



universidad
de león



Facultad de
Ciencias de la Salud

GRADO EN ENFERMERÍA
Curso Académico 2016-2020

TRABAJO DE FIN DE GRADO

TITULO: EL *HYPERICUM PERFORATUM* Y SUS
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

ALUMNO: Lorena Balbuena Blanco

TUTOR: María Nélica Fernández Martínez

COTUTOR:

León, julio de 2020

ÍNDICE

Resumen	3
1. Introducción	3
1.1. Fitoterapia.....	6
1.1.1 Medicamentos naturales.....	7
1.1.2 Criterios de evaluación farmacológica.....	8
1.1.2.1 Calidad.....	8
1.1.2.2 Seguridad.....	9
1.1.2.3 Eficacia.....	10
1.1.3 Hábito de consumo en España.....	10
1.2. <i>Hypericum perforatum</i>	11
1.4.1 Historia.....	12
1.4.2 Composición y mecanismo de acción.....	12
1.4.3 Eficacia clínica.....	15
1.4.4 Posología.....	15
1.4.5 Reacciones adversas y contraindicaciones.....	15
1.4.6 Indicaciones y precauciones.....	17
2. Material y métodos	18
3. Resultados y discusión	18
3.1 Interacciones farmacológicas.....	18
3.1.1 Interacción con fármacos para el tratamiento de la depresión..	21
3.1.2 Interacción con antirretrovirales.....	21
3.1.3 Interacción con anticoagulantes.....	22
3.1.4 Interacción con glucósidos cardiacos.....	22
3.1.5 Interacción con Inmunosupresores.....	23
3.1.6 Interacción con antiasmáticos.....	23
3.1.7 Interacción con anticonceptivos hormonales.....	24
3.1.8 Interacción con anticonvulsiantes.....	24
3.1.9 Otras interacciones.....	24
3.2 Recomendaciones generales.....	26
4. Conclusión	27
5. Bibliografía	27

RESUMEN

A lo largo de toda nuestra existencia, hemos tratado de sanar todas nuestras dolencias con los medios que nos presentaba la propia naturaleza. El uso de estas plantas medicinales poco a poco se ha ido desarrollando a lo largo de los años, lo que nos ha permitido tener la amplia variedad que tenemos hoy en día de fármacos sintéticos. La fitoterapia ha crecido enormemente en nuestra sociedad, por presentar menos efectos adversos que los fármacos convencionales, pero que una sustancia sea natural, no lleva implícitamente en su palabra que vaya a ser una sustancia inocua para nuestra salud.

Por este motivo es muy importante la evaluación farmacológica rigurosa de la calidad, seguridad, eficacia clínica demostrada, reacciones adversas, indicaciones y precauciones e interacciones. Este análisis es bastante dificultoso, principalmente debido a la enorme variación en la composición de una sustancia natural y por razones también económicas. Priorizando así, solo las plantas que han demostrado tener un potencial terapéutico competitivo con fármacos sintéticos.

En esta revisión bibliografía, se habla del *Hypericum perforatum*, una de las plantas medicinales más estudiadas debido a que sus principios activos son igual de potentes que los fármacos convencionales para el tratamiento de la depresión leve o moderada, para trastornos de ansiedad e irritabilidad y para mejorar el sueño. El problema de esta planta, es el uso concomitante con múltiples fármacos, ya que pueden llegar a disminuir sus niveles en sangre, afectando a su efecto terapéutico y por otro lado puede aumentar sus niveles séricos significativamente, lo que va a producir un marco de toxicidad.

1. INTRODUCCIÓN

Desde la antigüedad, durante miles de años, el ser humano ha intentado aliviar los posibles síntomas ante una determinada enfermedad, así como evitar el surgimiento de otras muchas, usando plantas medicinales para este fin terapéutico.¹

Las plantas medicinales, son definidas por la OMS como, aquella que en uno o más de sus órganos contienen sustancias que pueden ser utilizadas con fines terapéuticos o cuyos principios activos pueden servir de precursores para la síntesis de nuevos fármacos.²

Durante miles de años, fue el único recurso del que disponían los médicos de esa época. El uso de las propiedades curativas de estas plantas, fueron recogidos en múltiples papiros, siendo uno de los más antiguos e importante el *Papiro de Ebers*, en la cultura egipcia redactado aproximadamente en el 1550 a.C.³

Con la llegada del Imperio Romano, surgen una serie de médicos excelentes cuyo conocimiento sobre las plantas medicinales deriva principalmente de los egipcios. Por un lado, destaca Dioscórides, médico griego, por sus estudios en más de 600 plantas medicinales. Redacta el primer libro de naturaleza científica, *De Materia Médica*, que se utilizó como referencia para autores posteriores hasta el siglo XV y en donde nos propone recetas que ya estaban con anterioridad en el papiro de Ebers con las mismas indicaciones.^{4,5} Por otro lado, destaca Hipócrates, conocido como el Padre de la Medicina Moderna, el cual creía que el cuerpo humano tendía siempre hacia la autocuración, con la ayuda de los alimentos y las plantas medicinales. Se le relaciona con un conjunto de tratados *El Corpus Hipocrático*, aunque se cree que no fueron escritos en su totalidad por él, sino por sus discípulos, por lo que no se llega a determinar las doctrinas originales de Hipócrates.⁶

En el Renacimiento (XV y XVI), es una época donde se lleva a cabo el mayor crecimiento en el estudio de las plantas medicinales. El mayor representante de esta época es Paracelso, un médico alquimista suizo, el cual descubrió que las propiedades terapéuticas de estas plantas se encontraban en sus principios activos.⁵ Tras el descubrimiento de América se ve ampliada notablemente la farmacopea, debido al descubrimiento de nuevas especies vegetales procedentes de las indias orientales y occidentales. El gran desarrollo botánico llega a partir del siglo XVI, donde se empiezan a estudiar más detalladamente

estas plantas, llegando a clasificarlas y anotar las propiedades de cada especie.⁷

Esto permitió que a finales del siglo XVIII, contasen con un amplio conocimiento de múltiples especies vegetales. Fue un gran paso en el desarrollo de la medicina general, con la aparición de la Farmacognosia. Este término proviene del griego *pharmakon* que significa remedio y *gnosis* que quiere decir conocimiento, es decir, que etiológicamente significa “conocimiento de los fármacos”. Este concepto fue utilizado por primera vez en 1815, por Seydler en *Analecta Pharmacognosítica*. Gracias al desarrollo de esta ciencia, se empezó a conocer la composición química de las drogas de origen natural, sus principios activos, los mecanismos de acción e indicaciones.^{7,8}

En el siglo XIX, se aíslan los principios activos presentes en estas plantas medicinales y consiguen realizar una síntesis química de gran cantidad de moléculas, para el desarrollo de nuevos fármacos, dejando en un segundo plano el uso de la hierba natural.⁹

Los fármacos de síntesis son muy útiles en caso de una emergencia tanto por su rápida actuación en el organismo, como por su potente acción farmacológica, pero presentan una gran cantidad de efectos adversos. En la actualidad, se ha tomado conciencia de la yatrogenia de gran parte de los fármacos sintéticos, que junto con el reconocimiento de la ecología, la biodiversidad y del aprovechamiento de los recursos naturales, ha hecho que nuevamente se incremente el uso de plantas medicinales. Su utilización tiene gran apoyo popular por herencia cultural, ya que es un recurso de origen natural que se ha empleado desde la antigüedad y además es fácil de adquirir, ya que no requieren prescripción médica ni dispensación farmacéutica, favoreciendo así, la creencia de que es un recurso inofensivo. El uso indiscriminado y la automedicación puede llegar a adquirir gran interés terapéutico, pero puede producir efectos colaterales peligrosos si se combinan con sustancias sintéticas.^{10,11}

Este importante incremento del uso de las plantas medicinales, explica el desarrollo de la fitoterapia, que se define como la utilización de los productos

de origen vegetal con finalidad terapéutica para prevenir, aliviar o curar un estado patológico o con el objetivo de mantener la salud, con base científica en cuanto a la calidad, seguridad y eficacia de los productos naturales.^{3,12}

1.1 FITOTERAPIA

En el siglo XX surge el concepto de fitoterapia que fue descrito por primera vez por Leclere, médico Francés como:

“Terapia complementaria que utiliza plantas o partes de ellas donde el empirismo de la medicina tradicional se transforma en fundamento científico.”¹

Queriendo decir con esto, que la medicina tradicional se pone a prueba en los laboratorios para valorar su eficacia terapéutica y su seguridad, para poder llevarlas a la práctica clínica.¹

En la actualidad, la Organización Mundial de la Salud (OMS), define la fitoterapia como:

“Ciencia que estudia la utilización de los productos de origen vegetal, con fines terapéuticos, ya sea para prevenir, atenuar o curar un estado patológico.”¹³

Con este nuevo concepto, se reconoce la gran importancia que pueden llegar a tener a nivel terapéutico la fitoterapia, tanto para el tratamiento como para la prevención de ciertas enfermedades, así como a nivel económico, ya que el descubrimiento de una nueva droga, supondría una nueva síntesis química de la misma, siendo un gasto económico mayor.^{1,14}

1.1.1 MEDICAMENTOS NATURALES

Los productos elaborados con plantas medicinales para uso terapéutico, deben cumplir ciertos requisitos para que pueda optar a la autorización del medicamento.¹⁵ En la Unión Europea los productos a base de plantas medicinales se regula por primera vez en 2004 mediante el registro de Medicamentos Tradicionales a base de Plantas, Directiva Europea 2004/24/CE.

Los criterios que han de cumplir son los siguientes:

- Que tenga indicaciones exclusivas para medicamentos tradicionales a base de plantas, que por su composición y finalidad sean concebidas sin que sea necesario control médico a efecto de diagnóstico, prescripción o seguimiento del tratamiento.
- Que se administren de acuerdo con una posología determinada.
- Que los preparados solo puedan ser empleados por vía oral, tópica o inhalatoria.
- Que haya transcurrido un período de uso tradicional de 30 años, siendo los 15 últimos utilizado en la Unión Europea.
- Que la información sobre el uso tradicional sea suficiente, demostrando que no es un producto nocivo en las condiciones de uso especificadas y que tanto su acción farmacológica como su eficacia se pueda deducir de su utilización y experiencia.¹⁶

En España, no hay una regulación legislativa de estos productos a base de plantas medicinales. Por este motivo, se realiza una venta libre sin información al consumidor sobre la función o las precauciones que su uso requiera. A menudo esta información es dada al consumidor verbalmente, mediante carteles informativos o mediante folletos.⁷

Debido a todas estas circunstancias, las plantas medicinales utilizadas en la fitoterapia pueden clasificarse en:

- Medicamentos de plantas medicinales: no están sujetos a prescripción y su dispensación es a través de las farmacias. Contiene un prospecto indicativo de la composición cuantitativa, indicación terapéutica, interacciones, contraindicaciones, efectos secundarios y precauciones, bajo el control de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- Plantas alimentarias: son usados como complementos alimenticios principalmente en infusiones. Su venta es libre (exceptuando el registro de la Orden Ministerial 03/10/1973¹⁷) pero no hay referencias en cuanto a su composición, indicaciones terapéuticas, interacciones, contraindicaciones, posibles efectos secundarios ni precauciones.

Todos estos productos de venta libre se pueden encontrar en farmacias, parafarmacias, herboristerías, tiendas de dietética supermercados y grandes superficies.⁷

1.1.2 CRITERIOS DE EVALUCIÓN FARMACOLÓGICA

Las plantas medicinales tienen una composición química muy compleja, de manera que presenta principios activos de acción farmacológica (a veces conocidos y otras veces no) y otros constituyentes que pueden modificar la acción de la sustancia activa afectado a la biodisponibilidad y estabilidad llegando a potenciar o atenuar su acción.⁷

Los productos de origen natural, deberían cumplir las mismas reglas que cumplen los medicamentos de origen sintético para asegurar que todos sean controlados bajo las mismas exigencias mínimas de seguridad, calidad y eficacia.¹⁸

1.1.2.1 CALIDAD

La calidad es uno de los requisitos básicos de todos los medicamentos, ya que es la base de la seguridad y de eficacia (Figura 1). En cuanto a los fitofármacos, esta calidad va a tener mayor importancia debido a la complejidad que presenta.¹⁹

Los factores que influyen en la calidad son:

- En el cultivo de la sustancia vegetal, la calidad va a depender de la variabilidad del material que puede cambiar cuando las condiciones o el lugar del cultivo no es el ideal para esa especie.
- En cuanto a la recolección, esta hay que realizarla en el momento donde la planta posea la composición química idónea deseada. Es fundamental definir la identidad de la planta mediante el estudio de sus características morfológicas tanto a nivel macroscópico y microscópico.
- El proceso de desecación, tiene como objetivo eliminar el agua de la planta por lo que si se realiza de manera inadecuada puede producirse



Figura 1. La calidad en los medicamentos a base de plantas.¹⁹

una fermentación, oxidación o hidrólisis, que pueden alterar las propiedades de la hierba.

- El almacenamiento de estas sustancias en condiciones adecuadas es importante para garantizar la conservación del vegetal con la misma composición que tenía en el momento de la recolección.
- Finalmente, los procesos extractivos son determinantes de la composición química del extracto.^{7,20}

Por otra parte, la calidad también va a estar ligada al proceso de fabricación de esos fitofármacos, por lo que hay que controlar ese proceso, posteriormente hay que hacer un control del producto acabado y por último el ensayo de estabilidad.

Todas las especificaciones sobre el desarrollo de un fitofármaco, están recogidas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA)²¹ que constituyen un bien marco de referencia.¹⁹

1.1.2.2 SEGURIDAD

El uso de plantas medicinales en la antigüedad, puede ser una garantía de seguridad en cuanto a su toxicidad. Los estudios realizados sobre este tema, han demostrado que estas sustancias tienen un amplio margen terapéutico pero no van a estar exentas de provocar efectos adversos, interacciones y contraindicaciones.^{19,22}

El uso de la fitoterapia de manera exclusiva, se ha visto que las reacciones negativas, son extremadamente raras, en comparación con las sustancias sintéticas que estas si pueden llegar a producir reacciones bastante serias. Las reacciones más comunes son síntomas alérgicos como erupciones y molestias estomacales. El problema viene cuando existe un trastorno de salud y se usa la fitoterapia como tratamiento complementario a un principal tratamiento farmacológico. Este uso concomitante incrementa significativamente el riesgo a producir interacciones.⁷ Por esta razón, hay que hacer una evaluación de su seguridad con los mismos criterios aplicados a los medicamentos sintéticos, bajo documentación científica relevante sobre su toxicidad, efectos secundarios, interacciones, contraindicaciones, mutagenicidad y otros posibles

riesgos si los hubiera. Estos datos han de ser conocidos y tenidos en cuenta para poder utilizarlos de forma segura.¹⁹

1.1.2.3 EFICACIA

Para mostrar la eficacia de un fitofármaco necesitamos dos parámetros principales. En primer lugar, es necesario el conocimiento de la composición de la sustancia vegetal para poder determinar su actividad y mecanismos de acción. Esto puede ser un problema, ya que los principios activos aislados no presentan los mismos efectos que el conjunto de los constituyentes químicos de la sustancia.⁷

Por otro lado para demostrar la eficacia, se necesitan resultados obtenidos en ensayos farmacológicos experimentales *in vivo* o *in vitro* y la experiencia clínica, siendo esta última la de más relevancia. Estos estudios son escasos, debido a la complejidad que tiene su estructura, la necesidad de un periodo de latencia que puede llegar a ser varias semanas para poder detectar efectos agudos, por razones económicas y comerciales. Estos ensayos son de elevado coste a lo que se le suma la imposibilidad de patentar una droga vegetal, por lo que no es rentable para los pequeños laboratorios. Debido a esto, sólo los extractos que han demostrado suficiente actividad como para competir en el mercado con otros medicamentos de síntesis, han sido estudiados para encontrar defectos en su seguridad y eficacia.^{7,19}

En cualquier caso, la eficacia viene dada por los conocimientos empíricos acumulados a través de los años que sustentan la demostración de la eficacia en humanos. Además, estos preparados suelen utilizarse para indicaciones menores y en uso tradicional, por lo que la propia legislación acepta como nivel de evidencia la experiencia de uso tradicional y de los datos farmacológicos experimentales si van unidos a parámetros de calidad rigurosos. (Directiva europea 2002-24 de medicamentos tradicionales a base de plantas).¹⁹

1.1.3 HÁBITO DE CONSUMO EN ESPAÑA

El uso de la fitoterapia en las últimas décadas se ha visto incrementado en los países desarrollados. En Europa en 2008, los principales países consumidores

de estos fármacos son Alemania y Francia, esto se debe en parte a que estos productos son reembolsados por la Seguridad Social.^{7,23} En España, según los resultados de la Investigación sobre los hábitos de consumo de plantas con fines terapéuticos en España, publicado por ISFITO²⁴, 1 de cada 3 personas (32,8%). En este estudio también destaca el perfil del consumidor, que mayoritariamente son mujeres (74,8%), de clase media (media: 42,8%, media alta: 22,8%, media baja: 34,4%) y de edad comprendida entre 36-50 años. En cuanto al uso, 1 de cada 4 consumidores reconoce tradición de uso familiar o en su entorno y 1 de cada 3 tiene un consumo diario. Por último, este estudio hace referencia a los trastornos de salud para las cuales se utilizan más las plantas medicinales, que son los trastornos digestivos (22%), el sobrepeso (19%), los trastornos vasomotores de la menopausia (14%) y los trastornos relacionados con el insomnio y nerviosismo (13%).^{3,7,24}

1.4 HYPERICUM PERFORATUM

El *Hypericum perforatum* es una planta que pertenece a la familia *Hypericaceae*. Es comúnmente conocida como Hierba de San Juan, Hipérico, altamisa o corazoncillo. Es una hierba perenne con flores de color amarillo intenso que van a florecer a partir de mayo y junio, siendo la floración máxima el día de San Juan, de donde toma su nombre. Es originaria de Europa. Presenta un tallo erecto rígido, que puede alcanzar entre 30 a 60 cm de altura creciendo en suelos bien drenados, duros y ricos en calcio.^{25,26,27}



La hierba de San Juan se ha utilizado durante décadas como astringente, antiséptico y cicatrizante por vía externa en forma de aceite, pero en la

actualidad tiene especial interés para el tratamiento de la depresión, para algunos cuadros de ansiedad, para el insomnio y para tratar trastornos neurovegetativos asociados al climaterio.²⁵

1.4.1 HISTORIA

El hipérico tiene una larga historia que se remonta desde la antigua Grecia. Hipócrates consideraba que esta planta era un analgésico y que luchaba contra la ansiedad. Por otro lado, Dioscórides la describía como una hierba antiinflamatoria y con poder para ahuyentar los demonios.^{7,28}

En la Edad Media, se creía que su olor podía ahuyentar los malos espíritus. También vieron que les mejoraba el ánimo a los heridos que debían permanecer encamados durante mucho tiempo. Otros fines eran mágicos, ya que lo utilizaban para encontrar marido o para fines adivinatorios.⁷

En el siglo XVIII le atribuyen más usos como cicatrizante cuando es utilizado externamente y como cura contra la melancolía. Pero la aproximación científica a lo que hoy conocemos surge en el siglo XX, cuando Brockmann aisló por primera vez la hipericina (principal componente activo del hipérico) y descubrió cuál era su fórmula y su estructura química, para posteriormente compararla con los antidepresivos farmacéuticos.²⁸

1.4.2 COMPOSICIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN

La composición química de *H. Perforatum* es compleja. Los principales componentes farmacológicamente activos son:

- Naftodiantronas: hipericina, pseudohipericina, protohipericina y protoseudohipericina
- Floroglucínicos: Hiperforina, hiperfirina, adhiperforina y adhiperdirina.
- Flavonoides: Hiperósido, quercetol, rutósido, quercitrósido...
- Biflavonoides: Biapigenina, amentoflavona.
- Xantonas
- Aceite esencial
- Elevada proporción de taninos
- Ácidos fenólicos: ácido cafeico, ácido clorogénico...
- Triterpenos

- Carotenoides
- Esteroles

Existen numerosos componentes activos, pero no todos van a tener una acción terapéutica demostrada.^{28,29}

En cuanto a su mecanismo de acción, no está totalmente establecido, pero actualmente la mayor parte de los estudios se han centrado en su actividad antidepresiva. Es importante conocer que la etiología de los trastornos depresivos es demasiado compleja. Los pacientes con depresión tienen síntomas que reflejan cambios en los neurotransmisores de aminas como la norepinefrina, serotonina y dopamina. Los medicamentos convencionales aumentan la disponibilidad de estos neurotransmisores en la sinapsis, por lo tanto su principal acción es bloquear la recaptación de estas aminas o inhibir la monoaminoxidasa (MAO) que es la responsable de degradarlas.³⁰ (numerosos estudios han demostrado que los componentes del hipérico se comportan de forma muy similar a la de los antidepresivos convencionales^{31,32}).

En cuanto al mecanismo de acción del Hipérico, los flavonoides son principios activos que están presentes en la mayoría de las plantas medicinales, pero en este caso no están asociados directamente al efecto antidepresivo que tiene la planta, pero en diferentes estudios se ha visto que junto con las xantonas, inducen a la glicoproteína-P, la cual está relacionada con la resistencia a los fármacos.²⁸ En cuanto a la hipericina es capaz de inhibir de forma débil la MAO y la recaptación de serotonina siendo además de tipo no competitiva a diferencia de los fármacos antidepresivos como la fluoxetina que es de tipo competitiva.³³ También se ha demostrado que la hipericina regula los niveles de dopamina y actúa como antagonista de los receptores de adenosina y benzodiazepina, regulando los potenciales de acción causados por los neurotransmisores.²⁵ Otro ingrediente de la hierba de San Juan es la hiperforina, se ha demostrado que tiene un papel fundamental en la actividad antidepresiva ya que inhibe de manera inespecífica la recaptación de serotonina, dopamina, noradrenalina, glutamato y GABA, aliviando así los síntomas de la depresión. Los antidepresivos convencionales actúan

bloqueando los receptores de la serotonina (5-HT), a diferencia de la hiperforina que inhibe la captación de la serotonina elevando la concentración intracelular de sodio y de calcio, además de aumentar también los receptores 5-HT, lo que sugiere un posible beneficio terapéutico a largo plazo del tratamiento.²⁹

Por lo tanto la eficacia clínica se da por la combinación de los diferentes mecanismos de acción, proporcionando así un efecto total mucho más intenso que si separamos los diferentes componentes.^{29,33}

Aunque el mayor interés reside en su poder como antidepresivo, desde la antigüedad se ha utilizado con otros muchos fines terapéuticos. También tiene actividad antiinflamatoria y cicatrizante gracias a la hiperforina.

Se determinó que la hiperforina, también tenía una acción antibacteriana frente a las bacterias gram-positivas, así como antiviral donde un estudio se indicó que la hipericina ejerce efectos contra un amplio espectro de virus, como el influenza, herpes simple tipo 1 y 2, poliomielitis hepatitis C y citomegalovirus, por eso aumenta la posibilidad de que estos compuestos puedan resultar útiles en el tratamiento de pacientes infectados con VIH.^{29,33}

En general hay numerosos estudios donde se demuestran que tiene otros potenciales clínicos como anticancerígeno donde se demostró una inhibición del crecimiento de las células tumorales, de manera que la hiperforina induce la apoptosis de las células tumorales. Otra de las capacidades más estudiadas es su acción fotosensibilizadora, que debido a su poder fotosensibilizador puede ser utilizado como terapia fotodinámica en enfermedades oncológicas, diagnóstico fotodinámico como marcador de fluorescencia, avidez por el tejido necrótico. También se ha descrito que tiene propiedades antioxidantes y neuroprotectoras, propiedades analgésicas, efectos sobre la reducción de la dependencia al opio disminuyendo los síntomas de abstinencia pudiendo ser útil en terapias de deshabituación. Efectos sobre la reducción de la dependencia al tabaco, aunque no hay evidencias. Efectos en el tratamiento de los síntomas de la menopausia para combatir los sofocos.³⁰

1.4.3 EFICACIA CLÍNICA

La eficacia clínica de la Hierba de San Juan se ha evaluado en numerosos ensayos clínicos. Concretamente en la revisión sistemática de *Gaster y Holdroy*, los resultados revelaron que era más efectivo el *Hypericum perforatum* que el placebo en el tratamiento de la depresión leve o moderada (23%-55%).³⁴

En otros estudios, se ha visto que el hipérico tiene la misma efectividad que la fluoxetina (Prozac[®]), sertralina, la imipramina y paroxetina³⁵ en depresión mayor de leve a moderada, y el uso de esta planta presentaba menos reacciones adversas y menos severas que aparecían con los fármacos sintéticos. Por otro lado, se ha visto que en el tratamiento de la depresión mayor de severidad alta, es menos efectiva que estos fármacos.³⁶

Las principales monografías que abordan los temas relacionados con la eficacia y la seguridad son ESCOP³⁷ (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) y la OMS.

1.4.4 POSOLOGÍA

Con referencia a su posología, la dosis recomendada por la ESCOP en adultos es de 0,2mg a 1mg de hipericina al día o en el caso que se tome en infusión de 2g a 4 g. En ancianos se administra la misma dosis que en adultos y en niños de 6 a 12 años la mitad de la dosis, siempre con control médico. Hay que tener en cuenta que efecto total empieza a aparecer a las 4 semanas del inicio de la primera toma.²⁹

1.4.5 REACCIONES ADVERSAS Y CONTRAINDICACIONES

En general, la administración del hipérico no presenta excesivas complicaciones y suelen ser mejor toleradas en muchas ocasiones en comparación con las dosis de los fármacos antidepresivos.

La hipericina se sabe que es fototóxica y suele producir reacciones de fotosensibilidad como fotodermatitis o inflamación de las membranas mucosas al exponerse a la luz solar directa. Esta reacción se ha observado en animales cuando se administra en dosis elevadas, pero siguiendo unas precauciones mínimas y recomendaciones la fototoxicidad no resulta un problema mayor. Debido a ese potencial como agente fotosensibilizante, se sugiere evitar el tratamiento ultravioleta terapéutico cuando se usa esta hierba y tener especial

precaución con la exposición a la luz solar, sobretodo en personas de piel claro o en aquellas con fotosensibilidad conocida.^{25,29,33}

Otros de los efectos secundarios, que se producen en raras ocasiones pero se puede llegar a presentar molestias gastrointestinales, sequedad de boca, reacciones alérgicas cutáneas, estreñimiento, fatiga, dolor de cabeza e insomnio. Se ha descrito que puede llegar a inducir episodios maniacos en pacientes con predisposición genética. Se calcula que la tasa de aparición de estos efectos adversos oscila entre 2,8% y 4%, apareciendo mayoritariamente síntomas leves, aunque se ha reportado algún caso más grave.³⁸

En cuanto a las precauciones, se ha informado de una leve actividad uterotónica *in vitro* por lo que, aunque no hay suficientes datos disponibles que garanticen su seguridad durante el embarazo, su uso está contraindicado. En referencia al periodo de lactancia, se ha realizado un estudio donde se encontró una pequeña concentración de hiperforina en la leche materna, concentraciones por debajo de los límites de cuantificación en el plasma. El estudio concluye que no se presentaron efectos secundarios ni en la madre ni el hijo, pero se aconseja que se realicen estudios a largo plazo, antes de recomendar su ingesta en la depresión postparto.^{27,29,30}

En cuanto a los pacientes con SIDA, que se le han administrado hipericina intravenosa por su efecto antirretroviral, llegaron a desarrollar reacciones fototóxicas, generalmente dolor facial y eritema, después de la exposición directa a la luz solar.³⁸

Según la administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica el *Hypericum perforatum* está contraindicado en:

- Embarazo
- Lactancia
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula
- Pacientes bajo tratamiento con antidepresivos del tipo IMAO
- Pacientes que estén tomando simultáneamente: Inmunosupresores de acción sistémica (ciclosporina y tacrolimus), inhibidores de proteasa

(amprenavir, indinavir y otros) y anticoagulante de tipo cumarínico (warfarina).^{39,40} (Apartado 3)

1.4.6 INDICACIONES Y PRECAUCIONES

En cuanto a sus indicaciones, según la ESCOP (*European Scientific Cooperative on Phytotherapy*) el hipérico se recomienda utilizar como antidepresivo en depresiones leves o moderadas, en la ansiedad e irritabilidad y para mejorar el sueño.²⁹ También se recomienda su uso tópico, en forma de preparados oleosos para la cura de heridas y quemaduras de primer grado.

Los usos aprobados por las principales farmacopeas son: en heridas, quemaduras, úlceras en la piel y como antidepresivo.⁴¹

Las precauciones que hay que tener son:

- Tomar la dosis diaria recomendada.
- Algunos componentes del hipérico pueden interactuar con otros medicamentos cuando se toma concomitantemente. (Apartado 3).
- Mujeres que toman anticonceptivos orales de manera simultánea.
- Se recomienda evitar la exposición intensa a los rayos UV.
- Se suprime la toma del hipérico los 10 días previos a una intervención quirúrgica.
- No se recomienda el uso a personas menores de 18 años.
- No se aconseja la interrupción brusca del tratamiento debido que es un inductor enzimático.^{39,40}

Como hemos mencionado anteriormente en algunos de los apartados de contraindicaciones y precauciones, el *Hypericum perforatum* puede llegar a interactuar con otros medicamentos que se estén tomando de manera simultánea. Debido a la importancia que tiene este hecho, esta revisión bibliográfica pretende resumir todos los medicamentos con los que interactúa, mediante estudios con base científica y la evidencia clínica demostrada.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de esta revisión bibliográfica, he consultado en las siguientes bases de datos: *Google scholar* es un buscador especializado en literatura científica-académica, *PubMed* es una base de datos MEDLINE principalmente, a través del cual he accedido a artículos de investigación biomédica, *SciELO* es una biblioteca científica de revistas Latinoamericanas y del Caribe de información en Ciencias de la Salud, *CIMA* centro de información Online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), *Redalyc* es una red de revistas científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal, *Cochrane* es una colección de base de datos sobre ensayos clínicos controlados en medicina y en otras áreas de la salud.

- Criterios de inclusión:
 - ❖ Revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios originales de diseños de pruebas diagnósticas (prospectivos y retrospectivos).
 - ❖ Documentos científicos escritos en Español o Inglés.
 - ❖ Artículos cuya cobertura cronológica se de 2019 a 2000.
- Criterios de exclusión:
 - ❖ Artículos de opinión y estudios de casos únicos.
 - ❖ Artículos en otro idioma que no sean Español o Inglés.
 - ❖ Cuando el artículo tiene más de 20 años desde su fecha de publicación.

Palabras clave: *Hypericum perforatum*, Hipérico, Interacciones medicamentosas, Hierba de San Juan, plantas medicinales, fitoterapia, antidepresivos.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los principios activos, ya sean de origen natural o sintético, pueden interaccionar entre ellos y en muchas ocasiones se desconoce el significado de esta interrelación. Los efectos pueden ser o bien sinérgicos o antagónicos. Por lo tanto, algunas interacciones pueden llegar a ser útiles para el individuo o por

otro lado, pueden llegar a ser problemáticas al aumentar los niveles sanguíneos de un determinado compuesto y sobrepasar el umbral de toxicidad.³³

El hipérico es una de las plantas medicinales que más interacciones ha demostrado tener con otros fármacos, llegando algunas veces, a tener gran importancia por la magnitud de su efecto. Al ser administrado conjuntamente, puede llegar a afectar al metabolismo del fármaco y a su absorción, disminuyendo su biodisponibilidad.³⁰

La Hierba de San Juan, como hemos nombrado ya anteriormente, sus dos principales componentes son la hipericina y los flavonoides. Estos compuestos producen un potente inductor enzimático del citocromo P450 y de sus isoenzimas CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C19 que van a estar implicados en el metabolismo de aproximadamente el 50% de los fármacos. Por otro lado también inducen la glucoproteína P (23-25) que afecta a la biodisponibilidad de estos medicamentos.^{25,42}

La glucoproteína P (gp-P), es una proteína transportadora de membrana dependiente adenosina trifosfato (ATP). Se distribuye por el epitelio intestinal, en los hepatocitos, en las células tubulares proximales renales y en las células endoteliales de los capilares, en los que actúa secretando una gran variedad de sustancias endógenas y xenobióticos, desde el interior de la célula hacia el espacio extracelular. Este compuesto ha sido identificado como un significativo contribuyente en la regulación del transporte de los fármacos a través de las membranas celulares, por lo que esta proteína va a participar en la absorción, distribución y excreción de estas sustancias.^{30,33,43}

El citocromo P450, es una familia de hemoproteínas. Se encuentra presente en diferentes tejidos como el riñón, pulmón, en la piel, en el intestino, corteza adrenal y otros tejidos. Pero es especialmente activo en el hígado. Estas proteínas usan sustratos de naturaleza exógena y endógena, para llevar a cabo sus reacciones enzimáticas. La reacción más común es una reacción monooxigenasa por su importancia en el metabolismo de numerosos fármacos

y de procesos de detoxificación, esta reacción, tiene requerimiento del cofactor NADH como fuente principal de electrones.³³

Algunos fármacos tienen la capacidad de aumentar o disminuir la actividad de estas enzimas. Por lo tanto, si administramos un fármaco que inhibe la actividad de la enzima que degrada a un segundo fármaco, el segundo fármaco aumentará sus niveles en sangre y llegar a producir toxicidad. Por el contrario, si administramos un fármaco que inhibe el metabolismo del segundo fármaco, las concentraciones de este disminuirán, por lo tanto no se llegara a obtener el efecto terapéutico que buscamos. Este efecto no sólo se consigue con sustancias sintéticas, sino que se han visto en diferentes estudios que ciertas sustancias naturales como por ejemplo el zumo de pomelo y en este caso más concreto el hipérico, tienen capacidad de inhibir la actividad de estas enzimas.⁴⁴

El *Hypericum perforatum* actúa fundamentalmente en la activación del CYP3A4, isoenzima hepática más abundante y la más implicada en la oxidación de los medicamentos sujetos al metabolismo oxidativo. Llegando a poder efectuar una duplicación de los niveles del fármaco.³⁰

Muchos sustratos de la CYP3A han sido reconocidos como reguladores de la gp-P, actúan sinérgicamente limitando la biodisponibilidad oral de los fármacos de la siguiente manera: Cuando una droga se encuentra en el tracto gastrointestinal y es absorbida, puede ser metabolizada por la CYP3A, pasando a la circulación sistémica o siendo expulsada por la gp-P de vuelta a al intestino, donde puede volver a ser absorbida por la CYP3A. De esta manera, una droga va a tener oportunidad de ser metabolizada. La expresión de gp-P en las células del túbulo renal contorneado proximal del riñón, tendrá una participación activa en el proceso de excreción de los diferentes compuestos. Por eso cuando co-administramos sustratos moduladores de gp-P se puede ver disminuida la eliminación de la droga. Las consecuencias de estas interacciones pueden ser tanto beneficiosas, pero involuntariamente pueden producirse un cuadro de toxicidad.⁴³

Según la EMA (European Medicines Agency), cuando las dosis diarias de hiperforina son menor 1mg con una duración inferior a 2 semanas, no cabe esperar algún tipo de interacción clínica importante. Cuando esta dosis es mayor de 2mg, sí que se ha visto que induce la actividad de CYP3A y la gp-P. Por lo tanto va a estar contraindicado su uso concomitante con los fármacos que desarrollaremos en el siguiente apartado.⁴⁵

3.1.1 INTERACCIÓN CON FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

Como hemos visto anteriormente, el hipérico se utiliza principalmente para el tratamiento del síndrome depresivo leve o moderado. Numerosos estudios reportaron que una administración simultánea de esta hierba con fármacos que presentan acción serotoninérgica como IMAOs (Inhibidores de la monoaminoxidasa), ADT (Antidepresivos tricíclicos), algunos opiáceos y inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Puede incrementar el riesgo de complicaciones del sistema nervioso central, apareciendo el síndrome serotoninérgico caracterizado por cambios mentales, temblor, trastorno gastrointestinal, cefaleas, mialgias, fatigas e inquietud.^{3,9,19,46,47}

Estas complicaciones han sido publicadas para la combinación del hipérico con:

- IMAOs: Moclobemida, Tranilcipromina
- ADT: Amitriptilina, Imipramina, Clopramina, Nortriptilina, Dosulepina, Doxepina, Maprotilina, Trimipramina.
- ISRS: Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Trazodona, Nefazodona, Buspirona, Paroxetina, Sertralina. Venlafaxina.
- Opiáceos: Tramadol, Fentanilo, Oxycodona, loperamida.^{3,10,20,40,46,47}

3.1.2 INTERACCIÓN CON ANTIRRETROVIRALES

La interacción del *Hypericum perforatum* con algunos antirretrovirales está bien documentada. Está contraindicada en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral debido a su efecto inductor enzimático. No se recomienda esta

asociación porque podría contribuir al desarrollo de resistencia a los inhibidores de la proteasa y fallo terapéutico.⁴⁷

Dentro de los fármacos antirretrovirales empleados para el tratamiento del VIH, teniendo en cuenta las vía de metabolización, en este caso mayoritariamente por el CYP3A4, existe un riesgo de que el hipérico interaccione principalmente con los IP y los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos (ITIN).^{25,48} Esto supondrá, una disminución de los niveles plasmáticos de estos fármacos, reduciendo su eficacia terapéutica o en algunos casos al desarrollo de resistencia viral.⁴⁹

- Inhibidores de Proteasa: Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, lopinavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir.
- Inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos: Efavirenz, Nevirapina, Delavirdina.^{33,40}

3.1.3 INTERACCIÓN CON ANTICOAGULANTES

Se ha reportado casos de interacción de la Hierba de San Juan sobre la actividad de los anticoagulantes en concreto con la Warfarina y el Acenocumarol. La ingesta concomitante, produce una disminución del índice internacional de control de la anticoagulación (INR), debido a la actividad inductora que tiene el hipérico en la vía metabólica CYP2C9. Esto va a provocar una reducción de los niveles plasmáticos del fármaco, dando un riesgo de fallo terapéutico que va a reducir el efecto coagulante y por tanto se deberá ajustar la dosis en función del INR.^{25,40}

- Warfarina y Acecumarol.

3.1.4 INTERACCIÓN CON GLUCÓSIDOS CARDIACOS

El efecto del hipérico en este caso, no sería por inducción enzimática, ya que en el fármaco donde se han encontrado interacciones, la digoxina, se excreta de manera inalterada por la orina, por lo tanto se debería a una alteración de su absorción intestinal en la que se vería estimulada la actividad de la gp-P.⁴⁹

Por esta causa, encontraríamos disminuidos los niveles séricos de digoxina. La reducción de eficacia de digoxina puede conducir a un fallo cardiaco.^{25,40}

- Digoxina.

3.1.5 INTERACCIÓN CON INMUNOSUPRESORES

En numerosos estudios, se han notificado casos de rechazo de trasplante cardiaco, renal y hepático cuando han sido tratados por ciclosporina y que tomaron concomitantemente el hipérico.

Esto se debe al efecto inductor del hipérico sobre el complejo enzimático CYP3A4 y la glicoproteína P. Este puede llegar a disminuir la biodisponibilidad de inmunosupresores, o bien un aumento de su eliminación renal. Por lo tanto, afectará a la concentración en sangre de estos fármacos, disminuyéndola.

En estos estudios se vio como, una vez suspendida la hierba de san juan, los niveles de ciclosporina y tacrolimus en sangre volvían a alcanzar los niveles terapéuticos. Por lo que se concluyó que la toma simultánea del Hipérico y de la ciclosporina puede conllevar a problemas de rechazo de los órganos trasplantados.^{25,50}

A los inmunosupresores que tienen evidencia científica con los que interacciona son:

- Ciclosporina, Tacrolimus, Everolimus.³³

3.1.6 INTERACCIÓN CON ANTIASMÁTICOS

En cuanto a esta interacción, se refiere concretamente a la teofilina, la cual utiliza como sustrato el complejo enzimático CYP1A2. Como hemos visto anteriormente, el hipérico induce el metabolismo de los fármacos que utilizan como sustratos este complejo, por lo que disminuye los niveles séricos de la teofilina reduciendo así el efecto terapéutico, pudiendo aparecer los síntomas relacionados con esta enfermedad crónica. Por lo que se debe evitar la ingesta concomitante.²⁵

- Teofilina

-

3.1.7 INTERACCIÓN CON ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Muchos anticonceptivos orales son sustratos de CYP3A4. El etilestradiol es el mayor componente de los anticonceptivos combinados orales y es metabolizado por el CYP3A4. Como hemos visto, el *hypericum perforatum* es un potente inductor de CYP3A4 lo cual aumenta la posibilidad de potenciar la degradación metabólica de estos anticonceptivos orales, y esto reduciría los niveles plasmático. Por este motivo, se han reportado casos de embarazos inesperados y de sangrado intramenstrual en mujeres jóvenes que se encuentran consumiendo estos fármacos y el hipérico, simultáneamente por lo menos una semana.^{33,40}

- Etilnilestradiol, Desogestrel, Noretisterona, Levonorgestrel, Noretisterona⁵¹

3.1.8 INTERACCIÓN CON ANTICONVULSIVANTES

A diferencia de lo que ocurre con los otros antiepilépticos clásicos o de primera generación, el ác. Valproico es un reconocido inhibidor enzimático, lo que se evidencia por su capacidad para reducir la actividad de varias enzimas hepáticas, como la CYP2C9. El uso concomitante con la Hierba de San Juan puede reducir sus niveles plasmáticos con riesgo de convulsiones.⁴⁰

Este hecho, está en discusión, pero se recomienda monitorizar niveles plasmáticos de los siguientes antiepilépticos:

- Carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, valproato sódico.⁵¹

3.1.9 OTRAS INTERACCIONES

Además de las interacciones anteriormente mencionadas, hay una lista amplia de fármacos cuya ruta metabólica se realiza a través de los citocromos CYP1A2, CYP2C9 y CYP3A4, por lo que se ha visto que su administración concomitante con el hipérico reduce sus niveles plasmáticos pero no llega a presentarse efectos clínicos.^{6,33,40,49,52}

- Anestésicos o medicamentos para la preparación de una intervención quirúrgica. De manera que puede intensificar o prolongar el efecto de los

anestésicos generales. Encontramos evidencia en los siguientes fármacos:

- ❖ Fentanilo, propofol, midazolam, sevoflurano.
- Ansiolíticos: Incremento de los efectos serotoninérgicos con aumento de reacciones alérgicas.
 - ❖ Buspirona
- Antagonistas hormonales: reducen los niveles plasmáticos.
 - ❖ Exemestano
- Antiagregantes: Reduce sus niveles plasmáticos
 - ❖ Ivabradina
- Antiarrítmicos: reducen los niveles plasmáticos
 - ❖ Amiodarona
- Antihistamínicos: reducen los niveles plasmáticos. Especialmente los antiulcerosos como:
 - ❖ Cimetidina, astemizol, clorfeniramina, terfenadina.²⁸
- Antibacterianos: reducen los niveles plasmáticos.
 - ❖ Eritromicina, claritromicina, telitromicina
- Antifúngicos: reducen los niveles plasmáticos.
 - ❖ Itraconazol, voriconazol
- Antimaláricos: reducen los niveles plasmáticos.
 - ❖ Lumefantrina
- Antiparkinsonianos: reducen los niveles plasmáticos.
 - ❖ Rasagiline
- Antipsicóticos: reducen los niveles plasmáticos
 - ❖ Aripiprazol, Haloperidol, Perferazina risperidona, Tioridazina, Zuclopentixol²⁸
- Barbitúricos: reducen los niveles plasmáticos
 - ❖ Butobarbital, fenobarbital
- Benzodiacepinas: reducen los niveles plasmáticos a algunas benzodiacepinas que sufren metabolismo oxidativo por el CYP3A4.

- ❖ Alprazolam, midazolam, diacepam, triazolam ²⁸
- Bloqueadores de los canales de calcio: reducen los niveles plasmáticos
 - ❖ Amlodipino, nifedipina, verapamilo, felodipina
- Citotóxicos: reducen los niveles plasmáticos
 - ❖ Irinotecan, dasatinib, erlotinib, imatinib, sorafenib, sunitinib, etoposido, mitotano
- Diuréticos: se ha reportado que algunos diuréticos pueden incrementar la sensibilidad al sol, de manera que tomándolo conjuntamente con el hipérico, puede aumentar considerablemente el riesgo a las quemaduras solares.⁵³
 - ❖ Eplerenona
- Estimulantes del SNC: reducen los niveles plasmáticos
 - ❖ Metilfenidato
- Hipoglicemiantes orales: reducen los niveles plasmáticos
 - ❖ Gliclazina, Tolbutamida²⁸
- Hipolipemiantes: disminuye los niveles plasmáticos de las estatinas que se metabolizan por la misma vía que el hipérico.
 - ❖ Simvastatina, atorvastatina, Lovastatina, Rosuvastatina⁵⁴
- Hormonas tiroideas: reducen los niveles plasmáticos
 - ❖ Tiroxina
- Inhibidores de la bomba de protones: reducen los niveles plasmáticos
 - ❖ Lansoprazol, omeprazol
- Litio: reducen los niveles plasmáticos
- Esteroides: disminuyen sus niveles séricos.
 - ❖ Estradiol. Hidrocortisona progesterona, testosterona.
6,28,33,40,49,52

3.2 RECOMENDACIONES GENERALES

La agencia Española del Medicamento ha recomendado tanto a los pacientes en tratamiento con la Hierba de San Juan, como a los pacientes que pretenden iniciarlo, las siguientes pautas:

1. Los pacientes que estén tomando el hipérico de forma concomitante con otros fármacos, deben consultar a su médico antes de retirar la ingesta

de la hierba, ya que puede provocar un incremento de los niveles plasmáticos de esos medicamentos. Esto puede llegar a desencadenar una toxicidad.

2. Para los pacientes que contemplen la posibilidad de tomar el hipérico, no deben hacerlo los tratados con antirretrovirales para el VIH y a las mujeres que utilizan anticonceptivos orales. Los pacientes que estén en tratamiento con algún medicamento, debe consultar a su médico antes de utilizar productos con *Hypericum perforatum*.^{25,55}

4. CONCLUSIÓN

Para concluir, cuando vamos a hacer uso de una planta con fines terapéuticos, debemos informarnos bien acerca de su composición, mecanismo de acción, su eficacia clínica demostrada, la posología recomendada para cada presentación, sus posibles reacciones adversas y por último conocer las interacciones que pueda llegar a tener con otros fármacos que estemos ingiriendo.

Como hemos visto a lo largo de toda esta revisión bibliográfica, el *hypericum perforatum* es una de las hierbas que se ha descrito en números artículos como la que más interacciones farmacológicas existen, por lo tanto antes de ingerir algún tipo de planta medicinal es fundamental conocerla y consultar este hecho con el personal sanitario facultativo, ya que por el simple hecho de que se trate de una sustancia natural, no significa que sea inocua para nuestra salud.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Avello M, Cisternas I. Fitoterapia, sus orígenes, características y situación en Chile. Rev Med Chile. 2010; 138:1288-1293.
2. Organización Mundial de la Salud. Medicinal tradicional, Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica. Ginebra: OMS; 2009.
3. Cuyás Hernández. M. Trabajo fin de grado: Plantas medicinales en España. Uso, propiedades y precauciones en la actualidad. Eprints.ucm [Internet]. 2017 [acceso 10 Feb 2020];21. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/51614/1/MARIA%20CUYAS%20HERNANDEZ.pdf>

4. Barquero A. Plantas sanadoras: pasado, presente y futuro. *Química Viva* (Buenos Aires) 2007; 2(6):53-69.
5. Deustosalud [Internet]. Murcia: Carranza G; 2015 [Acceso 10 Feb 2020]. Disponible en: <https://www.deustosalud.com/blog/terapias-naturales/desde-sus-inicios-hasta-hoy-descubre-historia-fitoterapia>.
6. Asociación naturista de Buenos Aires [Internet]. Buenos Aires: Estéve C; 2011 [Acceso 28 Feb 2020]. Disponible en: <https://s3.amazonaws.com>
7. Alonso Osorio MJ. Plantas Medicinales: Del uso tradicional al criterio científico. *Fitoterapia.net* [Internet]. 2010 [acceso 18 Feb 2020];79. Disponible es: https://www.fitoterapia.net/php/descargar_publicacion.php?id=399&docr=n
8. Cortez Gallando V, Macedo Ceja JP, Hernández Arroyo M, Arteaga Aureoles G, Espinosa Garván D, Rodríguez Landa JF. Farmacognosia: breve historia de sus orígenes y su relación con las ciencias médicas. *Rev Biomed*. 2004. 15:123-136.
9. Rams Pla N. El uso de plantas medicinales. *Sanitat*. 2003. 15(8):31-34.
10. López Herranz GP. Interacción entre hierbas medicinales y agentes anestésicos. *Mediagraphic*. 2008. 69(2):108-112.
11. Parrillo S, García JP. Interacciones entre hierbas medicinales y medicamentos convencionales. *Tendencias en medicina*. 2008. 33:122-126.
12. Sociedad Española de Fitoterapia. ¿Qué es fitoterapia?. Barcelona: SEFIT; 2019.
13. Torres Camacho V, Castro Cañaviri AE. Fitoterapia. *Rev Act Clin Med*. 2014. 42:2185-2189.
14. Organización Mundial de la Salud. Medicamentos Esenciales y Productos de Salud Un recurso de la Organización Mundial de la Salud. Ginebra: OMS; 2014.
15. Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud. Perfil farmacéutico nacional. Bolivia: UNIMED; 2001.

16. Directiva Europea 2004/24/CE del parlamento Europeo y del Consejo. BOE nº 136 de 31 de Marzo de 2004.
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; 2005 [acceso 28 Feb 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/legislacion-espana-medicamentos-uso-humano/plantas-med>
18. Bandoni A. Evaluación farmacopea de la calidad de drogas vegetales y productos relacionados. Estado actual en las farmacopeas argentina y brasileña. *Dominguezia*. 2011; 27(2):35-56.
19. Cañigueral S. La Fitoterapia: ¿una terapéutica para el tercer milenio?. *Revista de fitoterapia*. 2002; 2(2):101-121.
20. Rodríguez N.F.A, Pérez J.A.F, Iglesias J.C.A, Gallego R.M, Veiga B.L, Coteló N.V. Actualidad de las plantas medicinales en terapéutica. *Acta Farmacéutica Portuguesa*. 2015. 4(1):42-52
21. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for proprietary medicinal products. London; EMEA; 2001
22. Hyla Cass. Hierbas medicinales. 1, Madrid; Nowtilus; 2009.
23. Portalfarma. Introducción a la fitoterapia. Madrid; Consejo general de colegios oficiales de Farmacéuticos. 2016.
24. INFITO. Investigación sobre los hábitos de consumo de plantas con fines terapéuticos en España. Madrid; INFITO. 2007.
25. Borrás Blasco J, Navarro Ruiz A, González Delgado M. Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum* sp). *Farmacia Hosp*. 2001. 25(6): 356-362.
26. Vidal Aceves NM, Lugo Jiménez E, Luna Sánchez M, Rivera Moreno AG. Evaluación del efecto antidepresivo de una infusión de *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) en ratas Wistar macho. *Rev Cad Cereb*. 2018. 2(1): 33-38.
27. Fitoterapia.net. Barcelona; Bernat Vanaclocha i Vanaclocha, Salvador Cañigueral Folcarà. 2007

28. Hernández Bedoya R, Candanoza Polo M. Interacciones medicamentosas mediadas por plantas y su importancia en Psiquiatría. Caso *Hypericum perforatum*. Portalesmedicos.com. 2012
29. Villar del Fresno AM, Carretero Accame ME. Hipérico. Revisión. Revista farmacia profesional. 2003; 17(5): 76-82
30. Tyler's & Francis Group. Tyler's Herbs of Choice: the therapeutic use of phytomedicinals. 3th ed. Nueva York: CRC Press; 2009
31. Vry. J, Maurel S, Schreiber R, de Beun R, Jentzsch KR. Comparison of hypericum extracts with imipramine and fluoxetine in animal models of depression and alcoholism. Pubmed.gov. 1999; 9(6): 8-461.
32. Butterweck V, Jürgenliemk G, Nahrstedt A, Winterhoff H. Flavonoids from *Hypericum perforatum* show antidepressant activity in the forced swimming test. Pubmed.gov. 2000; 66(1): 3-6.
33. Cantero París DC. Trabajo fin de grado: Evidencia de la utilidad clínica del hipérico. Cantabria; 2018
34. Gaster B, Holroyd J. St John's wort for depression: a systematic review. Pubmed.gov. 2000; 160(2): 6-152.
35. Szegedi A, col. BMJ. Similar efectividad entre hipérico y paroxetina en el tratamiento de la depresión severa. Evidencia.org. 2006; 9(3):330-503.
36. PinnacleGastroenterology. EBSCO CAM Review Board. 2014
37. ESCOP: European Scientific Cooperative on Phytotherapy.
38. Gómez-Escalonilla CN, Cubillo Serna A, Garzón de la Iglesia J, Marín Cañada J, Benito Ortiz L, Sevilla Machuca I. Revista SFMY. 2006; 8(1).
39. Puntofocal.gov. Administración nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica .2001.
40. CIMA [Internet] Madrid: Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2017 [citado 30 mar 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/79963/FT_79963.pdf

41. Moreale J, & González, T. Evaluación de las interacciones farmacológicas de las hierbas medicinales en Uruguay. *Biomedicina* 2011; 6(2):6-14.
42. Puchol Enguidanos SV, Martínez Solís I, Sanahuja Santafé A, Benrán Sanz V. Protocolo de actuación ante la demanda del antidepresivo fitoterápico hipérico. *PharmaceuticalCare*, 2010; 12(3): 126-131.
43. Ballet M, Lifschitz A, Virkel G, Lanusse C. Implicancias fisiofarmacológicas de la glicoproteína- P en animales domésticos. *Analecta veterinaria*. 2005; 25(2):36-47.
44. Tres JC. Interacción entre fármacos y plantas medicinales. *An Sist Sanit Navar*. 2006; 29(2):233-252.
45. *Fitoterapia.net*. Barcelona: Cañigüeral S; 2014
46. Valdés M, Garrido G. Tendencias en las investigaciones y publicaciones sobre las interacciones hierba-fármacos. *Redalyc*. 2008 ; 7(6):345-358.
47. Tuset Creus M, López Costés LF, Escobar Rodríguez I, Ribera Pascuet E, Peralda Fernández F. *Enferm Infecc Microbiol*. 2006; 24(2):19-28.
48. López Galera R, Gómez Domingo MR, Pou Clavé L, Ruiz Camps I, Ribera Pascuet E. *MonterdeJunyent*. Inhibidores de la proteasa del VIH: actualización y monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas en el tratamiento antirretroviral. *Farmacia hospitalaria*. 2001; 25(2): 55-66.
49. Broto PL, Montañá LG. Módulo 11: Interacciones farmacológicas de fármacos con acción sobre el sistema nervioso central: Ansiolíticos e hipnóticos, antidepresivos, antipsicóticos. [Internet] [citado 30 mar 2020]. Disponible en: http://formacion.sefh.es/curso_interacciones/modulo11/interacciones_modulo11.pdf
50. Serrano Ruiz A, Cabreba García L, Saldaña Valderas M, Ruíz Antorán B, Avendaño Soló C. Riesgos de las plantas medicinales en uso

- concomitante con medicamentos. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2003; 27(6):161-167.
51. Arce N, Morales JP, Li YY. Interacciones entre fármacos, fitofármacos y plantas medicinales. Ocho libros. Edit R Chateauneuf, M. Benavides. Plantas medicinales y medicina natural. Santiago, Chile. 2014. p.380
52. Caffaratti M, Briñón MC. Hipérico o Hierba de San Juan: Riesgo de interacciones medicamentosas. BOE. 2005.
53. Wkgynsurgery [Internet]. EBSCO CAM Review Board. 2014 [citado 2 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.wkgynsurgery.com/Health-Library/Default.aspx?chunkid=21562&lang=Spanish&db=hls>
54. Franco D, Henao Y, Monsalce M, Gutiérrez F, Hincapie J, Amariles P. Interacciones medicamentosas de agentes hipolipemiantes: aproximación para establecer y valorar su relevancia clínica. Revisión estructurada. Farm Hosp. 2013; 37(6):539-557.
55. AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid: AEMPS; 2000.