

FIGURA 1. *Hypericum perforatum*. Foto: B. Vanaclocha.

# Hipérico en el tratamiento de la depresión leve a moderada: eficacia clínica y seguridad del extracto WS®5570

Ion Anghelescu

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am UKBF/ Freie Universität Berlin, Alemania

## Abstract

In this article the incidence and severity of major depression is discussed and an overview of recent clinical studies with the antidepressant drug St. John's wort (*Hypericum perforatum*) extract WS®5570 in the treatment of mild to moderate as well as moderate to severe depression are given. In these studies, the efficacy and tolerability of hypericum extract WS®5570 as compared to placebo and to the synthetic antidepressant paroxetine were investigated. The results indicate that hypericum extract WS®5570 in the treatment of mild to moderate depression is significantly superior to placebo and at least equally effective and better tolerated than paroxetine in patients with moderate to severe major depression. The tolerability was very good and the risk-benefit ratio was favourable.

## Key words

*Hypericum perforatum*, St. John's wort, depression, clinical trials, efficacy, safety.

## Resumen

En este artículo se aborda la incidencia y severidad de la depresión mayor y se hace una revisión de los estudios clínicos recientes con el extracto de sumidad de hipérico (*Hypericum perforatum*) WS®5570 en el tratamiento de la depresión leve a moderada así como de moderada a severa. En estos estudios, se investigan la eficacia y tolerabilidad del extracto de hipérico WS®5570 comparado con placebo y con el antidepresivo sintético paroxetina. Los resultados indican que, en el tratamiento de la depresión leve a moderada, el extracto mencionado es significativamente superior al placebo y tan eficaz y mejor tolerado que la paroxetina en pacientes con depresión moderada a severa. La tolerabilidad fue muy buena y la relación beneficio-riesgo fue favorable.

## Palabras clave

*Hypericum perforatum*, hipérico, depresión, estudios clínicos, eficacia, seguridad.

## Introducción

La depresión es uno de los trastornos del estado de ánimo más frecuentes en todo el mundo. Un informe de la Organización Mundial de la Salud de 1999, pronosticaba un cambio en la incidencia de la depresión mayor unipolar en los próximos años: mientras que en 1990 ocupaba el cuarto lugar en el ranking de morbilidad, se calcula que en 2020 será la segunda enfermedad más frecuente tras la cardiopatía isquémica.

La depresión se suele clasificar en función de su severidad, siguiendo la escala de Hamilton para la depresión, consistente en la valoración de 17 parámetros (HAMD-17, TABLAS 1 Y 2) o de 21 parámetros (HAMD-21).

La mayoría de los pacientes (90%) con síntomas depresivos sufre depresión leve a moderada, mientras que sólo el 10% de los pacientes padece depresión severa <sup>(1)</sup>.

Para el tratamiento de la depresión se suelen utilizar diversos fármacos de síntesis como los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, maprotilina, doxepina), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), como fluoxetina, sertralina o paroxetina, y otros antidepresivos como mianserina o trazodona. Sin embargo, estos medicamentos comportan un riesgo potencial de efectos adversos. Otra posibilidad terapéutica consiste en la utilización de fitofármacos como los extractos de sumidad de hipérico. Éstos ejercen sus efectos, en parte, a través de la inhibición de la recaptación de serotonina y de otros neurotransmisores. Desde que fue demostrada la correlación entre el contenido en hiperforina y la inhibición en la recaptación de serotonina <sup>(2)</sup>, en el comercio se han introducido extractos con alto contenido en hiperforinas. Entre ellos, el extracto de hipérico WS<sup>®</sup>5570 (comercializado en España como Periká<sup>®</sup> y en Alemania como Neuroplant<sup>®</sup>) es el de mayor contenido en hiperforina por dosis (FIGURA 2). Los efectos clínicos del WS<sup>®</sup>5570 están bien documentados y, debido a su favorable evaluación beneficio-riesgo, tiene un alto nivel de utilización.

## Actividad farmacológica

Los efectos farmacológicos del extracto de hipérico WS<sup>®</sup>5570 son los siguientes:

- Inhibición de la recaptación de serotonina, norepinefrina, dopamina, GABA y L-glutamato <sup>(3)</sup>.
- Cambios en los canales iónicos <sup>(4)</sup>.

- Estimulación de la liberación de glutamato, aspartato y GABA en los sinaptosomas corticales en rata <sup>(5)</sup>.
- Autorregulación a la baja (down-regulation) de los receptores- $\beta$  y los receptores de serotonina 5-HT<sub>2</sub> <sup>(6)</sup>.
- Disminución en la liberación de IL-6, así como de los niveles de prolactina y corticosteroides (efectos tanto neuroquímicos como neuroendocrinológicos) <sup>(7)</sup>.
- Reducción de la inmovilidad en el test de Porsolt (test de natación forzada) <sup>(3, 8)</sup>.

Se ha postulado un nuevo mecanismo de acción para hiperforina, ya que afecta a los canales de conducción iónica <sup>(4, 9)</sup>. Así, éste parece ser el primer miembro de una clase de inhibidores de recaptación de amplio espectro con un perfil antidepresivo preclínico.

Los constituyentes responsables de buena parte de los efectos farmacológicos son la hiperforina y algunos flavonoides.

## Estudios clínicos

Varios estudios clínicos bien diseñados han mostrado la eficacia del extracto WS<sup>®</sup>5570 en el tratamiento de la depresión leve a moderada (significativamente superior a placebo y comparable a la de los antidepresivos sintéticos habituales), así como su buena tolerabilidad <sup>(10, 11)</sup>.

Lecrubier *et al.* investigaron la eficacia antidepresiva y la seguridad de WS<sup>®</sup>5570 en un estudio aleatorizado, controlado con placebo, en el que participaron 375 pacientes ambulatorios a los que se les administraron 300 mg de extracto, 3 veces al día <sup>(10)</sup>. Los participantes del estudio fueron hombres y mujeres adultos con depresión leve a moderada (episodios aislados o recurrentes, según los criterios de la clasificación DSM-IV). Después de una fase inicial a simple-ciego con placebo, los pacientes fueron asignados de forma aleatorizada (186 a WS<sup>®</sup>5570 y 189 a placebo), recibiendo el tratamiento a doble-ciego durante 6 semanas, con visitas de seguimiento tras la 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup> y 6<sup>a</sup> semana.

La medida primaria para la evaluación de resultados fue el cambio en la puntuación total de 17 campos seleccionados de la escala de Hamilton para la depresión (HAMD-17). Adicionalmente, se realizaron análisis de respondedores (pacientes con un reducción en HAMD de al menos nn 50%) y de pacientes



1. **Humor deprimido (tristeza, desesperanza, indefensión, inutilidad):**
  - 0 = Ausente
  - 1 = Estas sensaciones las expresa solamente si le preguntan como se siente
  - 2 = Estas sensaciones las relata espontáneamente
  - 3 = Sensaciones no comunicadas verbalmente (expresión facial, postura, voz, tendencia al llanto)
  - 4 = Manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal en forma espontánea
2. **Sentimiento de culpa:**
  - 0 = Ausente
  - 1 = Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente
  - 2 = Tiene ideas de culpabilidad o medita sobre errores pasados o malas acciones
  - 3 = Siente que la enfermedad actual es un castigo
  - 4 = Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras
3. **Suicidio:**
  - 0 = Ausente
  - 1 = Le parece que la vida no vale la pena ser vivida
  - 2 = Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morir
  - 3 = Ideas de suicidio o amenazas
  - 4 = Intentos de suicidio (cualquier intento serio)
4. **Insomnio precoz:**
  - 0 = No tiene dificultad
  - 1 = Dificultad ocasional para dormir, por ejemplo le cuesta más de media hora el conciliar el sueño
  - 2 = Dificultad para dormir cada noche.
5. **Insomnio intermedio:**
  - 0 = No hay dificultad
  - 1 = Esta desvelado e inquieto o se despierta varias veces durante la noche
  - 2 = Esta despierto durante la noche, cualquier ocasión de levantarse de la cama se clasifica en 2 (excepto para evacuar)
6. **Insomnio tardío:**
  - 0 = No hay dificultad
  - 1 = Se despierta a primeras horas de la madrugada, pero se vuelve a dormir
  - 2 = No puede volver a dormirse si se levanta de la cama
7. **Trabajo y actividades:**
  - 0 = No hay dificultad
  - 1 = Ideas y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad (trabajos, pasatiempos)
  - 2 = Pérdida de interés en su actividad (disminución de la atención, indecisión y vacilación)
  - 3 = Disminución del tiempo actual dedicado a actividades o disminución de la productividad
  - 4 = Dejó de trabajar por la presente enfermedad. Solo se compromete en las pequeñas tareas, o no puede realizar estas sin ayuda.
8. **Inhibición psicomotora (lentitud de pensamiento y palabra, facultad de concentración disminuida, disminución de la actividad motora):**
  - 0 = Palabra y pensamiento normales
  - 1 = Ligero retraso en el habla
  - 2 = Evidente retraso en el habla
  - 3 = Dificultad para expresarse
  - 4 = Incapacidad para expresarse
9. **Agitación psicomotora:**
  - 0 = Ninguna
  - 1 = Juega con sus dedos
  - 2 = Juega con sus manos, cabello, etc.
  - 3 = No puede quedarse quieto ni permanecer sentado
  - 4 = Retuerce las manos, se muerde las uñas, se tira de los cabellos, se muerde los labios
10. **Ansiedad psíquica:**
  - 0 = No hay dificultad
  - 1 = Tensión subjetiva e irritabilidad
  - 2 = Preocupación por pequeñas cosas
  - 3 = Actitud aprensiva en la expresión o en el habla
  - 4 = Expresa sus temores sin que le pregunten
11. **Ansiedad somática (Signos físicos concomitantes de ansiedad tales como: Gastrointestinales: sequedad de boca, diarrea, eructos, etc. Cardiovasculares: palpitaciones, cefaleas. Respiratorios: hiperventilación, suspiros. Frecuencia de micción incrementada. Transpiración):**
  - 0 = Ausente
  - 1 = Ligera
  - 2 = Moderada
  - 3 = Severa
  - 4 = Incapacitante
12. **Síntomas somáticos gastrointestinales:**
  - 0 = Ninguno
  - 1 = Pérdida del apetito pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen
  - 2 = Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales
13. **Síntomas somáticos generales:**
  - 0 = Ninguno
  - 1 = Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias. Cefaleas, algias musculares.
  - 2 = Pérdida de energía y fatigabilidad. Cualquier sintoma bien definido se clasifica en 2.
14. **Síntomas genitales (tales como: disminución de la libido y trastornos menstruales):**
  - 0 = Ausente
  - 1 = Débil
  - 2 = Grave
15. **Hipocondría:**
  - 0 = Ausente
  - 1 = Preocupado de sí mismo (corporalmente)
  - 2 = Preocupado por su salud
  - 3 = Se lamenta constantemente, solicita ayuda
16. **Pérdida de peso:**
  - 0 = Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana
  - 1 = Pérdida de más de 500 g en una semana
  - 2 = Pérdida de más de 1 kg en una semana
17. **Perspicacia:**
  - 0 = Se da cuenta que esta deprimido y enfermo
  - 1 = Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, necesidad de descanso, etc.
  - 3 = No se da cuenta que está enfermo

TABLA 1. Escala de Hamilton para la depresión basada en la valoración de 17 parámetros (HAMD-17).

Grado depresión	Puntuación HAMD-17
Leve	18-22
Moderada	22-25
Severa	> 25

TABLA 2. Escala de Hamilton para la depresión de 17 campos (HAMD-17): Grados de depresión según la puntuación obtenida tras la valoración de síntomas (TABLA 1).

con remisión (pacientes con una puntuación total de HAMD de 6 o inferior al final del tratamiento), así como análisis de subescalas/subgrupos.

Los resultados mostraron que el extracto de hipérico WS®5570 es más efectivo que el placebo en la reducción del valor total de HAMD (FIGURA 3), con rangos de respondedores y remisión significativamente superiores a placebo. El rango de respondedores fue de 52,7% para WS®5570 y 42,3% para placebo, mientras que el rango de remisión fue de 24,7% para WS®5570 y 15,9% para placebo. El porcentaje de reacciones adversas fue igualmente bajo en ambos grupos de tratamiento. En conclusión, el extracto de hipérico WS®5570 demostró ser seguro y más efectivo que placebo para el tratamiento de depresión de leve a moderada.

En otro estudio clínico publicado recientemente se investigó la eficacia del extracto de hipérico WS®5570, en comparación con paroxetina, en pacientes con depresión moderada a severa (11). Este estudio multicéntrico, controlado, aleatorizado, a doble-ciego y con doble simulación fue diseñado para mostrar la no-inferioridad frente a paroxetina. En el estudio participaron 251 pacientes adultos, con depresión aguda mayor (valor en la escala de Hamilton HAMD-17  $\geq$  22 puntos). Los pacientes recibieron 300 mg de extracto WS®5570 tres veces al día o 20 mg de paroxetina una vez al día durante 6 semanas. Después de dos semanas, las dosis administradas a los no-respondedores se aumentaron a 1.800 mg/día de extracto de hipérico o 40 mg/día de paroxetina. Tras 6 semanas de tratamiento agudo se les ofreció a los respondedores la posibilidad de continuar el tratamiento en investigación (4 meses).

La medida primaria de resultados fue el cambio de la puntuación en la escala de Hamilton para la depresión entre la línea basal y el día 42. Las medidas secundarias fueron los cambios en la puntuación en la escala Montgomery-Åsberg para la depresión, la

impresión clínica global (CGI), y el inventario para la depresión de Beck (BDI).

Los resultados demostraron que el tratamiento con extracto WS®5570 comparado con paroxetina produce:

- Un rango de respondedores al menos tan alto para WS®5570 como para paroxetina (71% frente a 60%).
- Un rango de remisión al menos tan alto para WS®5570 como para paroxetina (50% frente a 35%).
- Todas las medidas secundarias de eficacia (MADRS, CGI, BDI) mostraron ventajas de moderadas a amplias a favor de WS®5570.

En detalle, el valor total de depresión de Hamilton decreció en 14,4 (SD 8,8) puntos, correspondiente a 56,6% (SD 34,3%) del valor basal en el grupo hipérico y fue de 11,4 (SD 8,6) puntos, que representa un 44,8% (SD 33,5%) del valor de basal en el

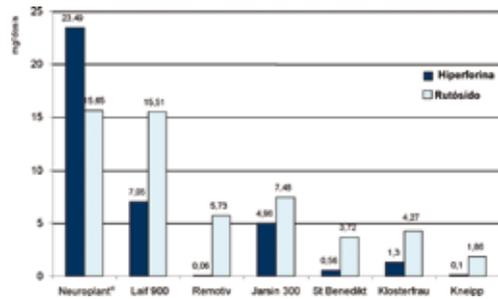


FIGURA 2. Contenido en hiperforina y rutósido en diferentes preparados comerciales a base de hipérico utilizados habitualmente en Alemania (2).

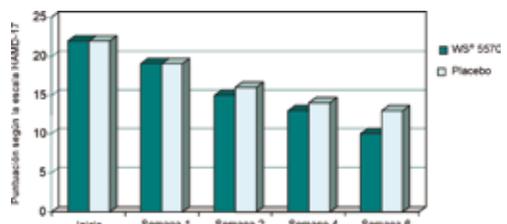


FIGURA 3. Cambios en la puntuación total en la escala HAMD-17 durante el tratamiento de pacientes con depresión leve a moderada con el extracto de hipérico WS® 5570 o placebo (10).



grupo paroxetina. El análisis por intención de tratar refleja no-inferioridad del hipérico y la superioridad estadística sobre paroxetina. La incidencia de efectos adversos fue 0,035 y 0,060 eventos por día de exposición para hipérico y paroxetina, respectivamente; es decir, 71% menos de eventos adversos para el extracto WS®5570. Los resultados indican que en el tratamiento de la depresión mayor moderada a severa, el extracto de hipérico WS®5570 es al menos tan efectivo como paroxetina y es mejor tolerado.

### Conclusión

Teniendo en cuenta que han sido realizados más de 30 estudios clínicos bien diseñados durante los últimos años, puede afirmarse que los preparados de sumidad de hipérico constituyen un antidepresivo eficaz, bien tolerado y seguro tras 2 semanas de tratamiento. Exhibe una excelente relación beneficio-riesgo, con un efecto antidepresivo comparable al de los antidepresivos sintéticos. Esto ha demostrado ser cierto para un gran número de pacientes con depresión leve a moderada.

### Dirección de contacto

Ion Anghelescu

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am UKBF/  
Freie Universität Berlin  
Eschenallee, 3  
14050 Berlin

### Referencias bibliográficas

- Judd LL. Mood disorders in the general population represent an important and worldwide public health problem. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 5-10.
- Schulte-Löbbert S, Holoubek G, Müller WE, Schubert-Zsilavecz M, Wurglics MJ. Comparison of the synaptosomal uptake inhibition of serotonin by St. John's wort products. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56: 813-818.
- Chatterjee SS, Bhattacharya SK, Wonnemann M, Singer A, Müller WE. Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts. *Life Sci* 1998; 63: 499-510.
- Müller WE, Singer A, Wonnemann M. Hyperforin - antidepressant activity by a novel mechanism of action. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 98-102.
- Chatterjee SS, Biber A, Weibezahn C. Stimulation of glutamate, aspartate and gamma-aminobutyric acid release from synaptosomes by hyperforin. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 11-19.
- Müller WE, Rolli M, Schäfer C, Hafner U. Effects of hypericum extract (LI-160) in biochemical models of antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30: 102-107.
- Butterweck V, Wall A, Lieflander-Wulf U, Winterhoff H, Nahrstedt A. Effects of the total extract and fractions of *Hypericum perforatum* in animal assays for antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30: 117-124.
- Nöldner M and Schötz K. Rutin is essential for the antidepressant activity of *Hypericum perforatum* extracts in the forced swimming test. *Planta Med* 2002; 68: 577-580.
- Treiber K, Singer A, Henke B, Müller WE. Hyperforin activates nonselective cation channels (NSCCs). *Br J Pharmacol* 2005; 145: 75-83.
- Leclubier Y, Clerc G, Didi R, Kieser M. Efficacy of St. John's Wort Extract WS 5570 in Major Depression: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1361-1366.
- Szegedi A, Kohlen R, Dienel A, Kieser M. Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ* 2005; 330: 503-506.

## V Congreso de Fitoterapia y Técnicas Afines Ciudad de Oviedo

Colegio de Médicos de Oviedo · 11-12 de Noviembre de 2006



Organiza:  
Sociedad Asturiana de Fitoterapia.

Información:  
congreso@fitoterapia.net