricas de la hipericina fotoactivada.

- **Propiedades indeseadas.**

A pesar de estas cualidades prometedoras, la hipericina también ha demostrado que es capaz de inducir la expresión de algunos transportadores ABC, que a menudo están asociados con el resistencia a múltiples fármacos de las células cancerosas.

Asimismo, algunos estudios clínicos han revelado que en altas dosis puede inducir reacciones cutáneas fototóxicas (Gulick et al., 1999; Jacobson et al., 2001).

- **Propiedades independientes de la fotoactivación.**

Aunque se han también descrito efectos de la hipericina en condiciones de oscuridad, estos no han sido tan estudiados como los que se producen tras la fotoactivación. No hay evidencias de citotoxicidad en la oscuridad pero sí de efecto antimetastásico y antiangiogénico (Blank et al., 2001, 2003; Berlanda et al., 2010; Besic Gyenge et al., 2012) andantiproliferativa (Blank et al., 2001) y antimetastásico (Blanket et al., 2004).

Se han descrito actividades in vivo y acciones antiangiogénicas in vitro (Martínez-Poveda et al., 2005), la hipericina también muestra potencial antitumoral en ausencia de luz. Además, un estudio clínico ha demostrado la actividad antiglioma de la hipericina en oscuridad (Couldwell et al.2011).

En cuanto a su afección por los tejidos necróticos, el derivado de hipericina radiomarcado ($[^{123}\text{I}]$ yodohipericina) puede utilizarse para radiografías de numerosas patologías relacionadas con la necrosis (infarto agudo de miocardio, infarto hepático) (Ni et al., 2006; Fonge et al., 2008), incluidos los tumores sólidos (Van de Putte et al., 2012). Por otro lado, la hipericina puede asociarse con una disminución en la quimiosensibilidad de las células cancerosas debido a su capacidad para inducir la expresión de algunos transportadores de unión a ATP, que son componentes bien conocidos de multirresistencia (Jendželovský et al., 2009; Jendželovská et al., 2014; Kuchárová et al., 2015).

Además, se demostró la atenuación mediada por la hipericina de la citotoxicidad de algunos agentes quimioterapéuticos (Jendželovská et al., 2014).

PROPIEDADES ANTIOXIDANTES Y NEUROPROTECTORAS

Investigaciones recientes muestran que los extractos de *H. perforatum* disminuyen el estrés oxidativo y consecuentemente previenen la neurotoxicidad, la inflamación y los problemas gastrointestinales.

Según dos estudios (Nakayama et al. 2011 y Heim et al. 2002), la neuroprotección puede deberse tanto a las propiedades antioxidantes como al efecto antiapoptótico directo de algunas moléculas del hipérico. Se ha sugerido que las cadenas de azúcares laterales que poseen los flavonoides y sus múltiples grupos hidroxilo podrían ser las responsables de estos efectos beneficiosos.

Los extractos estándar de hipérico pueden prevenir la fragmentación del ADN y la contracción de las células como resultado de la actividad del peróxido de hidrógeno. Por lo tanto, el hipérico podría llegar a ser interesante en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos relacionados con el estrés oxidativo, como las enfermedades de Parkinson y Alzheimer.

No obstante, se necesitan más estudios para comprender completamente y caracterizar la actividad de esta planta y sus compuestos y su posible utilidad terapéutica.

ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA

Como se ha comentado, el *H. perforatum* es conocido desde la antigüedad como agente antiinflamatorio y cicatrizante. Estudios recientes parecen corroborar estas hipótesis. Así, las ratas alimentadas con dosis de hipérico mostraron niveles reducidos de enzimas en sangre e intestinales asociadas con la inflamación del colon (Dost et al., 2009) y tuvieron una menor incidencia de úlceras gástricas (Cayci y Dayioglu 2009).

Aunque muy desconocidos aún, se han propuesto hasta tres mecanismos moleculares que podrían explicar la respuesta antiinflamatoria.

AGENTE FAVORECEDOR DE LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

Los estudios controlados que investigan esta afirmación son escasos. Ozturk et al. (2007) encontraron que los fibroblastos embrionarios expuestos al hipérico demostraron una mejor producción de colágeno y mejor activación de la forma poligonal de las células de fibroblastos, responsables en parte del cierre de la herida.

PROPIEDADES ANALGÉSICAS

Según una revisión de Nicoletta Galeotti de 2017, existen varios estudios para describir las propiedades antinociceptivas y analgésicas de la hierba de San Juan que validarían los usos tradicionales de la planta en condiciones de dolor.

El objetivo de la revisión fue la de integrar la información sobre los usos tradicionales, preclínicos y clínicos para dar cuenta de la evidencia sobre la actividad de analgésica del hipérico y sus principios activos.

Materiales y métodos:

Se consultaron publicaciones etnobotánicas históricas para describir el uso tradicional de la planta. También se buscaron los datos relevantes sobre los efectos preclínicos y clínicos del hipérico utilizando bases de datos como PubMed, Science Direct, Scopus y Google Scholar.

Resultados:

Los estudios preclínicos en animales demostraron la capacidad de bajas dosis de extractos secos de hipérico (que contenían hipericinas al 0.3% e hiperforinas al 3-5%) para inducir la antinocicepción, para aliviar los estados hiperalgésicos agudos y crónicos y para aumentar la analgesia opioide.

Los estudios clínicos demostraron disminuir, entre otros, el dolor dental.

Los estudios in vivo e in vitro mostraron que los componentes principales responsables de la actividad analgésica son la hiperforina y la hipericina.

La analgesia del hipérico aparece a dosis bajas (5-100 mg/kg), lo que minimiza el riesgo de interacciones con otras hierbas y medicamentos involucrados en el ciclo metabólico de las enzimas CYP.

Conclusión:

Los estudios preclínicos indican un posible uso del hipérico en el tratamiento del dolor médico. Sin embargo, a nivel clínico, la investigación en este campo todavía es escasa y

existen pocos estudios para poder respaldar su eficacia en seres humanos.

EFFECTOS SOBRE LA REDUCCIÓN DE LA DEPENDENCIA AL OPIO

El extracto crudo hidroetanólico demostró un efecto antinociceptivo similar al del opio. Esto indica que *H. perforatum* podría actuar activando los receptores opioides sin causar síntomas de abstinencia (Subhan et al., 2007) lo cual podría ser útil en terapias de deshabitación.

EFFECTOS SOBRE LA REDUCCIÓN DE LA DEPENDENCIA AL TABACO

En la práctica clínica, los antidepresivos han sido utilizados con cierta frecuencia para facilitar el cese del hábito tabáquico. El hipérico, como potencial agente antidepresivo, también ha sido estudiado para este supuesto como así lo recoge una revisión de la Cochrane de 2014.

Según los autores, existen tres razones por las que los antidepresivos (y, por ende, el hipérico) podrían ser beneficiosos en este proceso de deshabitación:

En primer lugar, es sabido que el trance de dejar el tabaco puede provocar síntomas depresivos. Este cuadro se podría evitar, en teoría, con el consumo de hipérico. En segundo lugar, la nicotina posee un cierto efecto antidepresivo per se, que puede ser sustituido por el hipérico al cesar el consumo. Por último, se ha señalado la utilidad que podría tener el efecto de la planta como inhibidora de la monoaminoxidasa o como bloqueadora de receptores nicotínico-colinérgicos.

La revisión de 2014 incluyó las siguientes sustancias para evaluar su efecto y su perfil de seguridad: bupropion, doxepina, fluoxetina, imipramina, lazabemida, moclobemida, nortriptilina, paroxetina, S-adenosil-L-metionina, selegilina, sertralina, triptófano, venlafaxina, zimeledina e hipérico.

La principal medida de resultado fue la abstinencia del hábito de fumar después de al menos seis meses de seguimiento en pacientes que fumaban al inicio del estudio.

Resultados principales:

- Se incluyeron un total de 90 ensayos.
- El bupropión demostró ser útil en el abandono del tabaco a largo plazo (44 ensayos, N = 13.728, RR 1,62, IC del 95%: 1,49 a 1,76).
- La nortriptilina, aunque con menos ensayos, también demostró su eficacia cuando se usa como la única farmacoterapia (6 ensayos, N =975, RR 2,03, IC del 95%: 1,48 a 2,78).

- En base a una cantidad limitada de datos de comparaciones directas, bupropión y nortriptilina parecen ser igualmente eficaces y de eficacia similar a la terapia de reemplazo con nicotina.
- Otros cuatro ensayos compararon el bupropión con la vareniclina. El resultado fue que los pacientes tratados con bupropión mostraron un abandono significativamente menor que los que tomaron vareniclina (N = 1810, RR 0,68; IC del 95%: 0,56 a 0,83).
- No hubo evidencia de un efecto significativo para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ni tampoco para los inhibidores de la monoaminoxidasa por sí solos.
- Dos ensayos estudiaron la eficacia del hipérico con respecto al placebo demostrando que no hay diferencias significativas entre ambos (N = 261, RR 0,81, IC del 95%: 0,26 a 2,53).

Conclusión:

Por tanto, a pesar de los escasos estudios que existen, se puede afirmar que, a día de hoy, no hay evidencias de que el hipérico pueda ser beneficioso en el tratamiento del cese del hábito tabáquico.

EFFECTOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS DE LA MENOPAUSIA

Masumeh Ghazanfarpour y otros autores publicaron en 2016 una revisión sobre la capacidad del hipérico para atenuar los síntomas de la menopausia.

El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia del tratamiento con *H. perforatum* y semillas de lino para combatir los sofocos, la atrofia vaginal y los cánceres dependientes de estrógenos en mujeres menopáusicas.

Método:

Búsqueda bibliográfica en Medline, Scopus y en el Registro Central de Ensayos Controlados de la Cochrane. Solamente se incluyeron ensayos controlados y aleatorios.

Resultados:

Se incluyeron nueve estudios. Las semillas de lino no mostraron un efecto estadísticamente significativo en la reducción de la duración e intensidad de los sofocos ni en la atrofia vaginal. No hubo conclusiones con respecto a los efectos sobre los cánceres estrógeno- dependientes. Un ensayo declaró que el *H. perforatum* mostró una cierta disminución la frecuencia de los sofocos.

Conclusión:

No se puede afirmar que el hipérico o las semillas de lino sean útiles contra los síntomas propios de la menopausia. Se necesitan ensayos adicionales para confirmar los resultados de esta revisión sistemática.

5. REACCIONES ADVERSAS E INTERACCIONES

Las dosis normales de hipérico tienen relativamente pocos efectos secundarios y han demostrado ser, como se ha mencionado en capítulos precedentes, mejor toleradas en muchas situaciones que las dosis de otros antidepresivos.

La cuestión de las interacciones con otros fármacos no es tema menor. El hipérico es una de las plantas medicinales que más interacciones ha mostrado tener con otros fármacos, algunas de las cuales pueden ser de considerable magnitud.

EFFECTOS ADVERSOS SOBRE LA NEUROTRANSMISIÓN

La hipericina es capaz de desencadenar un cuadro psicótico y de aumentar los niveles de serotonina en el organismo llegando a provocar un síndrome serotoninérgico que puede incluso llevar a la muerte del paciente. Esta reacción adversa, aunque grave, es muy infrecuente, especialmente a las dosis que se utilizan normalmente en la práctica clínica.

EFFECTOS ADVERSOS DEBIDOS A LA FOTSENSIBILIZACIÓN

Como se ha desarrollado en su apartado específico, la hipericina tiene un efecto fototóxico importante que puede llegar a causar fotodermatitis cuando se consume a dosis elevadas. Sin embargo, las dosis normales de hipérico tomadas para la depresión leve (su principal aplicación) no tienen efectos fototóxicos asociados significativos tal como se demostró en los estudios de DerMarderosian y Beutler publicado en 2002 y de Jellin et al. también de 2002.

Es posible que el hipérico tenga efectos fototóxicos en el ojo, pero a las dosis recomendadas y con algunas precauciones mínimas, la fototoxicidad ocular no resulta un problema mayor.

OTROS EFFECTOS ADVERSOS IMPORTANTES

Se ha descrito que los extractos carecen de potencial genotóxico y de actividad mutagénica (Barnes, Anderson y Phillipson 2001).

Sin embargo, se han informado casos aislados de neuropatía tóxica aguda y manía inducida (Bove 1998, Nierenberg et al., 1999).

EFFECTOS ADVERSOS LEVES

Los efectos adversos más comunes son síntomas gastrointestinales, reacciones alérgicas, mareos, confusión, inquietud, letargo y sequedad de la boca. Suelen ser leves.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La hierba de San Juan ha demostrado, en algunos casos, aumentar la eficacia de otros compuestos cuando se toman de forma concomitante. Este incremento puede ser útil para el individuo pero también podría ser problemático, pues al aumentar los niveles del compuesto se podrían sobrepasar el umbral de la toxicidad.

Los principales responsables de las interacciones son la inducción de la P-glicoproteína (P-gp) junto con una serie de enzimas metabolizadoras de fármacos como el citocromo P-450 (CYP).

- **P-glicoproteína:**

Es un transportador de unión al ATP asociado con la subfamilia de procesamiento de antígenos. Se distribuye y expresa en el epitelio intestinal, en los hepatocitos, en las células tubulares proximales renales y en las células endoteliales de los capilares. Está involucrado en la resistencia a múltiples fármacos y transporta varias moléculas a través de membranas extra e intracelulares. El hipérico induce la expresión de esta glicoproteína.

- **Citocromo P450:**

Es una superfamilia de hemoproteínas muy conservada a lo largo de la evolución. Su función fundamental es la metabolización de numerosos sustratos exógenos y endógenos y la catalización de numerosas reacciones del medio interno. Estas proteínas se asocian normalmente a cadenas de transporte de electrones. Entre las reacciones más importantes del P450 se encuentra la reacción monooxigenasa y su papel en el metabolismo de numerosos fármacos en el organismo. De esta forma, una sustancia capaz de inhibir esta enzima que degrada a una segunda sustancia, será responsable de un aumento en los niveles de esta última. En el caso contrario, una sustancia inductora del CYP450 será capaz de disminuir los niveles del segundo fármaco, reduciendo su acción farmacológica.

Existen multitud de sustancias que inhiben o inducen al CYP450. Esto es algo a tener muy en cuenta pues algunas de ellas, aparentemente indolentes como el zumo de pomelo o el hipérico, pueden interferir con las pautas de administración de fármacos.

En el caso concreto del hipérico es la hiperforina la que parece ser la activadora más eficaz de este complejo aunque algunos flavonoides y otras sustancias podrían tener algún papel en esta activación. La activación del CYP3A (y especialmente CYP3A4) parece ser la más importante.

- **Relación de sustancias con las que el hipérico puede interaccionar.**

- Fexofenadina: Los efectos del hipérico sobre este antihistamínico varían en

función de la dosis consumida y el tiempo de tratamiento. Parece ser que la P-gp es la principal implicada.

- La digoxina y otros miembros digitálicos también muestran efectos secundarios cuando se usan junto con hipérico. El efecto farmacocinético aparentemente se debe a la inducción de P-gp intestinal causada por dosis múltiples de hipérico, especialmente si el extracto es rico en hiperforina.

- El mesilato de imatinib es un fuerte inhibidor de tirosina-quinazas específicas que promueven la proliferación de células tumorales. El imatinib es transportado por P-gp y metabolizado por CYP3A4 y CYP3A5. Dos estudios han demostrado que la hierba de San Juan interacciona con el imatinib disminuyendo su área bajo la curva (ABC) en un 32%.

- Amitriptilina: Un estudio clínico de 12 pacientes que tomaron hipérico y amitriptilina mostró una disminución en el ABC y una disminución en las concentraciones plasmáticas de este fármaco.

- Sumatriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan.

- Ivabradina: En 12 voluntarios que recibieron hipérico durante 14 días, el ABC de la ivabradina se redujo en un 61,7%, mientras que la concentración plasmática máxima se redujo en un 52,9%.

- Ciclosporina y tacrolimus: El hipérico disminuye sus concentraciones cosa que debe ser tenida en cuenta en pacientes trasplantados dado que el riesgo de rechazo en caso de interacción importante con estos fármacos es muy alta.

- Antihipertensivos: Verapamilo, nifedipino o talinolol ven disminuciones en sus valores de ABC y concentración máxima. En los dos primeros parece influir más la inducción del CYP3A4; en el segundo, la P-gp.

- Benzodiazepinas: Quazepam, alprazolam, midazolam, todos son metabolizados por CYP3A4, aunque otros CYP desempeñan un papel importante. Los extractos de hipérico reducen los valores de ABC y concentración máxima. También reducen el aclaramiento oral y la biodisponibilidad.

- Anticonceptivos: Son sustratos e inductores de CYP3A4.

- Antirretrovirales (indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, efavirenz y nevirapina): Las interacciones entre hipérico y antirretrovirales se deben principalmente a la inducción de CYP3A4.

- Warfarina: Estudios controlados encontraron que los varones sanos a los que se les administró hipérico tenían mayores niveles de anticoagulante que el grupo de control (Jiang y otros 2004, Jiang, Blair y McLachlan 2006).

- ISRS: Se metabolizan principalmente por el CYP2D6. El uso concomitante con hierba de San Juan puede desencadenar el síndrome serotoninérgico, que se caracteriza por escalofríos, taquicardia, hipertensión, diaforesis e hipertermia. Las investigaciones sugieren que la inducción de CYP y P-gp no participan de tal síndrome. Por tanto la administración concomitante de hipérico con ISRS debe

evitarse hasta la aparición de nuevos estudios.

- Otras hierbas: El uso de suplementos y remedios botánicos ha crecido de forma constante en los últimos 20 años a pesar de la información incompleta sobre sus constituyentes, mecanismos de acción, eficacia y seguridad. Una cuestión importante pero poco investigada es la capacidad de las hierbas para interactuar con otros fármacos o incluso entre sí.

Algunas de las hierbas con las que interactúa el hipérico son las siguientes: hierba gatera, pimiento, apio, helenio, ginseng siberiano, manzanilla alemana, sello de oro, centella asiática, lúpulo, cornejo jamaicano, kava, bálsamo de limón, salvia, safrán, bolso de pastor, ortiga, valeriana, zanahoria silvestre, lechuga silvestre, raíz de ashwaganda y cardo mariano. Esta última se ha demostrado es capaz de inhibir el CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 y/o CYP3A4 por lo que sus interacciones con el hipérico pueden ser llamativas.

-Teofilina.

- Acenocumarol.

6. CONCLUSIONES

- El hipérico tiene una larga historia de uso como tratamiento para una gran variedad de dolencias. Desde la Antigua Grecia hasta la farmacopea tradicional europea se han descrito sus efectos beneficiosos.
- En los últimos 20 años, se ha convertido en un tratamiento alternativo convencional para la depresión en algunos países. Las investigaciones farmacológicas muestran que el hipérico tiene propiedades neuroactivas. Curiosamente, tales propiedades parecen derivar principalmente de la hiperforina y no tanto de la hipericina.
- Entre otros de los posibles usos de la planta podrían encontrarse sus propiedades antiinflamatorias, antibacterianas y antivirales. Su papel en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, aunque prometedor, aún dista mucho de ser una realidad a corto plazo por la pobreza de estudios realizados. Su promesa como una terapia alternativa contra el VIH es cuestionable. Lo que sí parece haberse reconocido son algunas de sus propiedades antioxidantes y neuroprotectoras aunque se debe continuar investigando también en este sentido.
- Es interesante observar que el mayor éxito clínico para el remedio se logró en Europa, donde el uso de terapias con plantas medicinales se encuentra más extendido en comparación con las investigaciones llevadas a cabo en otros países como en los Estados Unidos, donde la dependencia general de los medicamentos sintéticos y los intereses comerciales son más evidentes.
- La necesidad de investigación en cuanto a dosis, efectos primarios y secundarios e interacciones del hipérico es, aún hoy, acuciante. Para que el uso de esta planta pudiera ser extensivo sería preciso disponer de estudios más profundos, especialmente en el tratamiento de cánceres y en depresiones mayores (sobre todo como tratamiento a largo plazo). Para resolver las contradicciones en los resultados obtenidos por estudios anglosajones y germánicos sería conveniente incentivar la investigación de terceros países.
- La mayoría de los estudios clínicos muestran que la hierba de San Juan es un producto relativamente seguro, especialmente administrado a dosis típicas. Sin embargo, las altas dosis pueden conducir a la fototoxicidad en individuos susceptibles como principal efecto adverso amén de otras reacciones como náuseas, dolor abdominal, reacciones alérgicas, mareos, confusión, inquietud, letargo, boca seca u otras más severas aunque también excepcionales como el

síndrome serotoninérgico o la neuropatía tóxica.

- La revisión más interesante sobre la utilidad del hipérico en la depresión (su indicación principal) puede ser la realizada por la Cochrane Library en 2008. Las conclusiones a las que llegaron sus autores fueron que el hipérico era superior al placebo en el tratamiento de pacientes con depresión mayor, que puede ser tan eficaz como los antidepresivos empleados habitualmente y que ha demostrado tener menos efectos secundarios que estos.
- A pesar de lo prometedor de estos resultados, la ausencia de un corpus de peso de estudios recientes y la inexistencia de nuevas revisiones de la Cochrane en la última década parecen indicar que el uso del hipérico en el tratamiento de los cuadros depresivos aún no se ha extendido lo suficiente como para que pueda llegar a ser, a corto plazo, ampliamente recomendado en la práctica clínica habitual. Los resultados de los estudios, artículos y metaanálisis de que se disponen deben, no obstante, de ser tenidos en cuenta siempre que se revisen con la debida cautela.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression (Review). Cochrane Library. 2008.
2. Purgato M, Papola D, Gastaldon C, Trespidi C, Magni LR, Rizzo C, Furukawa TA, Watanabe N, Cipriani A, Barbui C. Paroxetine versus other anti-depressive agents for depression (Review). Cochrane library. 2014.
3. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (Review) . Cochrane library. 2014.
4. Russo E, Scicchitano F, J Whalley B, Mazzitello C, Ciriaco M, Esposito S, Patanè M, Upton R, Pugliese M, Chimirri S, Mammì M, Palleria C, De Sarro G. Hypericum perforatum: Pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug–drug Interactions. 2014.
5. Zhao J, Wei L, Wangb J-C. Recent advances regarding constituents and bioactivities of plants from the genus Hypericum. Chemistry & biodiversity (Vol. 12). 2015.
6. Linde K, Kriston L, Rücker G, Jamil S, Schumann I, Meissner K, Sigterman K, Schneider A. Efficacy and acceptability of pharmacological treatments for depressive disorders in primary care: Systematic Review and Network Meta-Analysis. Annals of family medicine (Vol. 13). 2015.
7. Schmidt M, Butterweck V. The mechanisms of action of St. John's wort: an update. Wien Med Wochenschr. 2015.
8. Jendželovská Z, Jendželovský R, Kuchárová B, Fedorock P. Hypericin in the light and in the dark: two sides of the same coin. Frontiers in Plant Science. 2015.
9. Dauncey E A, Thomas J, Irving W, Allkin R. A review of issues of nomenclature and taxonomy of Hypericum perforatum L. and Kew's Medicinal Plant Names Services. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2017.
10. Sarris J, Panossianc A, Schweitzer I, Stoughb C, Scholey A. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: A review of psychopharmacology and clinical evidence. European Neuropsychopharmacology. 2011.
11. Cipriani A, Purgato M, Furukawa T, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, Churchill R, Watanabe N, Barbui C. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Europe PMC Funders Group. 2014.
12. A. Sprouse A, B. van Breemen R. Pharmacokinetic interactions between drugs and botanical dietary supplements. Drug Metabolism and disposition. 2015.
13. Oliveira A, Pinho C, Bruno Sarmiento B. Neuroprotective activity of Hypericum perforatum and its major components. Fronters in plant science (vol 7). 2016.
14. Kenneth M, Bartlow A, Crawford J, Kocher N, Shah J, Ritsick M. Medical Attributes of

St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). Herbal Medicine: Biomolecular and clinical Aspects. 2011.

15. Ghazanfarpour M, Sadeghi R, Latifnejad Roudsari R, Khadivzadeh T, Khorsand I, Afiat M, Esmailizadeh M. Effects of flaxseed and *Hypericum perforatum* on hot flash, vaginal atrophy and estrogen-dependent cancers in menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Avicenna journal of phytomedicine*. 2016.

16. Dörks M, Langner I, Dittmann U, Timmer A, Garbe E. Antidepressant drug use and off-label prescribing in children and adolescents in Germany: results from a large population-based cohort study. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2013.

17. Fegert JM, Kölch M, Zito JM, Glaeske G, Janhsen K. Antidepressant use in children and adolescents in Germany. *Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006.

18. Magni LR, Purgato M, Gastaldon C, Papola D, Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression (Review). *Cochrane library*. 2013.

19. Berdonces I Serra JL. 2002. Gran enciclopedia de las plantas medicinales. Madrid, España. Tikal.

20. Ng QX, Venkatanarayananb N, Hoc C Y X. Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2017.

21. Apaydin E A , Maher A R, Shanman R, Booth M S, Miles J, Sorbero M E, Hempel S. A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder. *Systematic reviews*. 2016.

20. <https://nccih.nih.gov/health/stjohnswort/sjw-and-depression.htm>

21. <https://nccih.nih.gov/health/stjohnswort>

22. https://es.wikipedia.org/wiki/Hypericum_perforatum

23. https://fr.wikipedia.org/wiki/Millepertuis_perfor%C3%A9

24. https://en.wikipedia.org/wiki/Hypericum_perforatum

25. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/herbal/medicines/herbal_med_000117.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d