



*Hypericum perforatum*. Foto: Salvador Cañigueral

## El hipérico en el tratamiento de la depresión

Esmeralda Buendía Sánchez

### Abstract

St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.) has been used in the popular medicine for many years, as a remedy for wounds, urinary infections and to lighten disorders of the nervous system. During the last 15 years, this medicinal plant has been studied in animals and humans. The results of these studies confirm that preparations made with the dry extract of St. John's wort are effective in the treatment of mild to moderate depressive disorders, becoming a valuable alternative to the anti-depressives tricyclic.

Most of the studies carried out with *Hypericum* dry extract, have been made with daily doses equivalent to 0,5-1,0 mg of hypericin, administered during 4 to 8 weeks. The tolerance to these preparations was always excellent.

### Key words

*Hypericum perforatum*, St. John's wort, hypericin, flavonoids, hyperforin, depression.

### Resumen

El hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum* L.) se utiliza desde hace muchos años en medicina popular como remedio de heridas, infecciones urinarias y para aliviar los desórdenes del sistema nervioso. En los últimos 15 años esta planta medicinal se ha estudiado en animales y en el hombre. Los resultados de estos estudios confirman que las preparaciones con extracto seco de hipérico son eficaces en el tratamiento de desórdenes depresivos leves a moderados, presentándose como una valiosa alternativa a otros antidepresivos tricíclicos.

La mayoría de los estudios con extracto seco de hipérico se han realizado con dosis equivalentes a 0,5-1,0 mg diarios de hipericina, administrados durante un periodo que abarca entre 4 y 8 semanas. La tolerancia de las preparaciones se reveló siempre excelente.

### Palabras clave

*Hypericum perforatum*, hipérico, hipericina, flavonoides, hiperforina, depresión.

### Introducción

El hipérico, también llamado hierba de San Juan (*Hypericum perforatum* L.) es una planta medicinal que se lleva utilizando desde hace muchos años en medicina popular como remedio de heridas, infecciones urinarias y para aliviar los desórdenes del sistema nervioso. En los últimos 15 años esta planta medicinal se ha estudiado en animales y en ensayos clínicos realizados en el hombre, muchos de ellos a doble ciego. Los resultados de estos estudios confirman que las preparaciones con extracto seco de sumidad de hipérico son eficaces en el tratamiento de desórdenes depresivos leves a moderados, presentándose como una valiosa alternativa a otros antidepresivos, como los tricíclicos que se caracterizan por numerosos efectos secundarios que obligan, a menudo, a la interrupción del tratamiento.

### Botánica

La droga está constituida por la sumidad florida desecada de *Hypericum perforatum* L. recogida durante el periodo de floración o un poco antes.

El tallo es ramoso, aristado y glabro, presenta dos bandas longitudinales más o menos salientes. Las hojas opuestas, no estipuladas, ovales-oblongas miden hasta 3,5 cm de longitud. Presentan pelos glandulosos negros en los bordes y, en todo el limbo, numerosas glándulas secretoras, translúcidas, visibles por transparencia. Las flores son regulares y agrupadas en racimos corimbiformes en la parte superior del tallo. Presentan 5 pétalos de color amarillo oro viejo y también llevan en los bordes pelos secretores negros. Los estambres son triadelfos, de color amarillo oro y 3 carpelos con estilos rojos.

### Composición

Los componentes principales de hipérico son nadtodiantronas, la droga también contiene flavonoides, aceite esencial y otros varios componentes.

- Derivados de diantronas (0,1-0,3%), principalmente hipericina y pseudohipericina (en ratio 1:2) y una mezcla de sus precursores biosintéticos, protohipericina y protopseudohipericina, que son transformadas en compuestos cíclicos por la luz.

- Flavonoides, principalmente heterósidos derivados de la quercetina como hiperósido, quercitrina, rutósido e isoquercitrina, así como los aglicones quercetina, kempferol, luteolina y miricetina; y varios biflavonoides, que están principalmente presentes en las flores.

- Derivados del floglucinol: hiperforina.

- Taninos.

- Aceite esencial.

- Ácidos fenólicos (ácido cafeico, clorogénico, ferúlico).

- Componentes varios: fitosteroles ( $\beta$ -sitosterol), cumarinas.

### Farmacología clínica

Los ensayos *in vitro* realizados con hipérico revelan efectos similares a los obtenidos con otros medicamentos antidepresivos, pero no es posible aún saber a qué componentes deben atribuirse estos efectos antidepresivos: los resultados de las investigaciones realizadas con fracciones de extracto de hipérico sugieren que no sólo las hipericinas están implicadas en los efectos antidepresivos de las preparaciones de hipérico, sino también los derivados del floglucinol y los flavonoides.

La acción antidepresiva ha quedado demostrada en varios modelos animales. El extracto estandarizado de hipérico ha revelado un aumento de la actividad exploratoria en ratones ubicados en un medio desconocido para ellos, un aumento del tiempo del sueño narcótico dosis-dependiente y una reducción del comportamiento agresivo en machos sacados de su ambiente.<sup>(1)</sup>

### Estudios en pacientes sanos

En un estudio cruzado, randomizado y controlado a doble ciego frente a placebo,<sup>(2)</sup> mostró que el extracto de hipérico (300 mg x 3) administrado durante cuatro semanas produjo los siguientes efectos sobre el SNC en el test EEG del sueño: un incremento de la actividad de onda corta asociada a un incremento del sueño profundo, ausencia de efectos sedantes en el sentido de una disminución de la consciencia, ningún efecto en el sueño REM. La tolerancia al producto resultó excelente.

### Estudios experimentales en pacientes depresivos

Los efectos antidepresivos de hipérico, observados *in vitro* y en experimentos realizados en animales, han podido ser confirmados mediante diferentes estudios realizados tanto con sujetos sanos como con en pacientes depresivos. En la TABLA 1 se resumen los resultados obtenidos en algunos de ellos.

### Estudios clínicos con preparados de hipérico

Los estudios clínicos realizados con extractos de hipérico son numerosos. Antes de repasar algu-

nos de ellos, es necesario reseñar cuáles fueron los criterios de inclusión, así como definir los tests o parámetros aplicados para medir la eficacia del producto.

Los criterios de inclusión se basaron en:

- La décima revisión de la clasificación internacional de enfermedades, capítulo V (F): trastornos mentales y del comportamiento (ICD-10 de la OMS), o
- La novena revisión de la clasificación internacional de enfermedades, para los estudios realizados antes de 1990, o

Autor	Pacientes	Producto	Parámetros observ.	Resultados
Müldner et al., 1984 (3)	6 mujeres	extracto de hipérico	eliminación de MHPG* (producto de degradación de la dopamina)	incremento de metabolitos en orina semejante al que se obtiene después de la administración de antidepresivos
Sommer, 1992 (4)	15 pacientes	extracto de hipérico (11 mg hipericina/día. 4-6 semanas)	clasificación según escalas SCAG y DSI	mejora de los síntomas de ansiedad, humor disfórico, pérdida de interés, anorexia, hipersomnio, depresión.
Kugler et al., 1990 (5)	12 mujeres	extracto de hipérico	examen del EEG	efectos relajantes: aumento de la actividad $\beta$ , incremento de la $\alpha$ e invariabilidad de la $\tau$ (theta).
Woelk, 1994 (6)	36 pacientes	extracto de hipérico	ensayo randomizado doble ciego controlado frente a placebo	efectos antidepresivos, mejora de la concentración y atención.
Sommer, 1994 (7)	105 pacientes	extracto de hipérico	ensayo randomizado doble ciego controlado frente a placebo	efectos antidepresivos, mejora de los síntomas (sueño perturbado, dolor de cabeza y cansancio)

(\* 3 metoxi-4 hidroxifenilglicol)

Tabla 1. Resultados obtenidos en ensayos farmacológicos realizados en humanos, que apoyan la actividad antidepresiva del hipérico.

- El manual de diagnóstico y estadística de los trastornos de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-III-R).

Los criterios de inclusión, por lo que se refiere a la situación patológica diagnosticada, de varios estudios se detallan en la Tabla 2.

#### Parámetros

Para estudiar la eficacia de los preparados de hipérico, en los estudios clínicos se emplearon las siguientes escalas y tests:

- Escala depresiva de Hamilton (HAMD)
- Escala de ansiedad de Hamilton (HAMA)
- Tendencia depresiva según von Zerssen (D-S)
- Breve test para medir la retención de la información general (KAI) mediante la capacidad de rendimiento psíquico (KAI-IQ), transmisión de la KAI medida en bit/segundos y memoria de la KAI a corto plazo (lectura de cartas, repetición de números y letras).

Se han realizado numerosos estudios clínicos randomizados a doble ciego con distintas preparaciones de hipérico frente a placebo o frente a anti-

depresivos de síntesis ampliamente conocidos (por ejemplo maprotilina, bromazepan,) en pacientes con depresiones leves o moderadas (los pacientes con depresiones severas eran automáticamente excluidos).<sup>(8)</sup> Algunos de ellos se resumen en la TABLA 3.

Las dosis utilizadas variaban entre 120 y 900 mg diarios de extracto seco, o bien el equivalente a 0,6-1,5 mg de hipericinas totales, siendo la posología más usual 300 mg de extracto seco 3 veces al día durante 2 a 4 semanas.

La eficacia de los grupos tratados con hipérico respecto a los grupos placebo es altamente significativa en favor del primero y similar frente a los grupos tratados con antidepresivos de síntesis.

La sintomatología depresiva desaparece a las 4 semanas.

La aparición de efectos secundarios es nula o menos frecuente en el grupo tratado con hipérico con respecto al tratado con antidepresivos conocidos.

En un meta-análisis de 23 ensayos clínicos randomizados en los que se ensayó extracto de hipéri-

CLASIFICACIÓN	CÓDIGO	NOMBRE
ICD-09 :	300.4	Depresiones neuróticas
	309.0	Reacciones depresivas de corta duración
	296.3	Depresión (forma cíclica)
ICD-10 :	F32.0	Episodios depresivos ligeros
	F32.01	Episodios depresivos moderados
	F33.0	Episodios depresivos reiterativos
DMS-III-R :	296.2	Depresión grave, episodios aislados
	296.3	Depresión grave, episodios reiterativos
	300.4	Neurosis depresivas
	309,0	Carácter depresivo con problemas de adaptación

Tabla 2. Situaciones patológicas incluidas en estudios clínicos con preparados de hipérico



Autor	Pacientes	Dosis (extracto seco)	Tipo de estudio	Resultados
Sommer, 1994 (7)	105	3x300 mg 4 semanas	Doble ciego frente a placebo	67% de eficacia en el grupo hipérico frente al 28% en el placebo.
Vorbach, 1994 (9)	135	3 x 300 mg 6 semanas	Ensayo randomizado doble ciego controlado frente a imipramina	eficacia similar en ambos grupos; efectos secundarios en menor grado.
Harrer, 1994 (10)	102	3 x 300 mg	Ensayo randomizado doble ciego controlado frente a maprotilina	Eficacia similar en ambos grupos. Los efectos antidepresivos se observan antes con maprotilina. Los efectos secundarios son mas frecuentes en el grupo de maprotilina.
Nordfors, 1997 (11)	25 ensayos clínicos	<1,2 mg >2,7 mg	Ensayo randomizado doble ciego controlado frente a placebo y frente a antidepresivos	mejoría en 61% (<1,2 mg) mejoría en 75%. (>2,7 mg) Los efectos secundarios son menos frecuentes en grupo hipérico que en grupo antidepresivo.
Hubner, 1994 (12)	39	3 x 300 mg 4 semanas	Ensayo randomizado doble ciego controlado frente a placebo	70% de mejoría. No se observaron efectos secundarios.
Halama, 1991 (13)	50	3 x 300 mg 4 semanas	Ensayo randomizado doble ciego controlado frente a placebo	Resultados significativamente mas elevados.No efectos secundarios.
Witte, 1995 (14)	97	100 a 120 mg	Ensayo randomizado doble ciego controlado frente a maprotilina	Mejoría significativa. No efectos secundarios

Tabla 3. Resultados obtenidos en varios estudios clínicos sobre la eficacia antidepresiva del hipérico.

co frente a placebo o frente a otros antidepresivos, realizado con 1757 pacientes con depresión leve o moderada, Linde<sup>(15)</sup> concluyó que el extracto de hipérico tiene una eficacia superior al placebo e igual a la de los otros antidepresivos, con

una menor frecuencia de efectos adversos que en estos últimos (19,8% frente a 52,8%).

En un estudio realizado por H. Woelk,<sup>(5)</sup> se incluyen 3.250 pacientes (49% con depresión ligera, 46% intermedia y 3% con depresión severa) a los que

se les administra un extracto de hipérico durante 4 semanas. Los resultados indican que en alrededor de un 30% de los pacientes la situación mejoró o se normalizó durante el tratamiento.

Como efectos secundarios más frecuentes se observó irritación gastrointestinal, reacciones alérgicas, tiroideas y malestar.

### Toxicología

En la mayoría de los estudios realizados con el extracto seco de hipérico se han utilizado dosis equivalentes a 0,5-1,5 mg diarios de hipericina, administrados durante un período que abarca entre 4 y 8 semanas. La tolerancia de las preparaciones se reveló siempre excelente. No se han observado efectos secundarios a las dosis recomendadas en terapéutica. Sólo se han observado casos de fotosensibilización en el tratamiento antivirico con hipericina sintética (35 mg por vía intravenosa) en pacientes VIH positivos. En estos casos y a esas dosis, se han podido producir algunos efectos secundarios: molestias gastro-intestinales (náuseas, gastralgias), cansancio y, en muy pocos casos, signos alérgicos (enrojecimiento de la cara, prurito y eritema). El tratamiento de la sintomatología alérgica consiste en interrumpir la exposición a la luz.

El hipérico no causa somnolencia y no tiene influencia negativa sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. Las preparaciones de hipérico se caracterizan por un beneficio claro y casi sin riesgo.

### Posología

Adultos: para el tratamiento de la depresión se recomiendan dosis equivalentes a 0,2-1,5 mg de hipericina.

Niños: entre 6 y 12 años, la mitad de la dosis del adulto bajo supervisión médica.

No se limita la duración del tratamiento.

### Dirección de contacto

Esmeralda Buendía Sánchez  
Laboratorios Arkochim  
C/. Meneses, 2 · 28045-Madrid  
E-mail: ebuendia@ctv.es

### Referencias bibliográficas

1. Okpanyi N, et al. Tierexperimentelle Untersuchungen zur psychotropen Wirksamkeit eines *Hypericum*-Extraktes. *Arzneim.-Forsch./Drug. Res* 1987; 37: 10-13.
2. Müldner H, et al. Antidepressive Wirkung eines auf den Wirkstoffkomplex Hypericin standardisierten *Hypericum*-Extraktes. *Arzneim.-Forsch./Drug. Res* 1984; 34: 918-920.
3. Reuter HD. *Hypericum* als Pflanzliches Antidepressivum. *Zeit. f. Phytoter.* 1993; 14: 239-254.
4. Sommer H. Improvement of psychovegetative complaints by hypericum. 4th and International Congress on Phytotherapy, 1992 Sept. 10-13 th, Muchich (Abstracts SL55).
5. Kugler J, et al. Therapie depressiver Zustände. *Z. Allg. Med.* 1990; 66: 21-29.
6. Woelk H. Benefits and risks of the *Hypericum* extract L1 160: drug monitoring study with 3.250 patients. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 1994; 7 supl. 1: 34-8.
7. Sommer H. (1994) Placebo-controlled double-blind study examining the effectiveness of an *Hypericum* preparation in 105 mildly depressed patients. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 1994; 7 supl. 1: 9-11.
8. Hölzl J. Inhaltsstoffe und Wirkmechanismen des Johanniskrautes. *Zeit. f. Phytoter.* 1993; 14: 255-264.
9. Vorbach EU. Effectiveness and tolerance of the *Hypericum* extract L.1 160 in comparison with imipramine: randomized double-blind study with 135 outpatients. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 1994; 7 supl. 1: 19-23.
10. Harrer G. Effectiveness and tolerance of the *Hypericum* extract L1 160 compared to maprotiline: a multicenter double-blind study. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 1994; 7 supl. 1: 24-8.
11. Nordfors M. St. John's wort against depression in favour again. *Lakartidningen.* 1997; 94: 2365-7.
12. Hubner WD. *Hypericum* treatment of mild depressions with somatic symptoms. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 1994; 1: 12-4.
13. Halama P. Wirksamkeit des Johanniskrautextraktes L1 160 bei depressiver Verstimmung. *Nervenheilkunde* 1991; 10: 250-253.
14. Witte B. Treatment of depressive symptoms with a high concentration *Hypericum* preparation. A multicenter placebo-controlled double-blind study. *Fortschr. Med.* 1995; 113: 404-8.
15. Linde K. St. John's wort for depression: an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 1996; 31: 253-8.