



*Hypericum perforatum*. Foto: Steven Foster.

## Hipérico: Riesgo de interacciones medicamentosas

### Introducción

Desde hace años asistimos a un auge de la Fitoterapia. Este fenómeno, propiciado por su gran aceptación y demanda social, se acompaña de un interés creciente por el estudio de las posibilidades terapéuticas de las drogas de origen vegetal. Al mismo tiempo, el incremento de las cifras consumo, frecuentemente como automedicación, aumenta la posibilidad de detección de interacciones y efectos secundarios. El estudio de las indicaciones y precauciones, de la eficacia y seguridad de las drogas vegetales, es fundamental para definir los límites de la Fitoterapia, para convertirla en una herramienta terapéutica normalizada, moderna y racional.

Los preparados a base de sumidad florida de hipérico (*Hypericum perforatum*) han demostrado tener, en el tratamiento de las depresiones moderadas, una efectividad comparable a la de los anti-depresivos más utilizados (imipramina, amitriptilina, maprotilina e inhibidores de la recaptación de

serotonina), con la ventaja de que presentan efectos adversos con menor frecuencia y gravedad. Su uso se ha generalizado hasta el punto de superar, en algunos países, las cifras de ventas de los anti-depresivos de moda. Recientemente se ha relacionado el hipérico con un fenómeno de inducción enzimática sobre determinados isoenzimas del citocromo hepático P450, lo que podría influir en los niveles de concentración plasmática de algunos fármacos. La Agencia Española del Medicamento, en espera del dictamen del Comité Europeo de Especialidades Farmacéuticas, ha publicado una nota informativa alertando sobre la posibilidad de aparición de interacciones medicamentosas de la sumidad florida de *Hypericum perforatum* con ciertos antirretrovirales, ciclosporina, digoxina, anti-conceptivos orales, teofilina y warfarina.

### Palabras clave

Agencia del Medicamento, *Hypericum perforatum*, interacciones.

### Notas de la editorial:

1. Publicado con autorización de la Agencia Española del Medicamento.
2. Incluimos la Nota Informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre el riesgo de interacciones medicamentosas con *Hypericum perforatum* (21-3-2000) y, a continuación, el Anexo I a la circular número 6/2000: Modificación de la información en la ficha técnica y en los prospectos de los medicamentos que contienen *Hypericum perforatum* (3-5-2000). Para facilitar la lectura hemos trasladado al final las referencias bibliográficas correspondientes a la Nota Informativa.



## NOTA INFORMATIVA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO SOBRE EL RIESGO DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS CON *HYPERICUM PERFORATUM* (HIERBA DE SAN JUAN).

La Agencia Española del Medicamento considera necesario advertir que los productos que incluyen en su composición al *Hypericum perforatum* (hipérico, hierba de San Juan) tienen la capacidad de interactuar con distintos medicamentos. El *Hypericum perforatum* está presente en distintas especialidades farmacéuticas, preparados de parafarmacia y otros de venta libre en herboristería.

Durante el último año, se ha ido acumulando información –en forma de casos individuales y datos farmacocinéticos– sobre interacciones entre el *Hypericum perforatum* y distintos medicamentos, incluyendo ciclosporina, digoxina, anticonceptivos orales, teofilina y warfarina. Estas interacciones son producto muy probablemente de la capacidad inductora del *Hypericum perforatum* sobre ciertas isoenzimas del citocromo hepático P450. Como consecuencia, estas interacciones pueden provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas y una pérdida del efecto terapéutico de los medicamentos antes mencionados. Teniendo en cuenta el mecanismo descrito para la interacción, el dejar de administrar los productos que contienen *Hypericum perforatum* puede también provocar un aumento de los niveles sanguíneos de algunos medicamentos, con la consiguiente aparición de toxicidad (especialmente para medicamentos con un estrecho margen terapéutico como ciclosporina, digoxina, teofilina y warfarina).

Una información reciente es la relativa a los resultados de un estudio llevado a cabo por *The National Institutes of Health* (Estados Unidos) sobre la interacción entre el *Hypericum perforatum* y el principio activo indinavir (Marca Comercial: Crixivan®), un inhibidor de la proteasa indicado en el tratamiento de pacientes adultos infectados con el virus VIH-1. El estudio, publicado el día 12 de febrero de 2000 en la revista *The Lancet*, fue llevado a cabo en voluntarios sanos y demuestra que la administración concomitante de *Hypericum perforatum* reduce de forma significativa las concentraciones plasmáticas de indinavir. La interacción está muy probablemente relacionada con la inducción del isoenzima 3A4 del citocromo P450. Estos resultados conllevan implicaciones clínicas importantes para los pacientes VIH-1 positivos ya que al que no alcanzarse concentraciones plasmáticas terapéuticas de indinavir pueden desarrollarse resistencias y falta de eficacia de los tratamientos.

Actualmente no se dispone de información sobre si esta interacción ocurre también con otros antirretrovirales. Teniendo en cuenta las vías de metabolización y eliminación de los medicamentos antirretrovirales, especialmente de los conocidos como inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, existe un riesgo potencial de interacción asociado a su administración de forma concomitante con *Hypericum perforatum*, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico.

Hasta que no se disponga de más información, no se puede descartar la posibilidad de una interacción entre el *Hypericum perforatum* y otros productos medicinales que se metabolizan por ciertos isoenzimas del citocromo P450.

A la espera de que el Comité Europeo de Especialidades Farmacéuticas tome una decisión al respecto, la Agencia Española del Medicamento recomienda lo siguiente:

### 1. Recomendaciones para los pacientes tratados con medicamentos y que no estén tomando *Hypericum perforatum*.

- Los pacientes tratados con medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de su infección por VIH no deben tomar *Hypericum perforatum* ya que ello podría ocasionar una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencias.
- Se aconseja a las mujeres que utilizan anticonceptivos orales que no tomen *Hypericum perforatum*, ya que ello podría ocasionar una pérdida del efecto anticonceptivo.

- Los pacientes que estén en tratamiento con algún medicamento, deben consultar con su médico o farmacéutico antes de comenzar a utilizar productos con *Hypericum perforatum*.

### 2. Recomendaciones para los pacientes tratados con medicamentos y que estén tomando *Hypericum perforatum*

- Los pacientes que estén ya tomando de forma concomitante productos con *Hypericum perforatum* y medicamentos, no deben de dejar de tomar el *Hypericum perforatum* sin antes consultar a su médico: la retirada del *Hypericum perforatum* podría provocar



un incremento de los niveles plasmáticos de estos medicamentos. En algunos casos ello podría desencadenar la consiguiente toxicidad (especialmente en el caso de medicamentos con estrecho margen terapéutico como ciclosporina, digoxina, teofilina y warfarina, para los cuales ya se dispone de datos, ver referencias bibliográficas).

Se recomienda a los profesionales sanitarios que pregunten a sus pacientes sobre un posible uso de productos con *Hypericum perforatum* y que notifiquen toda sospecha de interacción entre *Hypericum perforatum* y cualquier medicamento a los Centros Autonómicos o Regionales del Sistema Español de Farmacovigilancia.

La Agencia Española del Medicamento, en colaboración con el Comité Europeo de Especialidades Farmacéuticas, sigue evaluando toda la evidencia científica que se genere sobre este asunto y tiene previsto solicitar a las compañías afectadas la modificación de la ficha técnica y prospecto de los medicamentos antirretrovirales autorizados por procedimiento centralizado. Así mismo, la Agencia Española del Medicamento está estudiando las posibles medidas a adoptar en relación con los demás medicamentos afectados.

### **Modificación de la información en la ficha técnica de los medicamentos que contienen *Hypericum perforatum***

#### **Contraindicaciones**

Algunos componentes del hipérico (*Hypericum perforatum*) producen una inducción de varios enzimas que metabolizan medicamentos (CYP 3A4, 1A2, 2C9) o que afectan a su biodisponibilidad (glicoproteína-P en tubo digestivo). Por lo tanto, pueden producirse disminuciones en los niveles plasmáticos de los medicamentos que utilicen esas vías metabólicas y, consecuentemente, una reducción de sus efectos terapéuticos, cuando se toman simultáneamente con hipérico (ver Interacciones).

Como consecuencia, este medicamento a base de hipérico no debe ser utilizado simultáneamente con otros medicamentos, excepto aquellos que se administren por vía tópica y con una absorción sistémica reducida. Tampoco debe ser utilizado junto con medicamentos psicotrópicos (ver Interacciones).

#### **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Antes de comenzar a utilizar este medicamento a

base de hipérico se debe comprobar que el paciente no esté en tratamiento con algún otro medicamento (ver Contraindicaciones y Interacciones).

Los pacientes que actualmente estén tomando medicamentos a base de hipérico simultáneamente con otros medicamentos, no deben de dejar de tomar hipérico sin antes consultar a su médico, con el fin de que la retirada del hipérico se realice bruscamente, podría provocar un incremento de los niveles plasmáticos de los otros medicamentos. En algunos casos esta circunstancia podría desencadenar la consiguiente toxicidad, especialmente en el caso de medicamentos con estrecho margen terapéutico como ciclosporina, digoxina, teofilina y warfarina o acenocumarol (ver Interacciones).

Se recomienda a los profesionales sanitarios que pregunten a sus pacientes sobre un posible uso de preparados con hipérico. También se recomienda que notifiquen toda sospecha de interacción entre hipérico y cualquier medicamento a los sistemas de farmacovigilancia

#### **Interacciones**

Algunos componentes del hipérico producen una inducción de varios enzimas que metabolizan los medicamentos (isoenzimas del citocromo P450, CYP 3A4, 1A2 y 2C9) o que afectan a su biodisponibilidad (glicoproteína-P). Por lo tanto, pueden producirse disminuciones en los niveles plasmáticos de otros medicamentos que son substratos de estos enzimas y, consecuentemente, una reducción de sus efectos terapéuticos cuando se toman simultáneamente con hipérico.

También pueden presentarse interacciones farmacodinámicas (por efectos aditivos o potenciadores) con los preparados de hipérico a través de los efectos que éstos producen en los neurotransmisores cerebrales: los preparados de hipérico pueden incrementar los niveles de serotonina como consecuencia de su potencial actividad inhibitoria, tanto de la monoamino-oxidasa (MAO) como de la recaptación de serotonina.

En la tabla siguiente se describen las interacciones con relevancia clínica que se han descrito.

Finalmente, hay que tener en cuenta que:

1. La lista anterior no es exhaustiva, ya que hay datos farmacocinéticos de interacciones con otros medicamentos cuyos niveles plasmáticos se redujeron durante la administración simultánea con hipérico



Fármaco	Efecto del hipérico sobre el fármaco	Conducta a seguir en los pacientes que estén en tratamiento con hipérico
Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína)	Reducción de los niveles plasmáticos con riesgo de convulsiones.	Medir los niveles plasmáticos del anticonvulsivante y reducir gradualmente la administración de hipérico, ajustando la dosis del anticonvulsivante conforme a los niveles que se vayan obteniendo.
Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina)	Incremento de los efectos serotoninérgicos con aumento de la incidencia de reacciones adversas	Interrumpir la administración de hipérico.
Ciclosporina	Reducción de los niveles plasmáticos con riesgo de rechazo del trasplante.	Medir los niveles plasmáticos de ciclosporina y reducir gradualmente la administración de hipérico, ajustando la dosis de ciclosporina conforme a los niveles que se vayan obteniendo.
Contraceptivos orales	Reducción de los niveles plasmáticos con riesgo de embarazo no esperado y hemorragias intermenstruales.	Interrumpir la administración de hipérico.
Digoxina	Reducción de los niveles plasmáticos y pérdida del control del ritmo cardiaco o insuficiencia cardiaca.	Medir los niveles plasmáticos de digoxina y reducir gradualmente la administración de hipérico, ajustando la dosis de digoxina conforme a los niveles que se vayan obteniendo.
Inhibidores de Proteasa (indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)	Reducción de los niveles plasmáticos con posible pérdida de supresión de VIH	Interrumpir la administración de hipérico y medir la carga viral ARN VIH
Inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos (efavirenz, nevirapina)	Reducción de los niveles plasmáticos con posible pérdida de supresión de VIH	Interrumpir la administración de hipérico y medir la carga viral ARN VIH
Teofilina	Reducción de los niveles plasmáticos y pérdida del control del asma o limitación respiratoria crónica.	Medir los niveles plasmáticos de teofilina y reducir gradualmente la administración de hipérico, ajustando la dosis de teofilina conforme a los niveles que se vayan obteniendo.
Triptanes (sumatriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan)	Incremento de los efectos serotoninérgicos con aumento de la incidencia de reacciones adversas	Interrumpir la administración de hipérico.
Warfarina, acenocumarol	Reducción del efecto anticoagulante y necesidad de aumentar dosis de warfarina / acenocumarol	Medir el INR (tiempo de protrombina) y reducir gradualmente la administración de hipérico. Ajustar la dosis de anticoagulante en función del INR.

co, aunque sin efectos clínicos. Son fármacos cuya ruta metabólica se realiza a través de los citocromos indicados (CYP 1A2, 2C9 ó 3A4), tales como clozapina, dextrometorfano, diazepam, amitriptilina, nortriptilina. Por extensión, debe tenerse en cuenta las posibles interacciones con los medicamentos que se metabolizan por estas vías, cuando se administran junto con los medicamentos a base de hipérico.

2. Los medicamentos a base de hipérico (*Hypericum perforatum*) probablemente no interaccionan con medicamentos de administración tópica que presentan una absorción sistémica limitada (cremas, pomadas, enemas, inhaladores, colirios o gotas óticas).

### Más información

División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española del Medicamento.  
Teléfono 91 596 77 11 · Fax 91 596 40 00  
e-mail: [fvigilancia@agedmed.es](mailto:fvigilancia@agedmed.es)  
[www.agedmed.es](http://www.agedmed.es)

### Referencias bibliográficas

- Gordon JB. SSRIs and St John's wort: possible toxicity. *Am Fam Phys* 1998; 57: 950.
- Demott K. St John's wort tied to serotonin syndrome. *Clin Psychiatry News* 1998; 26: 28.
- Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V. St John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J Geriatr Psychiatr Neurol* 1999; 12: 7-10.
- Nebel A, Schneider BJ, Baker RK, Kroll DJ. Potential metabolic interaction between St John's wort and theophylline. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 502.
- Johne A, Brockmüller J, Bauer S et al. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 338-45.
- Ernst E. Second thoughts about safety of St John's wort. *Lancet* 1999; 354: 2014-5.
- Maurer A, John A, Bauer S et al. Interaction of St John's wort extract with phenprocoumon. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: A22.
- Rey JM, Walter G. *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: pest or blessing? *Med J Aust* 1998; 169: 583-6.
- Stevinson C, Ernst E. Safety of *Hypericum* in patients with depression. *CNS Drugs* 1999; 11: 125-32.
- Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, Alfaro RM, Fallon J. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet* 2000; 355: 547-8.
- Ruschitza F, Meier PJ, Turina M, Lüscher TF, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet* 2000; 355: 548-9.