

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum* sp)

J. BORRÁS BLASCO, A. NAVARRO RUIZ¹, M. GONZÁLEZ DELGADO²

Licenciado en Farmacia, Doctor en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria. ¹Licenciado en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria. ²Licenciada en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Elche.

Resumen

El *Hypericum perforatum* es un compuesto de origen vegetal conocido popularmente como Hierba de San Juan. Durante décadas se ha utilizado en la medicina tradicional por vía externa como astringente, antiséptico y cicatrizante y por vía oral como tratamiento de las alteraciones del sueño y la depresión. El mecanismo de acción de esta planta no está totalmente aclarado, pero parece asociarse a la presencia de hipericina, una naftodiantrona, en la composición de la misma. En los ensayos clínicos realizados comparando la eficacia de la Hierba de San Juan como tratamiento de la depresión leve-moderada frente a placebo y antidepresivos estándares, los resultados son superiores frente al primero y similares frente al segundo. No obstante, el número de ensayos clínicos es todavía insuficiente para concluir definitivamente su grado de eficacia. Su administración es bien tolerada y las reacciones adversas más comunes son problemas de tipo gastrointestinal, fatiga, confusión y sedación. El uso de esta planta medicinal está totalmente contraindicado durante el embarazo debido a sus propiedades abortivas. Por otra parte, la actividad como inductores de enzimas hepáticas como el CYP1A2 y la glutation-S-transferasa de la hipericina y la pseudohipericina, así como la de los flavonoides incluidos en el *Hypericum perforatum*, puede inducir la actividad del CYP3A4 y la glicoproteína P, pudiendo interferir con aquellos fármacos que sigan las rutas metabólicas del sistema CYP1A2, CYP3A4, glutation-S-transferasa y glicoproteína P, disminuyendo las concentraciones sanguíneas de los mismos, por lo que es necesario vigilar estrechamente el uso de medicamentos concomitantes. La dosis diaria recomendada para adultos con depresión media a moderada es de 0,9 a 2,7 mg de hipericina al día, esto equivale a 300-900 mg de extracto de *Hypericum perforatum*.

Palabras clave: Hierba de San Juan. *Hypericum perforatum*. Depresión. Inductor enzimático. Interacciones farmacológicas.

Recibido: 12-03-2001
Aceptado: 15-08-2001

Correspondencia: Andrés Navarro Ruiz. Farmacéutico Adjunto. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Elche. Partida Huertos y Cami de L'Almazara, 11. Elche 03202. Email: anavarroru@airtel.net.

Summary

Hypericum perforatum is a vegetal compound commonly known as St. John's wort. For decades, it was used in traditional medicine as an astringent, antiseptic and pro-scarring agent externally, and as a treatment for sleep disturbances and depression when orally administered. This plant's mechanism of action is not absolutely clear, but it is seemingly associated with the presence of hypericin, a naphthodianthrone, in its composition. Clinical trials comparing St. John's wort effectiveness versus placebo and standard antidepressants in the treatment of mild-to-moderate depression have yielded superior results in the first case, and similar results in the second case. The number of clinical trials, however, is still scarce, and effectiveness extent cannot be definitively concluded. It is well tolerated when administered, and most common adverse reactions are gastrointestinal disturbances, fatigue, confusion and sedation. The use of this medicinal plant is absolutely contraindicated during pregnancy, because of its abortive properties. On the other hand, the activity of hypericin and pseudohypericin – and of flavonoids included in *Hypericum perforatum* – as inductors of liver enzymes such as CYP1A2 and glutation-S-transferase may stimulate CYP3A4 and glycoprotein P, and may thus interfere with drugs using the CYP1A2, CYP3A4, glutation-S-transferase and glycoprotein P metabolic routes. Blood concentrations of such drugs would be decreased, and it is thus necessary that concomitant drug use be closely monitored. The recommended daily dose for an adult with mild-to-moderate depression is 0.9 to 2.7 mg hypericin, which is equivalent to 300-900 mg of *Hypericum perforatum* extract.

Key words: St. John's wort. *Hypericum perforatum*. Depression. Enzymatic inductor. Drug interactions.

INTRODUCCIÓN

Las plantas medicinales que han venido utilizándose tradicionalmente, constituyen la base de la farmacología moderna y están protagonizando en la actualidad un extraordinario desarrollo. La preocupación de la sociedad

por su salud y por “lo natural” es cada vez mayor, lo que hace de la fitoterapia una alternativa terapéutica cada vez más utilizada. Pero en contra de la creencia popular que otorga a las plantas medicinales propiedades beneficiosas para la salud con garantías de inocuidad total, son cada vez más el número de alertas que surgen por problemas de diversa índole relacionados con la toma de plantas medicinales: efectos adversos, interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con otros medicamentos.

El posible riesgo existente con el empleo de plantas medicinales, puede estar relacionado con los siguientes aspectos:

—Escasez de legislación al respecto y poco rigor en el cumplimiento de la existente que conduce a una utilización indiscriminada de estos productos. La Ley 25/90 del Medicamento, sin posterior desarrollo, cita brevemente la consideración de medicamento de una planta medicinal, sólo cuando “...se presente con utilidad terapéutica, diagnóstica o preventiva...”. Permite, no obstante, la venta libre al público, sin tener consideración de medicamento, de “... las plantas tradicionalmente consideradas como medicinales y que se ofrezcan sin referencia a propiedades terapéuticas, diagnósticas o preventivas, quedando prohibida su venta ambulante...”.

—Comercialización de un gran número de productos con plantas medicinales sin control de calidad de su potencia, de su pureza y ausencia de datos de seguridad.

—Inexistencia de estándares de calidad del etiquetado de los productos con plantas medicinales.

El *Hypericum perforatum* es un compuesto de origen vegetal conocido popularmente como Hierba de San Juan o Hipérico. Se trata de una hierba de tallo erecto rígido, hojas opuestas, enteras y glandulosas. Sus flores son amarillas en panícula corimbiforme bastante densa y su fruto es de tipo capsular. Esta planta se ha utilizado en la medicina tradicional durante décadas como astringente, antiséptico y cicatrizante por vía externa y por vía oral como tratamiento de las alteraciones del sueño, la depresión y la ansiedad (1). En algunos países como Alemania, el empleo de esta planta medicinal como antidepresivo se halla muy extendido, con más de dos millones y medio de prescripciones por año (2). Popularmente la terapia con la Hierba de San Juan se ha considerado segura.

Por todo ello, ante la posible utilización de una planta medicinal con fines terapéuticos, diagnósticos o preventivos, es necesario un conocimiento profundo de su composición detallada, eficacia clínica demostrada, efectos adversos, contraindicaciones, dosis recomendada, e interacciones descritas. Éste es el objetivo del presente artículo en relación a la utilización en la terapia antidepresiva de la Hierba de San Juan. Para ello se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando la base de datos MEDLINE (National library of medicine, Bethesda) y en la librería de la Colaboración Cochrane. La búsqueda se realizó en marzo de 2001, el período de búsqueda comprendió desde 1980 hasta marzo de 2001, utilizando como palabras clave St. John's wort e *Hypericum perforatum*.

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de la Hierba de San Juan no está totalmente establecido (3). Los extractos de *Hypericum perforatum* contienen al menos diez constituyentes o grupos de componentes farmacológicamente activos que pueden contribuir a sus efectos antidepresivos y ansiolíticos. Entre éstos se incluyen las naftodiantronas (entre las que se encuentran la hipericina, pseudohipericinas, protohipericina, protopseudohipericina y ciclopseudohipericina cuyo contenido se halla estandarizado en la mayoría de las preparaciones de la Hierba de San Juan), flavonoides (quercetina, quercitrina, isoquercitrina, hipeosido, camferol, luteolina), xantonas y biflavonoides (4). Los flavonoides son principios activos que se encuentran como componentes de multitud de plantas medicinales, en cambio las hipericinas sólo se han aislado en un pequeño número de éstas. Los flavonoides presentes en estas plantas no se han asociado con un efecto antidepresivo de las mismas, por lo tanto parece que la actividad farmacológica de la Hierba de San Juan se va a encontrar en la acción terapéutica desarrollada por las naftodiantronas (4,5). En cuanto a su mecanismo de acción se sabe que la hipericina, los flavonoides y las xantonas presentes en el extracto de *Hypericum perforatum* son capaces de inhibir de forma débil la monoaminooxidasa tipos A y B *in vitro*, pero a concentraciones muy altas, por lo tanto no parece que este mecanismo sea el único implicado en su efecto terapéutico (6,7). En distintos estudios se ha demostrado que el extracto de la Hierba de San Juan puede inhibir selectivamente la recaptación de serotonina (8) así como reducir la expresión de las citoquinas, en especial la interleukina 6 (9). Por lo tanto parece que la eficacia clínica de la preparación de la Hierba de San Juan pudiera atribuirse a una combinación de varios mecanismos de acción, los cuales, en solitario, contribuirían muy poco al efecto total de la preparación. Recientemente Raffa y cols. (10) han demostrado que la hipericina puede actuar de forma significativa sobre los receptores no selectivos de tipo $5-HT_2$, este descubrimiento abre un nuevo campo de posibilidades para determinar cuál es el mecanismo de acción de esta planta.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia clínica de la Hierba de San Juan se ha estudiado en varios ensayos clínicos, donde se ha evaluado si los extractos de *Hypericum perforatum* son más eficaces que placebo y tan eficaces como los antidepresivos estándar en el tratamiento de los trastornos depresivos en adultos; así como, si tienen menos efectos secundarios que éstos.

Linde y cols., (11) realizaron un metaanálisis de 23 ensayos randomizados (15 comparando el *Hypericum perforatum* con placebo y 8 comparándolo con antidepresivos). En este trabajo el rango de pacientes incluidos en

los estudios fueron entre 30 y 162 pacientes, los cuales tenían unos valores en la escala de depresión de Hamilton comprendidos entre 12-30, considerados como pacientes con depresión leve. El resultado de este metaanálisis indica que los pacientes que recibieron dosis de entre 350-1.000 mg/día de *Hypericum perforatum* durante cuatro a ocho semanas, presentaron unos efectos más beneficiosos frente a los que recibieron placebo. Con una dosis de *Hypericum perforatum* de 500-900 mg/día administrada durante cuatro a seis semanas, se obtuvo una respuesta anti-depresiva similar a la obtenida con maprotilina 75 mg/día, imipramina 50-75 mg/día, amitriptilina 30 mg/día y desamipramina 100-150 mg/día. Este metaanálisis presenta una serie de limitaciones como son: la variabilidad de las dosis empleadas, la poca duración de los tratamientos, la falta de datos acerca de la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes incluidos en los ensayos, la heterogeneidad de la población analizada y por último que el análisis realizado no está basado en la intención de tratar.

La colaboración Cochrane ha elaborado recientemente un metaanálisis en donde incluyó los ensayos clínicos realizados con la Hierba de San Juan hasta julio de 1998. Se seleccionaron 27 ensayos clínicos que incluyeron 2.291 pacientes con los diagnósticos de depresión neurótica o depresión leve a moderada según la escala de Hamilton, de los cuales 17 ensayos fueron controlados con placebo. Los resultados de este trabajo indican que el *Hypericum perforatum*, en las formas de administración, estudiadas presenta una eficacia superior a placebo, con tasas de respuesta del 56% frente al 25%. Las restantes variables de evaluación como son la respuesta en pacientes con depresión mayor y el análisis de las escalas de depresión indican que las formulaciones de la Hierba de San Juan fueron en la mayoría de los casos más eficaces que el placebo. De los ensayos seleccionados, 5 fueron comparaciones con antidepresivos estándar. En estos ensayos el número de pacientes seleccionado fue pequeño, la población heterogénea y en varios ensayos la posología del antidepresivo fue baja. Por todo ello los autores del trabajo afirman que no existe evidencia suficiente para determinar si las preparaciones de la Hierba de San Juan tienen una eficacia similar a los antidepresivos estándar. También se evaluaron los aspectos relacionados con la seguridad del *Hypericum perforatum* analizando el número de retiradas debidas a efectos adversos de cualquier tipo y el porcentaje de pacientes que lo comunicaron, observándose que los preparados de esta planta medicinal no presentan un mayor número de retiradas que los obtenidos con placebo o con otros fármacos antidepresivos (12).

Gaster y Holroy (13) realizaron una revisión sistemática donde seleccionaron, empleando una escala definida de calidad, los ensayos clínicos randomizados, controlados, doble ciego en los que se evaluó la eficacia, seguridad y disponibilidad de la Hierba de San Juan como tratamiento de la depresión. Se seleccionaron ocho ensayos, los cuales presentaban la suficiente calidad metodológica

como para conocer si el empleo de *Hypericum perforatum* es más efectivo que el placebo en el tratamiento de la depresión media o moderada. La eficacia de la Hierba de San Juan frente a los resultados obtenidos con placebo fue de un 23% al 55% superior, mientras que al compararla con la acción terapéutica de los antidepresivos tricíclicos los resultados muestran una eficacia mayor de éstos frente al *Hypericum perforatum* con un rango del 6% al 18% (13).

En resumen el *Hypericum perforatum* ha demostrado claramente una eficacia superior a placebo en la depresión, pero la evidencia disponible hasta el momento no permite dilucidar con certeza si su eficacia frente a los antidepresivos estándar es similar o inferior.

EFECTOS ADVERSOS

En general la administración del *Hypericum perforatum* no presenta excesivas complicaciones y puede considerarse como bien tolerada. La incidencia de efectos adversos acaecidos en los distintos ensayos clínicos realizados es similar a la obtenida con placebo. Las reacciones adversas más comunes son problemas de tipo gastrointestinal, fatiga, confusión y sedación (14). La administración de *Hypericum perforatum* puede inducir a la aparición de problemas de fotosensibilidad, debido a la presencia de hipericina en el extracto de la planta (15), por lo tanto se debe ser cauto a la hora de exponerse a los rayos solares, ya que existen estudios en los que se indica que esta planta es capaz de producir fotodermatitis en animales (16), de ahí que el uso concomitante de la Hierba de San Juan con fármacos fotosensibilizantes como por ejemplo la tetraciclina o el piroxicam no está recomendado. También se han descrito aparición de síndromes de tipo serotoninérgicos (dolor de cabeza, agitación, fatiga), cuando se han administrado conjuntamente la Hierba de San Juan y compuestos inhibidores de la monoaminoxidasa como la fenelzina o aminas betasimpaticomiméticas (pseudoefedrina). Síntomas similares a éstos se han descrito cuando se ha empleado el *Hypericum perforatum* junto a antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina y paroxetina) (17).

CONTRAINDICACIONES

El uso de esta planta medicinal está totalmente contraindicado durante el embarazo debido a sus propiedades abortivas. Sobre la influencia de la Hierba de San Juan la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinaria pesada, ésta no ha sido demostrada (17).

De acuerdo con, la circular 6/2000 de la Agencia Española del Medicamento, la adición de *Hypericum perforatum* a pacientes en tratamiento con medicamentos antirretrovirales o con anticonceptivos orales está con-

traindicada. Las principales interacciones de la Hierba de San Juan se relacionan en el apartado 7 del trabajo.

DOSIFICACIÓN

En la tabla I se muestran los productos comercializados en España que incluyen en su composición al *Hypericum perforatum*. La dosis diaria recomendada para adultos con depresión leve a moderada es de 0,9 a 2,7 mg de hipericina al día, esto equivale a 300-900 mg de extracto de *Hypericum perforatum* (11). Habitualmente se administra una dosis de entre 600-900 mg/día dividida en tres tomas diarias, junto a las comidas (11,18). Dosis mayores (1.800 mg/día) se han empleado en pacientes con depresión severa (19). En niños de 6 o más años la dosis recomendada es de 0,5 mg de hipericina diarios (150-200 mg del extracto de *Hypericum perforatum* (20). En pacientes con mala adherencia al tratamiento se puede administrar la Hierba de San Juan en una dosis única junto a alimento, ya que la vida media de la hipericina y pseudohiperici-

na es de 24 a 26,5 y de 16 a 36 horas respectivamente (21). Caso de tomar la Hierba de San Juan en forma de infusión, entre 1 o 2 cucharadas (2-4g) de la planta deben hervirse en 240 ml de agua durante diez minutos y consumirse en una sola dosis diaria (16).

INTERACCIONES

La hipericina y la pseudohipericina son dos componentes de la Hierba de San Juan cuya actividad como inductores de enzimas hepáticas como el CYP1A2 y la glutathione-S-transferasa ha sido demostrada en estudios in vitro (22), por lo tanto su administración junto a fármacos metabolizados por estas vías enzimáticas como son la teofilina, R-warfarina, la olanzapina, clomipramina e imipramina, puede ocasionar una disminución de sus niveles sanguíneos con la consiguiente disminución de su efecto terapéutico. Además la administración crónica de los flavonoides incluidos en el *Hypericum perforatum* puede inducir la actividad del CYP3A4 y la glicoproteína P (23-25), por lo que su administración junto a fármacos que utilizan esta vía, como son la ciclosporina, digoxina e indinavir., puede traducirse generalmente en una disminución de su efecto terapéutico. Ambos efectos inductivos hacen que sea necesario estudiar y valorar qué fármacos son susceptibles de ser administrados junto a la Hierba de San Juan. En el caso de ser necesaria la administración conjunta de fármacos se debe comprobar si se produce una disminución de su actividad. En la tabla II se resumen las principales interacciones de relevancia clínica del *Hypericum perforatum* con otros fármacos.

Tabla I. Productos que incluyen en su composición al *Hypericum perforatum*

Productos	Dosis forma farmacéutica
Abate Kamon N-12 (PM)	140 g
Arkocapsulas hiperico	185mg 50 cápsulas
Grageas herbales kneipp hierba de San Juan	60 grageas
Herbofler corazoncillo	50 g
Herbogonia	50, 80, 100, 120 y 150 g
Herbolotus	80 g trociscos
Hiperico aquilea	300mg 30 y 60 comprimidos
Hiperico el naturalista	60 g trociscos
Hiperico zea mais	40 g
Hypericum natysal	60 y 120 cápsulas
Kajel 300mg	30 y 60 comprimidos
Limosela contra el stress	10 sobres filtro
Limosela contra el stress	25 g trociscos
Minidrox 300mg	30 y 60 comprimidos
Natusor somnisedan	80 g trociscos
Purificador hepático renal míguez	125ml
Relafit hipericon	60 caps 300 mg
Roha-Med tranquilizante inductor del sueño	20 sobres/ filtro
Roha-Med tranquilizante inductor del sueño	80 g trociscos
Quetzal 300 mg	30 y 60 comprimidos
Roha-Med trastornos circulatorios menores	20 sobres/ filtro
Roha-Med trastornos circulatorios menores	80 g trociscos
Tolecen 300mg	30 y 60 comprimidos

Interacción con fármacos para el tratamiento de la depresión

La administración de la Hierba de San Juan junto a fármacos antidepresivos (amitriptilina, citalopram, clopramina, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona, venlafaxina) puede producir un síndrome serotoninérgico que se caracteriza por un cuadro de dolor de cabeza, fatiga, diarrea, debilidad muscular o incluso una agudización de los síntomas depresivos (26-28), por lo tanto se debería tomar precauciones cuando se combina con medicamentos para el tratamiento de la depresión.

Digoxina

En el estudio realizado por Johnne y cols. (29) comprobaron que el extracto de la Hierba de San Juan es capaz de disminuir el valor del AUC y la concentración valle de digoxina, siendo una interacción tiempo dependiente y cuyo mecanismo de acción podría ser la inducción de la glicoproteína P. Por ello ante la posibilidad de una dismi-

Tabla II. Principales interacciones clínicamente significativas descritas de la Hierba de San Juan

Fármaco	Interacción	Implicación Clínica	Recomendaciones
Antidepresivos	Cuadro de dolor de cabeza, fatiga, diarrea, debilidad muscular o incluso una agudización de los síntomas depresivos	Aparición de síndrome serotoninérgico	Realizar control y seguimiento del paciente
Digoxina	Disminución del valor de AUC y de su concentración valle	Riesgo de arritmias	Control de niveles plasmáticos de digoxina
Teofilina	Disminución de su concentración plasmática	Falta de efectividad terapéutica	Control de niveles plasmáticos de teofilina
Fármacos antirretrovirales	Reducción en su efectividad terapéutica por inducción de su metabolismo	Disminución efecto antiviral	Evitar uso conjunto
Ciclosporina	Disminución de sus niveles sanguíneos	Posible rechazo trasplante renal	Evitar uso conjunto
Warfarina	Disminución del valor de INR	Falta de efecto anticoagulante	Control y seguimiento de los valores de INR
Anticonceptivos orales	Aparición de sangrados de abstinencia	Disminución de eficacia anticonceptiva	Evitar uso conjunto

nución de los niveles séricos de digoxina, debe monitorizarse de forma periódica, para detectar una posible falta de acción terapéutica.

Teofilina

Se ha demostrado la capacidad del *Hypericum perforatum* como inductor del metabolismo de aquellos fármacos que son sustratos del complejo enzimático CYP1A2 (22). Esta interacción se puede traducir en una disminución de sus niveles séricos y de su efecto antiasmático, pudiendo volverse a manifestar los síntomas relacionados con esta enfermedad crónica, por lo que se debe evitar su uso conjunto.

Fármacos antirretrovirales

El uso conjunto de fármacos antirretrovirales (abacavir, delavirdina, efavirenz, nevirapina, didanosida, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina, amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) y el *Hypericum perforatum* puede afectar a su actividad antiviral por la acción inductora de la planta medicinal. Piscitelli y cols., (30) han descrito una reducción del 57% en el AUC del indinavir, debido al efecto inductor de la Hierba de San Juan sobre el complejo enzimático CYP3A4 y la glicoproteína P. Se desconoce si la interacción observada con indinavir afecta a los demás antirretrovirales. No obstante, teniendo en cuenta las vías de metabolización, existe un riesgo potencial de interacción, especialmente con los inhibidores de la proteasa e inhibidores de la transcriptasa no nucleosídicos, con la consiguiente dismi-

nución del efecto terapéutico. En este caso, podemos proponer la recomendación del tipo “evitar uso conjunto”.

Ciclosporina

Existen varios casos descritos de interacción de la ciclosporina y la Hierba de San Juan; Barone y cols. (31), han descrito un caso de interacción entre ambos en una paciente transplantada renal con niveles de ciclosporina estables, que se automedicó con *Hypericum perforatum*. La concentración de ciclosporina disminuyó a las ocho semanas de iniciado el tratamiento con la Hierba de San Juan. Se suspendió la administración de *Hypericum perforatum* y los niveles de ciclosporina volvieron a ser terapéuticos.

En este sentido Ruschitzka y cols., (32) describieron una falta de actividad terapéutica de la ciclosporina por una disminución de sus niveles sanguíneos en dos pacientes transplantados de corazón que recibían *Hypericum perforatum*.

Mai y cols., (33) presentaron un nuevo caso de inducción del metabolismo de la ciclosporina por parte de la Hierba de San Juan en un paciente con trasplante hepático, con la consecuente disminución de los niveles del inmunosupresor y aumento del riesgo de rechazo hepático.

En este sentido, en el caso descrito por Karliova y cols. (34) la acción inductora sobre el metabolismo de la ciclosporina, se tradujo en un descenso marcado de sus niveles sanguíneos que produjo el rechazo del trasplante hepático efectuado sobre un paciente.

En todos estos casos la interrupción del tratamiento con la Hierba de San Juan, hizo que los niveles en sangre de ciclosporina volvieran a sus valores normales. Este

hecho confirma el efecto inductor sobre el metabolismo de la ciclosporina.

Estos autores atribuyen esta reducción de niveles de ciclosporina a un efecto inductor de la Hierba de San Juan sobre el complejo enzimático CYP3A4 y glicoproteína P cuyo resultado es una disminución de la biodisponibilidad o un aumento de su aclaramiento, que puede conllevar problemas de rechazo de los órganos transplantados.

Warfarina

Se han descrito caso de interacción de la Hierba de San Juan sobre la actividad anticoaguladora de la warfarina. Produciendo en todos los casos una disminución del índice internacional de control de la anticoagulación (INR), una posible causa de esta reducción del valor de INR podría ser un efecto inductor del *Hypericum perforatum* sobre la vía metabólica del CYP2C9 (35,36). Por lo tanto, cuando ambos fármacos se administren de forma concomitante, se debe ajustar la dosis de warfarina en función del INR.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de *Hypericum perforatum* junto a anticonceptivos orales, como por ejemplo etinilestradiol+desogestrel, ha ocasionado la aparición de cuadros de sangrados de abstinencia, pero sin dar lugar a la aparición de embarazos inesperados (35,36). En este caso, podemos proponer la recomendación del tipo "evitar uso conjunto".

Carbamacepina

Recientemente se ha realizado un estudio para comprobar el efecto de la Hierba de San Juan sobre los niveles plasmáticos de la carbamacepina y la 10-11 epóxido-carbamacepina cuando se administraba conjuntamente. Los resultados de este trabajo indican que el *Hypericum perforatum* no presenta un efecto inductor sobre el metabolismo de la carbamacepina (37). Con el resto de antiepilépticos con metabolismo hepático como fenobarbital, fenitoína y valproico, no existen en la actualidad datos acerca de la posible interacción con *Hypericum perforatum*. En el caso de uso concomitante se debe realizar un control de los niveles plasmáticos de los antiepilépticos.

La Agencia Española del Medicamento ha emitido la siguiente nota informativa en la que efectúa algunas recomendaciones para pacientes en tratamiento con la Hierba de San Juan o que pretendan iniciarlo (38):

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

Los pacientes que estén ya tomando de forma concomitante productos con *Hypericum perforatum* y medicamentos, no deben dejar de tomar el *Hypericum perforatum* sin antes consultar a su médico: la retirada del *Hypericum perforatum* podría provocar un incremento de los niveles plasmáticos de estos medicamentos. En algunos casos ello podría desencadenar la consiguiente toxicidad (especialmente en el caso de medicamentos con estrecho margen terapéutico como ciclosporina, digoxina, teofilina y warfarina, para los cuales ya se dispone de datos).

2. Recomendaciones para los pacientes tratados con medicamentos y que no estén tomando *Hypericum perforatum*. Los tratados con medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de su infección por VIH no deben tomar *Hypericum perforatum* ya que ello podría ocasionar una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencias. Se aconseja a las mujeres que utilizan anticonceptivos orales que no tomen *Hypericum perforatum*, ya que ello podría ocasionar una pérdida del efecto anticonceptivo. Los pacientes que estén en tratamiento con algún medicamento, deben consultar con su médico o farmacéutico antes de comenzar a utilizar productos con *Hypericum perforatum*.

En definitiva, la Hierba de San Juan parece ser una alternativa terapéutica eficaz y bien tolerada en el tratamiento de la depresión leve o moderada, al estar exenta de las reacciones adversas de tipo cardíaco (taquicardia, hipotensión postural) y de tipo anticolinérgico (sequedad de boca y estreñimiento) asociadas al empleo de los anti-depresivos tricíclicos o inhibidores de la monoamino oxidasa (14). Podría ser una buena alternativa para el tratamiento de la depresión, sobre todo entre la población de ancianos (39), aunque es necesaria la realización de nuevos estudios, mejor diseñados que confirmen su eficacia clínica la seguridad de la Hierba de San Juan, así como la titulación de la dosis terapéutica necesaria. Pese a sus posibles ventajas, es necesario contemplar que el empleo de la Hierba de San Juan puede disminuir la efectividad terapéutica de aquellos fármacos que emplean los sistemas metabólicos enzimáticos CYP1A2, CYP3A4 y glicoproteína P, ya que esta planta medicinal ejerce un marcado efecto inductor sobre estos complejos.

Bibliografía

1. Pepping J. St. John's wort: *Hypericum perforatum*. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 329-30.
2. Lohse MJ, Muller-Oerlinghausen B. *Psychopharmaka*. In: Schawbe U, Pfrath D. eds. *Arzeiverordnungreporf`94*. Stuttgart. Germany: Gustav Fischer. 1994; 354-70.
3. Bennett D, Phun L, Polk J, Voglino S, Zlotnik V, Raffa R. Neuro pharmacology of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). *Ann Pharmacother*. 1998; 32: 1201-8.
4. Wagner H, Bladt S. Pharmaceutical quality of *Hypericum perforatum* extracts. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1994; 7 Suppl 1: S65-8.
5. Piperopoulos G, Lotz R, Wixforth A, et al. Determination of naphthodianthrones in plant extracts from *Hypericum perforatum* by liquidchromatography-electrospray mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1997; 695: 309-16.
6. Thiede HM, Walper A. Inhibition of MAO and COMT by *Hypericum perforatum* extracts and hypericin. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1994; 7 Suppl 1: S54-6.
7. Perovic S, Muller WE. Pharmacological profile of *Hypericum perforatum* extract. Effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 1145-8.
8. Muller WE, Rossol R. Effects of *Hypericum perforatum* extract on the expression of serotonin receptors. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1994; 7 Suppl 1: S63-4.
9. Thiele B, Brink I, Ploch M. Modulation of cytokine expression by *Hypericum perforatum* extract. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1994; 7 Suppl 1: S60-2.
10. Raffa RB. Screen of receptor and uptake-site activity of hypericin component of St. John's wort revealssigma receptor binding. *Life Sci*. 1998; 62: 265-70.
11. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St John's wort for depression--an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 1996; 313: 253-8.
12. Linde K, Mulrow CD. St John's wort for depression. *Cochrane Database. Syst. Rev.* 2000; 2.: Cd000448, vol. 2: Cd0004482000.
13. Gaster B, Holroyd J. St John's wort for depression: a systematic review. *Arch Intern Med* 2000; 160: 152-6.
14. Ernst E, Rand JI, Barnes J, Stevinson C. Adverse effects profile of the herbal antidepressant St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Eur J Clin Pharmacol*. 1998; 54: 589-94.
15. McGuffin M, Hobbs C, Goldbreg A. eds. *Botanical Safety Handbook*. New York. NY: CRC Press Inc; 1997; 62-63.
16. Tyler VE. *Herbs of choice: the therapeutic use of phytomedicinals*. New York: Haworth; 1994.
17. Miller AL. St. John's Wort (*Hypericum perforatum*): clinical effects on depression and other conditions. *Altern Med Rev* 1998; 3: 18-26.
18. ABDA-Datenbank: St John's wort herbal monograph. Wuv, Eschborn and Micromedex, Inc. Accessed 1998 Oct 27.
19. Vorbach EU, Arnoldt KH, Hubner WD. Efficacy and tolerability of St. John's wort extract LI 160 versus imipramine in patients with severe depressive episodes according to ICD-10. *Pharmacopsychiatry*. 1997; 30 Suppl 2: 81-5.
20. Fachinformation: Remotiv®, St John's wort extract. Bayer AG, Pharma Deutschland, Leverkusen. Accessed 1998 Oct 27.
21. American herbal pharmacopeia. St John's wort: *Hypericum perforatum*. *Helbagram*. 1989; 18/19: 24-33.
22. Nebel A, Schneider BJ, Baker R, Kroll D. Potential metabolic interaction between St. John's wort and theophylline. *Ann Pharmacother*. 1999; 33:502.
23. Canivenc-Lavie MC, Vernevaut MF, Totis M, Siess MH, Magdalou J, Suschetet M. Comparative effects of flavonoids and model inducers on drug-metabolizing enzymes in rat liver. *Toxicology*. 1996; 11: 419-27.
24. Soldner A, Christians U, Susanto M, Wacher VJ, Silverman JA, Benet LZ. Grapefruit juice activates P-glycoprotein-mediated drug transport. *Pharm Res*. 1999; 16: 478-85.
25. Roby CA, Anderson GD, Kantor E, Dryer DA, Burstein AH. St John'sWort: effect on CYP3A4 activity. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 451-7.
26. DeMott K. St John's wort tied to serotonin syndrome. *Clin Psychiatry* 1998; 26: 28.
27. Gordon JB. SSRIs and St John's wort: possible toxicity? *Am Fam Physician* 1998; 57: 950-1.
28. Mason BJ, Blackburn KH. Possible serotonin syndrome associated with tramadol and sertraline coadministration. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 175-7.
29. Johne A, Brockmoller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther*. 1999; 66: 338-45.
30. Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D, Alfaro RM, Falloon J. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet*. 2000; 355: 547-8.
31. Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, Lightfoot ML, Abul-Ezz SR. Drug interaction between St. John's wort and cyclosporine. *Ann Pharmacother*. 2000; 34: 1013-6.
32. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TF, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet*. 2000; 355: 548-9.
33. Mai I, Kruger H, Budde K, Johne A, Brockmoller J, Neumayer HH, et al. Hazardous pharmacokinetic interaction of Saint John's wort (*Hypericum perforatum*) with the immunosuppressant cyclosporin. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2000; 38: 500-2.
34. Karlova M, Treichel U, Malago M, Frilling A, Gerken G, Broelsch CE. Interaction of *Hypericum perforatum* (St John's wort) with cyclosporin A metabolism in a patient after liver transplantation. *J Hepatol* 2000; 33: 853-5.
35. Ernst E. Second thoughts about safety of St John's wort. *Lancet*. 1999; 354: 2014-6.
36. Yue QY, Bergquist C, Gerden B. Safety of St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Lancet*. 2000; 355: 576-7.
37. 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; 68: 605-12.
38. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre el riesgo de interacciones medicamentosas con *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan).
39. Vorbach EU, Arnoldt KH, Wolpert E. St John's Wort: a potential therapy for elderly depressed patients? *Drugs Aging* 2000; 16: 189-97.