



universidad  
de león



Facultad de  
Ciencias de la Salud

# GRADO EN ENFERMERÍA

## Curso Académico 2019-2020

### TRABAJO DE FIN DE GRADO

TITULO:

Interacciones del hipérico (*Hypericum perforatum*)

ALUMNO:

ANI DANIELOVA TSANKOVA

TUTOR:

ÁNGELA PILAR CALLE PARDO

COTUTOR:

León, junio de 2020

# Índice

|  |    |
|--|----|
| <b>1. Resumen</b> .....                | 3  |
| <b>2. Introducción</b> .....           | 4  |
| <b>3. Justificación</b> .....          | 7  |
| <b>4. Objetivos</b> .....              | 8  |
| 4.1. Objetivo general.....             | 8  |
| 4.2. Objetivos específicos.....        | 8  |
| <b>5. Material y métodos</b> .....     | 8  |
| <b>6. Resultados y discusión</b> ..... | 9  |
| 6.1. El Hipérico: Descripción .....    | 9  |
| 6.2. Conocimientos actuales .....      | 11 |
| 6.3. Interacciones Farmacológicas..... | 14 |
| <b>7. Conclusiones</b> .....           | 20 |
| <b>8. Bibliografía</b> .....           | 22 |

## 1. Resumen

Desde la antigüedad, el reino vegetal ha sido el recurso terapéutico del hombre por excelencia. Una sólida base de conocimientos en cuanto a las indicaciones y composición química de las diferentes drogas es fundamental, así como de las posibles interacciones farmacológicas que pueden surgir al administrar simultáneamente dichas plantas medicinales con fármacos de síntesis u otras plantas.

El hipérico (*Hypericum perforatum*), es una planta herbácea originaria de Europa, que ha destacado a lo largo de la historia por su multitud de propiedades terapéuticas (cicatrizante, antibacteriano, antiséptico, regulador del ciclo menstrual, antifúngico, etc.) No obstante, en las últimas décadas, la indicación más extendida es la ansiedad y depresión de leve a moderada.

Sin embargo, un consumo irracional, puede desembocar en importantes interacciones farmacológicas, debido a que algunos de los componentes de esta planta, son potentes inductores enzimáticos y son capaces de disminuir los niveles séricos de fármaco y aumentar el riesgo de fracaso terapéutico.

Por todo ello, el presente trabajo de fin de grado pretende conocer más en profundidad la relación de sustancias con las que el hipérico puede interactuar y así poder evitar que tengan lugar en un futuro.

**Palabras clave:** Fitoterapia, plantas medicinales, *Hypericum perforatum*, interacciones farmacológicas.

## 2. Introducción

El hombre, desde tiempos inmemoriales, ha intentado mitigar sus dolencias mediante el empleo de los recursos minerales, animales y vegetales que tenía a su disposición; siendo el reino vegetal, el recurso terapéutico por excelencia. (1) Sin embargo, en un principio, la utilización de plantas medicinales tenía un enfoque de carácter mágico-religioso y fue con el transcurso del tiempo cuando se adquirió un conocimiento empírico a través del ensayo-error. (2)

Un punto de inflexión importante tuvo lugar en la Grecia clásica, coincidiendo con el nacimiento de la medicina científica, se creó la obra médica más representativa de esta época, el *Corpus Hippocraticum*, aportando un conocimiento más profundo tanto en la identificación, como en la utilización de plantas medicinales. (2)

Ya en el siglo I, el médico griego Dioscórides, llevó a cabo una importante tarea de recopilación, elaborando lo que se podría considerar el primer libro de farmacología y terapéutica. En él se incluyen más de 600 especies vegetales de la zona mediterránea, así como el uso de algunos animales y minerales. La importancia de esta obra se puede ver reflejada en su tiempo de vigencia, más de 1.500 años; siendo durante estos años objeto de diversas traducciones, adaptaciones y ampliaciones en las que se incluyeron nuevas especies procedentes de otros continentes, como África y Asia. (2)

Durante el siglo XVIII, apareció una ciencia llamada Farmacognosia, que permitió comenzar a estudiar la composición química de las diferentes drogas y, posteriormente, junto con la ayuda de otras ciencias, como la química o la biología, se logró profundizar a cerca de los conocimientos relacionados con los principios activos, mecanismos de acción y los efectos que tienen sobre el organismo dichas drogas. (3)

Todo ello permitió que, en la segunda mitad del siglo XIX, se comenzasen a elaborar fármacos que imitaban de forma más selectiva y segura núcleos básicos de moléculas procedentes de la naturaleza. Este avance, propició un descenso en el uso de las plantas medicinales, arrastrándolas a quedar relegadas en un segundo plano. (2)

Durante la primera mitad del siglo XX, se pudo considerar a los médicos naturistas como la pieza de unión por excelencia entre la clínica y la **Fitoterapia**. Este neologismo, fue acuñado por el médico francés Henri Leclerc (1870-1955) a partir de dos vocablos griegos: *Phytós* (vegetal o planta) y *Therapeia* (terapia); para hacer referencia al tratamiento de diferentes enfermedades mediante el uso de plantas. (1,2)

A pesar del desarrollo de los nuevos fármacos químicos, las plantas medicinales continuaron teniendo un papel importante en la terapéutica, ya que se calcula que existen más de 250 mil especies vegetales a nivel mundial, de las cuales 12 mil se consideran potencialmente medicinales. No obstante, solamente existe conocimiento científico de un 10% del total. (4)

En las dos últimas décadas, la Fitoterapia ha pasado a considerarse una ciencia, ya que ha podido sobrepasar las exigencias de calidad, efectividad y seguridad que hasta ahora habían supuesto un problema. Por todo ello, actualmente debe superar los mismos controles tecnológicos y metodológicos que la industria farmacéutica. Sus productos, tienen que cumplir los formatos establecidos para los medicamentos de síntesis; es decir, contener un prospecto con información acerca de posibles efectos secundarios o contraindicaciones, estar indicada la fecha de caducidad, llevarse a cabo un registro con su código de identificación correspondiente, etc. Además, los controles de calidad suponen ya algo habitual en la cadena de producción de estos medicamentos (desde el cultivo o recolección de las plantas medicinales, hasta la elaboración o modo de conservación de los mismos.) La eficacia y seguridad, es algo que se lleva demostrando durante años mediante resultados positivos en multitud de estudios científicos; a escala internacional, el hipérico, la valeriana, el té verde y la manzanilla son las plantas medicinales que más estudios publicados presentan. Es por esto que, después analizaré más en profundidad al hipérico o también conocido como Hierba de San Juan. (2)

A lo largo del siglo XXI, se puede ver entre la sociedad un claro aumento en el interés por terapias más “naturales” o “inocuas” y evitar en la medida de lo posible aquellas que están más relacionadas con medicamentos de síntesis o químicos.

Sin embargo, a pesar de lo mencionado anteriormente, España está muy por detrás de algunos países de la Unión Europea, por ejemplo, Alemania o Francia; en lo que a Fitoterapia se refiere. No obstante, siete de cada diez españoles aseguran utilizar preparados de plantas medicinales para prevenir o tratar afecciones según datos proporcionados por un estudio de INFITO (Centro de Investigación sobre Fitoterapia) en el que se han encuestado 2.400 personas.

(5)

Si clasificamos los hábitos de consumo por Comunidades Autónomas, destacarían en primer y segundo lugar, Cataluña (36.5%) y Valencia (35,7%); a pesar de que no existen grandes desviaciones en los porcentajes entre unas CCAA y otras. Además, a estos datos podemos añadir que, el 75% de la población adquiere este tipo de productos a través de los herbolarios. Los productos más vendidos en estos establecimientos según el Libro Blanco de los Herbolarios son: fundamentalmente complementos alimenticios, vitaminas y minerales (29%) y adelgazantes (28 %), infusiones (14%), alimentación especial (8%) y cosmética natural (3%). (6) De acuerdo con los datos obtenidos en una encuesta realizada por INFITO, podemos añadir que, las plantas más conocidas entre los consumidores son: valeriana, soja, cola de caballo, pasiflora, equinácea, onagra e hipérico. Resulta llamativo, que sean estas las que ocupen los primeros puestos, y no otras, quizás más tradicionales como pueden ser la manzanilla, tomillo, romero, menta o anís; al concebirse estas últimas como infusiones o para uso culinario, alejándolas de su carácter terapéutico y obviando sus beneficios para la salud. (2,5)

Asimismo, es interesante destacar que, el primer motivo de consumo de este tipo de productos, es la tradición familiar. Esto explica, que un alto porcentaje de personas se automediquen, sin acudir previamente a un profesional de la salud para que les aconseje de una manera individualizada o prescriba el tratamiento más apropiado, teniendo en cuenta otros problemas de salud que la persona presente y la medicación en curso de la misma. (1)

Se considera interacción farmacológica cuando el efecto de un fármaco es modificado cualitativa o cuantitativamente por la administración simultánea o sucesiva de otro medicamento, planta medicinal, alimento e, incluso, agente

ambiental. Es por ello que, un consumo irracional, sumado a la escasa información acerca de las posibles interacciones farmacológicas, puede desembocar en una anulación parcial o total de los efectos farmacológicos, dejando al paciente desprotegido frente la enfermedad que se pretende prevenir o tratar. (7)

### **3. Justificación**

A lo largo de la historia, la humanidad ha ido acumulando un vasto arsenal de conocimientos relacionados con el modo de empleo e indicaciones de una multitud de plantas medicinales diferentes, las cuales juegan un papel importante en el cuidado de la salud de personas de todo el mundo.

A pesar de que a principios del siglo XX se produjo un retroceso en el uso de la medicina natural, el interés por los medicamentos de síntesis duró poco tiempo, debido a los múltiples efectos adversos que presentaban. La fitoterapia, en ocasiones, ha resultado ser incluso más útil que dichos medicamentos químicos en el tratamiento de ciertas enfermedades crónicas, ofreciendo una correcta eficacia terapéutica y una menor incidencia de efectos adversos. (8)

Actualmente, la Fitoterapia es un sector que está en auge, no solo es una moda, sino que la situación en la que nos encontramos, es un momento dónde una destacada parte de la población, quiere vivir de forma más sana y próxima a lo natural. Por todo ello, la OMS en su plan estratégico 2014-2023, recalca la importancia de fomentar e incluir en los sistemas sanitarios de los países miembros el uso de medicamentos naturales. (9) No obstante, esto no significa que el uso de plantas medicinales con fines terapéuticos sea inocuo, sobre todo si no son administradas correctamente, un claro ejemplo es el hipérico.

Los primeros informes clínicamente relevantes de interacciones originadas entre la hierba de San Juan y otros fármacos fueron publicados ya hace 20 años.

En el año 2000, una de estas interacciones, con la ciclosporina en este caso, provocó un rechazo agudo en dos pacientes trasplantados de corazón, ocasionando su muerte. Desde entonces, han sido muchas las investigaciones y estudios realizados, con el fin de conocer en profundidad estas posibles

interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas y así poder evitar su aparición. (10)

## 4. Objetivos

### 4.1. Objetivo general

Con la realización del presente trabajo, pretendemos analizar la evolución que ha experimentado la fitoterapia, desde un punto de vista biopsicosocial, a lo largo de la historia.

### 4.2. Objetivos específicos

Como objetivos específicos, podemos:

- Estudiar el hipérico como una de las plantas más utilizadas en fitoterapia actualmente, debido a sus múltiples propiedades terapéuticas.
- Analizar con detalle y en profundidad, las diversas interacciones derivadas del uso conjunto del *Hypericum Perforatum* con determinados fármacos y otras plantas medicinales.

## 5. Material y métodos

Para la realización de este trabajo, se llevó a cabo una revisión bibliográfica sobre la Fitoterapia, y dentro de la misma, sobre el *Hypericum Perforatum*.

La búsqueda y recopilación de artículos, posteriormente empleados para el desarrollo del TFG, se realizó a través de un total de tres bases de datos diferentes: Web of Science, Scielo y PubMed.

Asimismo, se consultaron libros como la segunda edición del “Manual de Fitoterapia” escrito por Encarna Castillo García e Isabel Martínez Solís, para completar la información.

Los descriptores MeSH utilizados al realizar la búsqueda, han sido:

- Phytotherapy (Fitoterapia)
- Plants, Medicinal (Plantas medicinales)
- Plant extracts (Extractos de plantas)
- Hypericum (Hipérico)
- Herb- Drug Interactions (Interacciones entre hierbas y medicamentos)

Los operadores booleanos aplicados han sido “AND” y “OR”, combinados a su vez con los diferentes descriptores MeSH.

Por otro lado, destacar que los artículos seleccionados, están redactados tanto en español, como en inglés y sus estudios clínicos han sido realizado tanto en animales como en humanos, ampliando de este modo el campo de investigación e información recopilada.

Sin embargo, al realizar este trabajo han aparecido una serie de limitaciones, entre las que destaca el tamaño de la muestra, ya que solamente se consultaron tres bases de datos, excluyendo así, posibles artículos presentes en otras bases de datos biomédicas. Además, en ocasiones, el acceso a determinados artículos también era una limitación, ya que algunas bases de datos precisaban de clave de acceso para poder leer el artículo completo.

En cuanto al proceso de selección de artículos, ha estado basado, en primer lugar, en la información aportada por el título y resumen de los mismos. Posteriormente, se ha realizado una segunda lectura, esta vez del artículo completo, la cual ha permitido seleccionar los definitivos a usar para la realización del trabajo.

## **6. Resultados y discusión**

### **6.1. El Hipérico: Descripción**

El *Hypericum perforatum* es una planta herbácea, perteneciente a la familia de las *hypericaceae*, la cual se encuentra distribuida principalmente por Europa, algunos países de Asia como China, el norte de África y EEUU. (2)

Esta especie vegetal, posee una gran variedad de nombres populares (Tabla 1); el nombre común más empleado es el de Hierba de San Juan y viene a raíz de que antiguamente, sobre todo en aquellas regiones herederas de la tradición celta, durante esta noche se realizaban hogueras delante de las casas con las “7 hierbas mágicas”: artemisa, crisantemo de los prados, hiedra terrestre, hipérico, milenrama, rusco y salvia; con la finalidad de ahuyentarlos malos espíritus y con ellos, las enfermedades que traían. (11)

|  |   |
|--|---|
| <p><b>Castellano:</b></p> <p>Corazoncillo</p> <p>Hierba de las heridas</p> <p>Hierba militar</p> <p>Hierba de San Juan</p> <p>Hipericón</p> <p>Hipérico</p> <p>Perforata</p> <p>Sanjuanés</p> <p>Pericón</p> | <p><b>Català:</b></p> <p>Flor de Sant Joan/ herba de Sant Joan</p> <p>Flor de Sant Pere</p> <p>Herba de cop</p> <p>Herba foradada</p> <p>Herba del pericó</p> <p>Pericó</p> <p>Periquet</p> <p>Tresflorina/ Trasflorina</p> |
| <p><b>Galego:</b></p> <p>Herba de San Xuan</p> <p>Hiperico das Brañas</p> <p>Milfurada</p>   | <p><b>Euskera:</b></p> <p>Asiki- belarr</p> <p>Biotxu</p> <p>Espai- bedarr</p> <p>Milazilo/ Milaxilo</p> <p>Ostoargal</p>   |
| <p><b>Português:</b></p> <p>Erva de São João</p> <p>Herba das feridas</p> <p>Herba de San Xoán</p> <p>Milfurada</p>  | <p><b>Français:</b></p> <p>Herbe à mille trous</p> <p>Millepertuis</p>  |
| <p><b>English:</b></p> <p>St. John's Wort</p>  | <p><b>Italiano:</b></p> <p>Iperico</p>  |
| <p><b>Deutsch:</b></p> <p>Herrgotsblut</p> <p>Johanniskraut</p>  | <p><b>Asturiano:</b></p> <p>Hipérico</p> <p>Yerba de San Xoán</p>   |

**Tabla 1:** Nombres más populares del *Hypericum perforatum* en España.

Su tallo puede alcanzar de 30 a 100 cm de altura, estando muy ramificado en la parte superior. Las hojas, opuestas y ovales, de un color verde oscuro; presentan multitud de glándulas (las cuales contienen aceite esencial) que pueden verse a contraluz, imitando a pequeñas perforaciones (perforatum). Sus flores presentan un color amarillo oro y están constituidas por 5 pétalos lanceolados ligeramente asimétricos, con pequeños puntos negros en los bordes. Asimismo, presenta un ramillete de estambres en la parte central, que al contacto con la piel desprenden una sustancia anaranjada rica en hipericina. (2)



## 6.2. Conocimientos actuales

El hipérico ha sido utilizado en medicina ya desde la Antigüedad, debido a su multitud de propiedades terapéuticas, como cicatrizante, antibacteriano, antiséptico, antipirético, regulador del ciclo menstrual, antifúngico, etc.

Sin embargo, en estas últimas décadas, se ha empleado fundamentalmente, para tratar problemas de depresión, aunque también está indicado en ansiedad, terrores nocturnos y trastornos neurovegetativos asociados al climaterio.

En cuanto al mecanismo de acción, podemos decir que está relacionado con, al menos, siete grupos de componentes distintos (hipericina, flavonoides, hiperforina, etc.), siendo más efectivo el extracto de todos ellos en conjunto, que su administración aislada. (2)

La droga vegetal procedente de esta planta medicinal según la Farmacopea Europea, consiste en la Sumidad florida de hipérico (*Hyperici herba*), ya sea desecada, entera o fragmentada, con un contenido mínimo de un 0,08% de hipericinas totales, expresadas como hipericina, respecto a la droga seca.

En lo que a las indicaciones se refiere, las monografías de la OMS y del European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) aconsejan la administración por vía oral de esta planta para tratar estados depresivos leves o moderados y trastornos psicovegetativos, como ansiedad, agitación nerviosa, apatía, irritabilidad y melancolía. (2) Asimismo, en relación a la posología, recomiendan:

- Monografía del ESCOP
  - Preparaciones basadas en extractos fluidos o secos (para adultos, ancianos y niños mayores de 12 años): 0,2 – 1 mg / día
  - Tintura: 3 – 4,5 ml / día
  - Droga desecada en infusión: 2 – 4 g / día
  - Para niños de 6-12 años, se recomienda administrar la mitad de la dosis de los adultos, siempre bajo supervisión médica.
- Monografía de la OMS
  - Droga vegetal: 2 – 4 g / día
  - Extractos estandarizados (con hipericina total equivalente a 0,2 2,7 mg): 900 mg / día
  - Dosis superiores han de ser indicadas por el facultativo correspondiente.

El nivel de seguridad clínica del hipérico puede considerarse elevado, debido a que, en dosis recomendadas, ha demostrado ser mejor tolerado que otros antidepresivos, teniendo relativamente pocos efectos secundarios, entre los que podemos encontrar:

- Fotosensibilización

El efecto más grave que puede surgir al consumir la hipericina en dosis elevadas, aunque con frecuencia muy baja, es la fotodermatitis o fotosensibilización, que se caracteriza por inflamación de la piel y de las mucosas después de una exposición a radiaciones solares o baños de rayos UVA prolongada. Esto se conoce como hipericismo y es debido a la elevada fototoxicidad del compuesto (hipericina). Asimismo, esta reacción adversa es más probable que se produzca

en pacientes VIH positivos con una administración de hipericina de 0,25mg/kg diarios o en personas de tez blanca con una dosis de hipericina diaria elevada. En estas condiciones, el paciente ha de evitar la exposición a la luz solar durante una semana después de haber terminado el tratamiento. (2)

- Efectos adversos sobre la neurotransmisión

El principal compuesto del hipérico, la hipericina, puede desencadenar un cuadro psicótico y aumentar los niveles de serotonina en el organismo, provocando un síndrome serotoninérgico capaz de provocar, incluso, la muerte del paciente.

La aparición de esta reacción adversa es muy infrecuente, especialmente a las dosis terapéuticas que se utilizan normalmente. (2)

- Otros efectos adversos

Entre las reacciones adversas más comunes, aunque de intensidad leve, podemos encontrar: Síntomas gastrointestinales, mareos, reacciones alérgicas, confusión, letargo, sequedad de boca, etc. (2)

Por todo ello, se deben tener en cuenta ciertas precauciones a la hora de su utilización:

- No debe utilizarse en depresiones endógenas graves.
- La duración del tratamiento debe ser de 4 - 6 semanas, si pasado este periodo de tiempo no se observan progresos, deberán estudiarse otros tratamientos.
- Debe tomarse siempre a la misma hora, acompañado de un vaso de agua.
- No debe administrarse durante el embarazo ni la lactancia, debido a que no existen estudios de fototoxicidad ni teratogenicidad.
- En caso de uso tópico, no debe aplicarse antes de una exposición directa al sol (en caso de que esto ocurra, debe utilizarse la máxima protección) (2)

### 6.3. Interacciones Farmacológicas

Ya en el año 2000, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) advertía que las interacciones farmacológicas, podrían aparecer debido a que algunos de los compuestos del hipérico, son potentes inductores enzimáticos de las isoenzimas CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C9; de este modo hacen que disminuyan los niveles séricos del fármaco afectado y exista a su vez un mayor riesgo de fracaso terapéutico. (12)

Asimismo, influyen en la biodisponibilidad de la glucoproteína- P, localizada en el epitelio intestinal, los hepatocitos, células tubulares proximales de los riñones y en las células endoteliales de los capilares. Está involucrada en la resistencia a múltiples fármacos y el transporte a través de membranas intra y extracelulares de varias moléculas. Sin embargo, el hipérico induce su expresión. (7)

Los mecanismos por los que se producen estas interacciones los podemos clasificar en farmacocinéticos (afectan a los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción) o farmacodinámicos (afectan al sitio de acción o su acción farmacológica). (7)

Las interacciones que afectan a la absorción, en la mayoría de los casos, lo hacen disminuyendo los niveles plasmáticos del fármaco a través de una alteración del pH digestivo, alterando la motilidad gastrointestinal o formando complejos que no pueden absorberse. En el desplazamiento, aquellos fármacos que están unidos a proteínas, ven incrementados sus valores de fármaco libre, repercutiendo así en la posterior distribución en los tejidos. El metabolismo es el mecanismo más significativo de las interacciones farmacológicas, debido a la multitud de medicamentos que ven alterada su acción terapéutica, como consecuencia de una acción inductora del citocromo P<sub>450</sub> por el hipérico. (7)

Las interacciones farmacodinámicas, son consecuencia de efectos aditivos, sinérgicos o antagónicos entre los fármacos y el hipérico, ya que en ocasiones poseen las mismas propiedades farmacológicas. Se ha relacionado el síndrome serotoninérgico en varios casos con uso concomitante de hipérico y ciertos antidepresivos (ISRS e IMAO), desaconsejándose por ello, su administración simultánea. (7)

## **Relación de sustancias con las que el hipérico puede interaccionar:**

- **Sistema cardiovascular**

- Digoxina

El hipérico puede producir una reducción en los niveles plasmáticos de digoxina y a su vez, una pérdida de control del ritmo cardiaco o insuficiencia cardiaca. Esto se debe a la activación de la actividad transportadora de MDR<sub>1</sub>. Se deberán medir los valores de fármaco en sangre y reducir paulatinamente la administración de hipérico, ajustando a su vez la dosis de digoxina conforme a los valores que se vayan obteniendo. (2,7)

- **Sangre y órganos hematopoyéticos**

- Warfina y Acenocumarol

Disminución del efecto anticoagulante, debido a una reducción del nivel sérico de fármaco, así como la necesidad de aumentar la dosis de fármaco. Se medirá el tiempo de protrombina a través del Internacional Normalized Ratio (INR) y se irá reduciendo gradualmente la administración de hipérico, para ajustar la dosis final de anticoagulante que se debe tomar usaremos el INR de referencia. (2,7)

- **Sistema nervioso central**

- Benzodiazepinas

El hipérico administrado conjuntamente con las benzodiazepinas, tiene como consecuencia, una reducción de los niveles plasmáticos de dichos fármacos (Alprazolam, Midazolam, Lorazepam, etc.), así como una disminución de su concentración máxima, del aclaramiento oral y de la biodisponibilidad. Todo ello, se debe a que son metabolizados por el CYP<sub>3A4</sub>. (2,7)

- Antidepresivos

La Hierba de San Juan empleada simultáneamente con Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), por ejemplo, Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina, Citalopram, etc., puede desencadenar un síndrome serotoninérgico, caracterizado principalmente por escalofríos, HTA, taquicardia, hipertermia y

diaforesis. Por tanto, con el fin de evitar que se produzca esta situación, se recomienda interrumpir la administración de hipérico. (2,7)

Además, un estudio clínico con 12 pacientes que tomaban Amitriplina e *Hypericum Performatum* a la vez, mostró una disminución estadísticamente significativa en el área bajo la curva de concentración plasmática - tiempo dentro de un intervalo de dosificación de Amitriplina en un 22%, disminuyendo también las cantidades urinarias acumuladas de dicho fármaco. (13)

- Antiepilépticos

La interacción de esta planta medicinal con fármacos como la Carbamazepina, Fenobarbital o Fenitoína está en discusión, pero se cree que podría interferir en el aclaramiento de estos fármacos. Por ello, se recomienda monitorizar los niveles séricos de antiepilépticos si se administran conjuntamente con hipérico. (7,14)

- **Sistema genitourinario y hormonas sexuales**

- Anticonceptivos orales

La Hierba de San Juan, es capaz de producir una inducción enzimática del CYP<sub>3A4</sub>, y a su vez, un aumento en la expresión de la P-gp. Produciéndose por ello, una disminución de los anticonceptivos orales (Levonorgestrel, Noretisterona, Desogestrel, Etinilestradiol, etc.) y ocasionando un riesgo potencial de embarazo y sangrados intermenstruales. (2,7,15)

- **Sistema inmunológico**

- Inmunosupresores

En el caso de personas trasplantadas, la administración simultánea de hipérico y fármacos inmunosupresores como la ciclosporina o el tacrolimus, deberá ser estrictamente controlada. Esto se debe a que el hipericón, puede disminuir los niveles plasmáticos de dichos fármacos, induciendo su metabolismo vía CYP<sub>3A4</sub> y aumentando así, el riesgo de rechazo del órgano trasplantado. (7,16,17)

- Citostáticos

Citostáticos como el Imatinib o el Irinotecan, podrían presentar reducción en sus niveles séricos al consumirse conjuntamente con la Hierba de San Juan. Esto se debe a que dichos fármacos son transportados por la P- gp y metabolizados por el CYP<sub>3A4</sub> y CYP<sub>3A5</sub>. (2,7)

Un estudio llevado a cabo con diez voluntarios adultos sanos, demostró que la administración conjunta de Imatinib e hipérico puede comprometer la eficacia clínica del citostático. La intervención consistió en la administración de dosis orales únicas de 400 mg de Imatinib antes y después de 2 semanas de tratamiento simultáneo con la planta medicinal (900 mg/día). Como resultado, se vio una alteración significativa de la farmacocinética del fármaco, reduciendo un 32% su ABC, un 29% la C<sub>máx</sub> observada y un 21% la vida media del citostático. Por tanto, se ha demostrado que los resultados terapéuticos de Imatinib se correlacionan con las dosis y concentración de *Hypericum Perforatum*. (18)

• **Miscelánea**

- Antihistamínicos

Un estudio realizado con ratas macho, a las que se administró conjuntamente 15 mg /kg de extracto de hierba de San Juan y fexofenadina por vía oral o IV, reveló un aumento del 64% en el aclaramiento biliar de aquellas ratas que habían recibido el fármaco IV, disminuyendo, por tanto, el efecto terapéutico del antihistamínico. (19)

- Antihipertensivos

La administración conjunta de hipérico y verapamilo, provoca una disminución significativa en la biodisponibilidad del antihipertensivo. Este efecto, es causado por la inducción del metabolismo del CYP3A4 en el intestino delgado. Además, el valor para el área bajo la curva de concentración plasmática- tiempo (ABC) disminuyó más de un 78% tras la administración simultánea durante 14 días.

Otro estudio controlado, demuestra una reducción de la biodisponibilidad de talinolol (administrado por vía oral) y del ABC, así como un aumento del 93% en

el aclaramiento oral al administrar Hierba de San Juan y dicho antihipertensivo a la vez. (20,21)

- Hipolipemiantes

Según un estudio clínico de la European Journal of Clinical Pharmacology, se produjo una interacción estadísticamente significativa entre la Movina (producto que contiene hierba de San Juan) y la atorvastatina tras administrar ambos simultáneamente durante un periodo de 12 semanas. Para ello, se evaluó el efecto del tratamiento en dieciséis pacientes con hipercolesterolemia, los cuales fueron tratados con una dosis estable de atorvastatina (10 – 40 mg/día) y un comprimido de Movina (que contenía 300 mg de Hypericum perforatum).

Como resultado, se observó un aumento significativo en los niveles séricos de colesterol LDL y colesterol total. Sin embargo, los niveles de colesterol HDL y triglicéridos, no sufrieron ningún cambio estadísticamente significativo. (22)

- Antirretrovirales

Una investigación llevada a cabo con ratas, demostró que la administración oral de 150 o 300 mg/día durante 15 días de hipérico, disminuyó significativamente los niveles plasmáticos de Indinavir. Esto se produce, por la activación de metabolismo por CYP<sub>3A4</sub>.

Otro estudio, realizado en voluntarios sanos, demostró que la Hierba de San Juan redujo la ABC del Indinavir en un 57%. Una reducción del antirretroviral de esta magnitud, podría conducir al desarrollo de resistencia a los medicamentos y fracaso terapéutico. (23)

En estos casos, se recomienda interrumpir la administración de hipérico y medir la carga viral ARN del VIH. (2)

- Omeprazol

Un estudio realizado con 12 voluntarios adultos sanos, demostró que, tanto el omeprazol, como sus metabolitos, vieron alteradas sus concentraciones al ser administrados a la vez que la Hierba de San Juan. Esto es debido a la inducción del CYP<sub>3A4</sub> y del CYP<sub>2C19</sub>. Para llevar a cabo este estudio, los voluntarios

recibieron placebo o un comprimido de 300 mg de hipérico (3 veces al día) durante 14 días; al mismo tiempo, tomaron una capsula de omeprazol de 20 mg. Como resultado, se observó una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas, así como en la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) que disminuyó en un 37,5%. Además, el ABC extrapolada hasta el infinito, también experimentó una reducción significativa en un 37,9%. (24)

- Opiáceos

Los niveles plasmáticos de metadona, fueron medidos en 4 pacientes antes de introducir el hipérico (900 mg/día) en su tratamiento concomitante con metadona y después de un periodo de 31 días. Como resultado, se obtuvo una reducción significativa en los niveles séricos del opiáceo. Además, dos de los pacientes refirieron síntomas característicos de un síndrome de abstinencia (rinorrea, lagrimeo, náuseas, vómitos, dolores musculares, etc.) Por ello, es importante detectar estos signos y síntomas e intentar solucionarlos lo antes posible (cambiando el antidepresivo o aumentando la dosis de metadona), ya que podrían suponer una reanudación de los usos ilícitos de drogas o ser un factor de riesgo para la interrupción o el fracaso del tratamiento. (25)

## 7. Conclusiones

- La Fitoterapia, desde tiempos inmemoriales, ha sido el recurso terapéutico por excelencia. Ya desde la Grecia clásica, se comenzó a estudiar más en profundidad a las plantas medicinales, su identificación y las diferentes indicaciones que poseían.
- A lo largo del siglo XXI el sector de la Fitoterapia ha experimentado un importante auge. Sin embargo, España sigue estando muy por detrás de algunos países de la Unión Europea, ya que solamente 1 de cada 3 españoles consumen plantas medicinales.
- El porcentaje de personas que adquiere este tipo de productos por tradición familiar es importante, y con ello, las personas que se automedican. A su vez, este consumo irracional, puede ocasionar interacciones farmacológicas que anulan parcial o totalmente la acción farmacológica de los fármacos.
- El hipérico posee multitud de efectos beneficiosos, los cuales se han descrito desde la Antigua Grecia hasta la farmacopea tradicional europea, entre los que podemos encontrar: cicatrizante, antibacteriano, antifúngico, antiséptico, etc. Sin embargo, en las últimas décadas, su principal indicación es tratar la ansiedad y depresión de leve a moderada.
- La mayoría de los estudios clínicos, muestran que la hierba de san Juan es un producto relativamente seguro, especialmente si es administrado a las dosis recomendables. Sin embargo, un consumo en altas dosis puede conducir a efectos adversos como la fotosensibilización, reacciones alérgicas, náuseas, confusión, dolor abdominal, sequedad de boca u otras más severas, aunque excepcionales, como el síndrome serotoninérgico o la neuropatía tóxica.
- Las interacciones farmacológicas surgidas al administrar hipérico simultáneamente con otros fármacos, son consecuencia de que algunos de

los componentes de la planta, son potentes inductores enzimáticos. Todo ello, hace que disminuyan los niveles séricos de los diferentes fármacos y aumentando a su vez el riesgo de fracaso terapéutico.

- Existe una amplia relación de sustancias con las que la hierba de San Juan puede interaccionar, entre las que podemos encontrar: benzodiazepinas, anticonceptivos orales, antiepilépticos, hipolipemiantes, cardiotónicos, citostáticos, antirretrovirales, antihipertensivos, etc. Por todo ello, es importante conocer estas posibles interacciones con el fin de poder prevenirlas y evitarlas.
- Veinte años después de los primeros informes de interacciones farmacocinéticas con los extractos de hierba de San Juan, está claro que, con el fin de evitar el riesgo de dichas interacciones, se recomienda un umbral de seguridad de hiperforina máxima de 1 mg al día.

## 8. Bibliografía

1. Avello M, Cisternas I. Fitoterapia, sus orígenes, características y situación en Chile. Rev méd Chile. 2010 Oct;138(10):1288–93.
2. Castillo García E, Martínez Solís I. Manual de fitoterapia [Internet]. 2nd ed. Manual de Fitoterapia. Barcelona: ELSEVIER; 2015 [cited 2020 May 13]. 572 p. Available from: <https://www.plantassaludables.es/wp-content/uploads/2017/10/Manual-de-fitoterapia.-Encarna-Castillo-Garcia.pdf>
3. Cortez-Gallardo V, P Macedo-Ceja J, Hernández-Arroyo M, Arteaga-Aureoles G, Espinosa-Galván D, F Rodríguez-Landa J. Farmacognosia: breve historia de sus orígenes y su relación con las ciencias médicas. 2005;15(2):123–36.
4. Berdonces JL. Historia de la fitoterapia. Nat Medicat Rev médica para el Estud y difusión las Med Altern 2003 ;21(3):142–52.
5. Centro de Investigación sobre Fitoterapia. Siete de cada diez españoles dice tomar plantas medicinales [Internet]. 2015 [cited 2020 May 13]. Available from: <http://www.infito.com/comunicacion/prensa/2015/espanoles-toman-plantas-medicinales-tratamiento-prevencion/>
6. Juan Matilla S. Libro blanco de los herbolarios y las plantas medicinales [Internet]. 2007 [cited 2020 May 13]. p. 176. Available from: [https://www.academia.edu/10349829/el\\_Libro\\_blanco\\_de\\_los\\_herbolarios\\_y\\_las\\_plantas\\_medicinales](https://www.academia.edu/10349829/el_Libro_blanco_de_los_herbolarios_y_las_plantas_medicinales)
7. Tres JC. Interacción entre fármacos y plantas medicinales. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. 2006 May-Aug (29):233–52.
8. Zambrana Álvarez T. Beneficios de la fitoterapia. Rev Cuba Plantas Med. 2005 May-Aug;10(2).

9. Rodríguez N, Pérez J, Iglesias J, Gallego R, Veiga B, Cotelo N. Actualidad de las plantas medicinales en terapéutica. *Acta Farm Port.* 2015 Jul-Aug;4(1):42–52.
10. Nicolussi S, Drewe J, Butterweck V, Meyer zu Schwabedissen HE. Clinical relevance of St. John's wort drug interactions revisited. *Br J Pharmacol.* 2020 Mar 1;177(6):1212–26.
11. Sociedad Española de fitoterapia. VADEMECUM de Plantas medicinales [Internet]. 2019 [cited 2020 May 14]. Available from: <https://www.bing.com/search?pc=COSP&ptag=N1101D041918AE20BDC3E2E&form=CONMHP&conlogo=CT3210127&q=vademecum+de+plantas+medicinales+pdf>
12. *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan) - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2000 [cited 2020 May 15]. Available from: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2000/ni\\_hypericum-perforatum/](https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2000/ni_hypericum-perforatum/)
13. Johne A, Schmider J, Brockmöller J, Stadelmann AM, Störmer E, Bauer S, et al. Decreased Plasma Levels of Amitriptyline and Its Metabolites...: *Journal of Clinical Psychopharmacology.* *J Clin Psychopharmacol.* 2002 Feb;22(1):46–54.
14. Burstein AH, Horton RL, Dunn T, Alfaro RM, Piscitelli SC, Theodore W. Lack of effect of St John's Wort on carbamazepine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2000 Dec;68(6):605–12.
15. Ericsson J, Savage R, Farah A, Meyboom R. Failure of oral contraceptives during the use of hypericum-containing drugs. *DRUG Saf.* 2004;27(12):929–929.
16. Hebert MF, Park JM, Chen YL, Akhtar S, Larson AM. Effects of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) on Tacrolimus Pharmacokinetics in Healthy

Volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2004 Jan;44(1):89–94.

17. Moschella C, Jaber BL. Interaction between cyclosporine and *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) after organ transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2001 Nov;38(5):1105–7.
18. Smith P. The influence of St. John's wort on the pharmacokinetics and protein binding of imatinib mesylate. *Pharmacotherapy*. 2004 Nov;24(11):1508–14.
19. Turkanovic J, Ward MB, Gerber JP, Milne RW. Effect of garlic, ginkgo, and St. John's wort extracts on the pharmacokinetics of fexofenadine: A mechanistic study. *Drug Metab Dispos*. 2017 May 1;45(5):569–75.
20. Tannergren C, Engman H, Knutson L, Hedeland M, Bondesson U, Lennernäs H. St John's wort decreases the bioavailability of R- and S-verapamil through induction of the first-pass metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Apr;75(4):298–309.
21. Schwarz UI, Hanso H, Oertel R, Miehke S, Kuhlisch E, Glaeser H, et al. Induction of intestinal P-glycoprotein by St John's wort reduces the oral bioavailability of talinolol. *Clin Pharmacol Ther*. 2007 May;81(5):669–78.
22. Andrén L, Andreasson A, Eggertsen R. Interaction between a commercially available St. John's wort product (Movina) and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Oct;63(10):913–6.
23. Ho YF, Huang DK, Hsueh WC, Lai MY, Yu HY, Tsai TH. Effects of St. John's wort extract on indinavir pharmacokinetics in rats: Differentiation of intestinal and hepatic impacts. *Life Sci*. 2009 Aug 12;85(7–8):296–302.
24. Wang LS, Zhou G, Zhu B, Wu J, Wang JG, Abd El-Aty AM, et al. St John's wort induces both cytochrome P450 3A4-catalyzed sulfoxidation and 2C19-dependent hydroxylation of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Mar;75(3):191–7.

25. Eich-Höchli D, Oppliger R, Golay KP, Baumann P, Eap CB. Methadone maintenance treatment and St. John's wort: A case report. *Pharmacopsychiatry*. 2003 Jan;36(1):35–7.