

Hypericum Perforatum en el
tratamiento de la depresión

Juan Medrano

Hospital Psiquiátrico de Alava, Vitoria

José Juan Uriarte

Hospital Psiquiátrico de Zamudio, Zamudio, Bizkaia

Pablo Malo

CSM Bombero Etxaniz, Bilbao

Osakidetza – Servicio Vasco de Salud

La Medicina (y la Psiquiatría) oficial, coexiste con prácticas *alternativas*, de diferentes orientaciones, cuya trascendencia social y sanitaria es inmensa, a juzgar por sus *cuotas de mercado*. En los países en que se ha analizado el fenómeno, se ha detectado además un crecimiento notable de este *sector*. En los EEUU, por ejemplo, Eisenberg realizó dos estudios a escala nacional, publicados en 1993 (1) y 1998 (2), en los se destaca que entre 1990 y 1997 el porcentaje de usuarios de tratamientos alternativos había aumentado del 33.8% al 42.1%; el mayor crecimiento se daba, entre otros campos, en el de la fitoterapia. La probabilidad de que un usuario visitara a un terapeuta *alternativo* aumentó en este periodo del 36.3 % al 46.3%, con un incremento de las visitas a estos terapeutas cifrado en un 47.3%, hasta llegar a 629 millones de consultas, una cantidad superior a todas las visitas a médicos de atención primaria en los EEUU. Cerca del 20 % de los pacientes que tomaban tratamientos *convencionales* seguían al mismo tiempo tratamientos *alternativos*. Desde un punto de vista económico, el gasto en este *sector* se incrementó en un 45.2 % en ocho años, y el pago realizado directamente por los usuarios (27 mil millones de dólares) fue similar al correspondiente a todos los servicios sanitarios (hospitalarios y comunitarios). En otros países anglosajones, como Australia, se han encontrado datos similares (3).

La relevancia de las prácticas *alternativas*, o *no convencionales*, como se les conoce también en un lenguaje más *políticamente correcto*, ha permitido que revistas médicas de reconocido prestigio e indudable adscripción a las prácticas más *convencionales* hayan dedicado atención a este campo. Así, en el último trimestre de 1998, los *Archives of Family Medicine* (4), los *Archives of Internal Medicine* (5) y los *Archives of General Psychiatry* (6) han publicado revisiones sobre algunos de los tratamientos herbales más populares en estos momentos.

Un área tan borrosamente definida como la de la terapéutica psiquiátrica ha sido siempre un terreno abonado para el florecimiento de tratamientos *no convencionales*. Y sigue siendo así, a pesar de la aparente oficialización en las últimas décadas de tratamientos biológicos de eficacia contrastada. De hecho, los trastornos de ansiedad, el insomnio y la depresión figuran entre los principales problemas por los que se consulta con terapeutas alternativos.

En los últimos años ha emergido con características llamativas un producto peculiar, el Hipérico (HiPe) o la Hierba de San Juan (*Hypericum Perforatum*) al que se está dedicando una creciente atención. Se trata de una planta perenne que pertenece a la familia de las Gutíferas. En su conjunto, el género *hypericum*, al que algunos clasifican como una familia diferente (*hipericácea*) agrupa a unas 400 especies. El HiPe es una de las plantas más comunes en el planeta; en el País Vasco, por ejemplo, donde se la conoce por el nombre en euskera de likurusna, es muy abundante y crece en los bordes de caminos y linderos soleados. Sin embargo, en Australia y en ciertas regiones de los EEUU, de explotación ganadera masiva, es considerada una plaga por su efecto sobre el ganado (ver más adelante). Por este motivo, en los estados de la costa del Pacífico los ganaderos la han eliminado prácticamente, hasta el punto de que actualmente sólo existe en un 1% de su población original (4).

El nombre de *Hierba de San Juan* se debe, probablemente, a que florece alrededor del 24 de junio y presenta un color rojizo que se ha relacionado con la sangre del Bautista. El nombre *Hypericum* parece provenir del griego *hyper eikon* (vencer a las apariciones), derivado de la idea ancestral de que esta planta mantenía al margen a los espíritus malignos (4).

El uso medicinal del HiPe se remonta a la Antigüedad. Galeno la recomendaba como antiinflamatorio y vulnerario, indicaciones para las que en la actualidad hay evidencia de eficacia. También Paracelso exaltó las virtudes de la planta en este tipo de utilizaciones, y hay referencias a su empleo como abortivo, derivado de un intenso efecto uterotónico. La planta se ha utilizado en forma de aceite para su uso externo, y de té para indicaciones no tóxicas.

Su empleo como antidepresivo data de hace siglos. Independientemente de a qué condición se pudiera aludir con este término, hay referencias desde antiguo a su uso en la "*melancolía*". El *Hypericum Perforatum*, del que se ha demostrado también un efecto antirretroviral *in vitro* (7), ha sido la única planta del género *Hypericum* recomendada para la depresión, aunque extractos de otras especies han dado muestras de un posible efecto antidepresivo en modelos animales (8).

En los últimos años se ha producido un curioso fenómeno de reconocimiento del HiPe y de su efecto timoléptico. El país pionero en este campo ha sido Alemania, lo que podría guardar relación con las especiales regulaciones que existen en este país para los tratamientos fitoterápicos, cuya autorización requiere la edición de una monografía sancionadora de la eficacia y seguridad del producto. La dedicada al HiPe, publicada en 1984, identificaba a la *hipericina*, uno de los componentes del extracto de la planta, como el integrante activo, con una acción IMAO, y permitía el uso de la planta en dosis de 2 a 4 mg diarios (con un contenido de 0,2 a 1 mg/d de *hipericina*) en trastornos psicogénicos, estados depresivos, ansiedad y excitación nerviosa (9).

Desde la introducción del HiPe en el mercado *oficial* se ha producido un auténtico boom comercial y científico. En Alemania, en 1993 se recetaron 2.7 millones de envases (10), y en 1994 se consumieron 66 millones de dosis diarias, con un coste de 61 millones de marcos (11). Actualmente, los extractos de HiPe, en sus diferentes presentaciones y nombres comerciales, representan el 25% de las ventas de antidepresivos, y la marca con más ventas (Jarsid 300) es también la líder del mercado de antidepresivos en su conjunto, con un volumen de recetas que cuadruplica el de la fluoxetina (12). En los EEUU se está disparando su consumo, en gran parte debido a que personas que se resistían a tomar compuestos sintéticos aceptan tomarlo sin problemas, y es posible adquirirlo en varias direcciones de internet, en todas las cuales se destaca que su precio es muy inferior al de los antidepresivos convencionales.

El compuesto se recomienda en depresiones leves a moderadas. Resulta significativo que los tratamientos con HiPe tienen un periodo de latencia similar al de los antidepresivos clásicos, y que en estudios polisomnográficos se ha podido apreciar que también como los antidepresivos convencionales, retrasan la aparición del sueño REM (13).

Se ha producido asimismo una explosión de estudios farmacodinámicos y ensayos clínicos orientados a evaluar su efectividad y tolerancia frente a placebo y a otros antidepresivos, así como exigentes metaanálisis. La mayor parte de los trabajos se han publicado en revistas alemanas, o en revistas internacionales por autores de origen alemán, pero ha habido dos hitos editoriales clave que han conferido respetabilidad al producto. En 1994, el *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* le dedicó un suplemento, y en 1996 el *British Medical Journal* publicó un metaanálisis (14) y un comentario editorial (9) en términos favorables al HiPe. La aparición de un producto fitoterápico en este tipo de publicaciones es un fenómeno inusual, lo que tal vez pueda explicar el serio error del BMJ al ilustrar el comentario editorial citado con una imagen de una planta de otra especie de *Hypericum* (15). En los próximos años es de esperar que aumente la producción editorial sobre el HiPe, toda vez que en los EEUU dio comienzo en 1998 un estudio multicéntrico, de tres años de duración, frente a placebo y fluoxetina. Este ensayo está presupuestado en 4,3 millones de dólares, aportados por instancias oficiales (el *Office of Complementary and Alternative Medicine* del *National Institute of Health* y el *National Institute of Mental Health*) (16).

Todo análisis de la efectividad, seguridad y farmacodinamia del HiPe tropieza con varios problemas. En primer lugar, lo habitual es que el medicamento comercializado sea un extracto de la planta (su forma más habitual se denomina LI 160), en el cual es posible encontrar múltiples sustancias, muchas de las cuales pueden actuar sobre el SNC; la Tabla 1, modificada de Mahrstedt y Butterweck (17) recoge los productos más importantes que se encuentran en la planta. Por este motivo, es muy difícil discernir cuál o cuáles son los principios activos. Clásicamente se ha señalado como supuesto integrante activo al grupo de las hipericinas (integrado fundamentalmente por la *hipericina* y la *pseudohypericina*); sin embargo últimamente se está volviendo la atención hacia la *hiperforina*, más abundante en la planta y los extractos.

Por otra parte, no está suficientemente determinada cuál es la dosis ideal del producto. Por lo general se suele recomendar ingerir tres cápsulas diarias de 300 mgr de extracto, estandarizadas a 0,9 mg de hipericina, y sin ninguna referencia a qué otros productos, y en qué cantidad, existen en la cápsula. Ahora bien, la concentración declarada de hipericina en las diversas marcas es muy variable, como se ha puesto de relieve en los EEUU (18), e incluso un estudio realizado hace escasos meses sobre 13 marcas diferentes de HiPe pudo comprobar que la concentración real de esta sustancia quedaba por lo general por debajo de lo indicado en los prospectos; en una marca apenas rebasaba el 50% de la concentración referida y en otras dos no alcanzaba el 25% (19). No es extraño, por ello, que en las instrucciones de uno de los HiPe comercializados en España en forma de cápsulas de 185 mg con 0,5 mg de hipericina y una posología recomendada de una a dos cápsulas diarias (0,5 a 1 mg de hipericina al día) no se aluda a la depresión, limitándose su uso a "estados de decaimiento que cursan con pérdida de interés, cansancio y alteraciones del sueño". La concentración de hiperforina en las cápsulas es muy superior, y se acerca a los 15 mg.

La dificultad es aún mayor en las tisanas preparadas a partir de la flor natural, ya que la solubilidad de los diferentes compuestos es muy variada. En particular, la de las hipericinas es muy escasa, salvo a temperaturas altas. Por otra parte, la concentración de los posibles productos activos, hipericinas e hiperforina, varía en las diferentes zonas de la planta. Así pues, en preparados *naturales* puede resultar especialmente imprevisible la fracción activa que se absorbe.

Los primeros estudios farmacocinéticos se centraron en las hipericinas. Estas sustancias se absorben por vía oral en forma dosis-dependiente. El volumen de distribución es amplio, y con una vida media plasmática de 24 horas. Se alcanza el steady-state en 4 días, y algunos órganos (piel, cerebro, tubo digestivo, tumores) mantienen concentraciones altas del producto días después de la suspensión de la ingesta (20). Recientemente se ha publicado un estudio farmacocinético centrado en la hiperforina, tras la ingesta de cápsulas de 300 mg de extracto (14,8 mg de hiperforina). Los niveles plasmáticos máximos se alcanzaron a las 3,5 horas de la ingesta, con una vida media de 9 horas. Con la dosis diaria habitualmente recomendada (900 mg de extracto) se alcanzaba un steady – state de 100 ng/ml (21).

¿Es eficaz el Hypericum?

Se han publicado tres metaanálisis que intentan resumir y ordenar los estudios publicados desde 1979. El primero, de Linde y colaboradores (14) analizó 13 ensayos frente a placebo, encontrando una respuesta favorable en el 55.1% de los pacientes que habían recibido el producto, frente al 22.3 % del grupo placebo. En 9 de los estudios se aportaban datos sobre la intensidad de la depresión en función de la puntuación en la escala de Hamilton (HAMD), con una reducción media superior en 4.4 puntos a la obtenida con placebo. En el mismo metaanálisis se evaluaban tres ensayos de HiPe frente fármacos antidepresivos convencionales. Uno de ellos

(22) comparaba HiPe en dosis no especificadas con amitriptilina (30 mg/d); otro (23) comparaba 900 mg de extracto de HiPe con 75 mg/d de imipramina y un tercero (24) comparaba la misma cantidad de extracto con 75 mg/d de maprotilina. Las dosis de los productos de referencia, obviamente, parecen un tanto escasas. En conjunto, el 63.9% de los pacientes que habían tomado el HiPe mejoraron, frente al 58.5 % de los que tomaron antidepresivos convencionales. En los casos en que se aportaban puntuaciones en la HAMD, había una discreta superioridad del HiPe. Tanto en los estudios frente a placebo como en los realizados frente a antidepresivos hubo menos retiradas por efectos secundarios entre los pacientes que tomaban HiPe, que refirieron fundamentalmente molestias digestivas menores y mareos. A pesar de que los autores destacaban algunos problemas (muchos estudios habían sido publicados en más de una ocasión, no existían criterios diagnósticos estandarizados, no había acuerdo en cuanto a la dosis diaria de HiPe), la conclusión era que el HiPe es más efectivo que el placebo en el tratamiento de depresiones leves a moderadas, aunque no se puede determinar en qué subtipos de depresión cabe indicar el producto. Los estudios frente a antidepresivos convencionales se habían realizado, además, a dosis muy bajas del producto de referencia.

Un metaanálisis posterior de Volz (25) llegaba a resultados similares aunque destacaba asimismo algunos problemas importantes. Los criterios de inclusión de gran parte de los estudios publicados son poco exigentes, considerando como caso puntuaciones en la HAMD por encima de 16, cuando los estudios con antidepresivos convencionales suelen situar el punto de corte en 18; no se estudia por separado la depresión endógena; la duración de los ensayos es breve y por lo general no rebasa las 4 semanas. Finalmente, en los ensayos se utilizan diferentes marcas de HiPe, y la dosis antidepresiva no está claramente determinada, aunque en la mayor parte de los casos se utilizaban tres dosis diarias de Jarsid 300 (900 mg/día). El autor concluía que en base a la experiencia de los ensayos clínicos publicados el HiPe es recomendable en depresiones leves a nivel ambulatorio y durante periodos breves (no superiores a las 4 semanas).

Por último, recientemente Linde y Mulrow (26) presentaron los resultados de un estudio similar que incluía los ensayos publicados después de su primer metaanálisis, llegando a conclusiones similares: el HiPe es efectivo en el tratamiento a corto plazo de depresiones leves a moderadas, sin que se pueda establecer aún su efectividad en comparación con antidepresivos convencionales.

Dos estudios recientes merecen una consideración más detenida por comparar el HiPe con antidepresivos convencionales, y en pacientes con depresiones severas. Wheatley (27) publicó los resultados de un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, y de seis semanas de duración, de LI 160 (900 mg/d) frente a amitriptilina (75 mg/d) en pacientes con depresiones con una puntuación en la HAMD entre 17 y 24, pero sin incluir enfermos con tendencias suicidas. Ambos productos obtuvieron reducciones similares en la HAD, así como en la *Montgomery-Ashberg* y en la *Clinical Global Impression*. Sin embargo, a la sexta semana, la amitriptilina era significativamente más eficaz. El HiPe fue mejor tolerado que la amitriptilina, con un número de retiradas por efectos secundarios significativamente inferior, lo que hace que autor concluya que puede ser una alternativa eficaz en depresiones más severas que las habitualmente tratadas con el producto, y con la ventaja de que su mejor tolerancia puede representar una garantía de mayor cumplimiento.

A su vez, Vorbach (28) publicó los resultados de un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, y de seis semanas de duración, de LI 160 (1800 mg/d, es decir, el doble de la dosis habitualmente recomendada) frente a imipramina (150 mg/d) en pacientes depresivos que cumplieran los criterios CIE-10 de episodio depresivo, severo, recurrente, sin síntomas psicóticos (F33.2). Los dos productos fueron eficaces, aunque la imipramina fue superior al HiPe. Un 23 % de los pacientes que tomaron HiPe refirió efectos secundarios (el más frecuente, mareo), frente al 41% de los que tomaron imipramina, con una tasa de abandonos por efectos secundarios de 0,8 % y 7,8%, respectivamente. Los autores concluyen que el HiPe puede ser efectivo y seguro en depresiones severas, pero a dosis superiores a las habitualmente empleadas.

¿Cuáles son los efectos secundarios del Hipérico?

Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha citan los trastornos digestivos y el mareo como los efectos secundarios más frecuentes. Otros efectos son la sequedad de boca, el estreñimiento, la inquietud psicomotriz y la sedación excesiva (6). Sin embargo, el efecto secundario más específico y señalado es la fotosensibilidad. Este efecto es muy conocido en rumiantes, con informaciones de reacciones letales en animales (especialmente ovejas) después de haber ingerido cantidades elevadas de *Hypericum perforatum* (29), por lo que en algunos lugares se ha eliminado la planta.

En humanos se ha informado de casos de fotosensibilidad en personas de piel clara que han tomado dosis altas de HiPe y se han expuesto al sol durante periodos prolongados (4). En casos aislados la reacción ha sido severa, y en una comunicación reciente se informaba de una persona que había desarrollado una neuropatía sensitiva en zonas expuestas al sol tras haber consumido tisanas de HiPe (30).

Se supone que estas reacciones se deben a la hipericina, y se ha demostrado una mayor fotosensibilidad (valorada en términos de extensión e intensidad de eritema) a mayores dosis orales, y a mayores concentraciones plasmáticas, de este producto (31). También esta sustancia es capaz de producir reacciones químicas mielinotóxicas (32), lo que podría explicar el caso de neuropatía informado. Sin embargo, no debe perderse de vista que los extractos comercializados contienen otras sustancias insuficientemente estudiadas a este nivel. En todo caso, la relación del HiPe con reacciones de fotosensibilidad es clara y por este motivo se recomienda que no se combine con fármacos con acciones similares, como la clorpromazina, el piroxicam o las tetraciclinas (5) y por el mismo motivo se alerta contra la exposición excesiva al sol. Las contraindicaciones más habituales son el embarazo, por su efecto uterotónico, la lactancia y el feocromocitoma (4). En tanto no se determine con exactitud su mecanismo de acción, se recomienda no combinar con ISRS, IMAOs y b-bloqueantes (5).

¿Cómo funciona el Hipérico?

La investigación sobre el mecanismo de acción del HiPe se encuentra con el ya mencionado inconveniente de la dificultad para determinar cuál o cuáles de sus componentes ejercen la actividad antidepressiva. Inicialmente se invocó a un efecto IMAO verificado en experiencias *in vitro* (33), pero más tarde se ha podido comprobar que las concentraciones necesarias quedan muy lejos de las alcanzadas *in vivo* (34,35). Experiencias posteriores han podido demostrar que el extracto de HiPe tiene afinidad por los receptores de adenosina, GABA_A, GABA_B, 5HT₁, benzodiazepínicos centrales, forskolínicos, e inositol trifosfato, y por las enzimas MAO_A, y MAO_B. Sin embargo, todos estos posibles mecanismos de acción, salvo los vinculados a los receptores GABA, son inviables a las concentraciones que se obtienen con las dosis habituales del producto (36). En la Tabla 2 se resumen los mecanismos de acción sugeridos por diferentes modelos experimentales (33,37-43).

Algunos mecanismos parecen descartados, como la inhibición de los receptores 5HT₂ o los α_2 adrenérgicos (40). Sin embargo, otros están recibiendo una atención creciente, y se ha podido intuir su relevancia en el efecto terapéutico del HiPe. Uno de ellos es la inhibición de la recaptación de serotonina, intuida por primera vez en 1995 (39,40).

La constatación de que el HiPe tiene un periodo de latencia similar al de otros antidepressivos ha suscitado un interés especial en los cambios adaptativos que pudieran ser necesarios, a lo largo de este periodo, para favorecer la respuesta terapéutica. Un estudio de Müller y cols (41) comparó los efectos del tratamiento subcrónico con extracto de HiPe y la imipramina en el córtex frontal de rata. El extracto de HiPe produjo una hiporregulación de los receptores β y una hiperregulación de los 5HT₂. Curiosamente, el efecto sobre estos últimos es contrario al que ejercen la imipramina y, en general, todos los tricíclicos, y coincide con el producido por la TEC, lo que sugiere que el HiPe podría compartir con este tratamiento el mecanismo íntimo de actuación (44).

También se ha estudiado el efecto del extracto de HiPe sobre la recaptación de aminos. Sorprendentemente, el HiPe inhibe la recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina con una potencia similar (IC₅₀ en torno a 2 mg/ml), algo que no se observa con ningún otro antidepressivo (41). La acción sobre el sistema dopaminérgico es especialmente sugestiva, y hay experiencias con animales que la apoyan (45). Los extractos ricos en flavonoides y naftodiantronas parecen especialmente efectivos a este nivel, lo que se ve corroborado por experiencias previas que demostraban que la hipericina activa los receptores dopaminérgicos (38).

Hasta épocas muy recientes, la mayor parte de los estudios se realizaban con extractos de HiPe obtenidos mediante técnicas alcohólicas, y todas las conjeturas sobre el posible mecanismo de acción de la planta se circunscribían a la hipericina, sin tener en cuenta a la hiperforina. Este reduccionismo resulta especialmente llamativo, ya que esta última sustancia, como se ha apuntado, es más abundante en los extractos que la propia hipericina (46). A la hiperforina se le reconocía una acción antimicrobiana, pero las dificultades para su inestabilidad hacía que resultara difícil su utilización en laboratorio. Ultimamente se han desarrollado técnicas de extracción mediante CO₂ que permiten obtener concentraciones muy elevadas de hiperforina, sin apenas trazas de hipericinas (47).

Así se ha podido demostrar que la sustancia responsable de la inhibición de recaptación de serotonina en los extractos comerciales es precisamente la hiperforina, que también es capaz de inhibir la recaptación de GABA. Sin embargo, esta sustancia no es capaz de inducir la hiperregulación de los receptores 5HT₂, que debe ser por tanto desencadenada por otros integrantes del extracto comercial (48). Los extractos ricos en hiperforina tienen también una menor acción sobre la dopamina, por lo que la acción habitual del HiPe se debe necesariamente a otra sustancia (49).

La reivindicación de la hiperforina no sólo ha tenido lugar en el plano farmacológico, sino en el de los ensayos clínicos. Así, Laakman y colaboradores informan de un estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo, en el que se compararon dos extractos de HiPe con concentraciones diferentes de hiperforina (5 y 0,5%) y concentraciones idénticas de hiperforina (no facilitadas por los autores) en pacientes deprimidos con una puntuación mínima de 17 en la HAMD. El extracto con un 5% de hiperforina fue significativamente más eficaz que el que contenía sólo un 0,5% y que el placebo. Curiosamente, no se registraron efectos secundarios similares a los observados con ISRS (50).

En definitiva, el mecanismo de acción del HiPe es aún incierto, aunque hay indicios de que en cierto modo es similar al de otros antidepressivos (inhibición de la recaptación de neurotransmisores, y en especial, de serotonina). Algunas de sus acciones parecen claramente relacionadas con la hipericina, y otras con la hiperforina, aunque hay ciertos efectos farmacológicos que no parecen explicarse satisfactoriamente con ninguna de las dos sustancias.

¿Cuándo puede utilizarse el Hipérico?

La indicación habitual del HiPe, en los países en que se ha comercializado como antidepressivo, es el tratamiento ambulatorio de depresiones moderadas a leves. La dosis recomendada es 900 mg/d de extracto, distribuido tres tomas de 300 mg, aunque parece ser igualmente efectivo en dosis únicas.

La mayor aportación del HiPe parece ser su benéfico perfil de efectos secundarios, excluyendo la fotosensibilidad, que por otra parte parece darse a dosis muy altas. Por este motivo, se ha señalado que su mayor aportación podría consistir en una mejora del cumplimiento del tratamiento antidepressivo (51), no siempre adecuado en este grupo de pacientes.

La falta de estudios a largo plazo, o durante un periodo suficientemente dilatado, y la insuficiente experiencia en depresiones severas hacen que no pueda recomendarse en estos casos. Asimismo, en tanto no se determine con mayor certeza su perfil farmacodinámico, es más prudente evitar la combinación con otros antidepressivos.

Epílogo: Hipérico y Psicofarmacología

El auge de la Medicina *Alternativa* o *No Convencional* debe invitar a la reflexión. Según los pacientes, estos abordajes aportan unas respuestas, y una atención y una consideración que no suele recibir de la Medicina Oficial (52,53). Además, los tratamientos *alternativos*, en general, y la fitoterapia en particular, cumplen una serie de características agudamente descritas Kaptchuk y Eisenberg (54): un *naturalismo* que subyace en la idea de que la curación llegará a través de remedios naturales; un *vitalismo* expresado en fuerzas naturales que se alzan frente a las técnicas farmacológicas y quirúrgicas, vividas como destructivas; un sistema "*científico*" peculiar, personalizado, que nada tiene que ver con el concepto general de ciencia, y un matiz de *religiosidad* y *espiritualidad*, en virtud del cual estos tratamientos conducen a una curación que tiene mucho de redención y reparación personal. La elección de un remedio no convencional, por lo tanto, encierra una concepción que se acerca a la noción más clásica de la enfermedad y de la manera de combatirla.

Pero al mismo tiempo, el mundo de lo *convencional* y lo *alternativo* están acercándose muy llamativamente. Instancias dudosamente heréticas están empezando a prestar atención a ciertos tratamientos fitoterápicos, y se comienza a hablar en términos que años atrás hubieran sido impensables. Así, se valora la utilización de la marihuana como analgésico (55) y hay un creciente interés por el posible efecto terapéutico del ibogaine en las adicciones (56). Por otra parte, la Medicina convencional se acerca a remedios *alternativos* con el ojo crítico de sus métodos científicos, y en no pocas ocasiones se encuentra con resultados positivos, como pueden ser los recientes estudios sobre la eficacia del extracto de Gingko biloba en la enfermedad de Alzheimer (57).

Este contexto resulta favorable al HiPe, que reúne todas las características de lo *alternativo*, y que ha merecido, en un libro editado en España, la consideración de fluoxetina *natural* (58). La Medicina convencional le está acogiendo con interés y le ha aplicado sus criterios de medida, a los que producto está respondiendo con dignidad. Incluso, como otros remedios *herbales*, se ha amoldado a las presentaciones al uso en la farmacopea oficial, y se ha revestido de cápsulas en las que se concentra su extracto en cantidades variables. Y como resultado de ese interés se está intentando determinar cuáles son los mecanismos de actuación del HiPe o de cada uno de sus componentes.

Sin embargo, la búsqueda puede estar dejando pasar una excelente oportunidad. Desde hace décadas, las moléculas *candidatas* a antidepresivo han de ajustarse a unos paradigmas rígidamente establecidos, de los que no se ha podido aún determinar si no se trata de meros epifenómenos. La exigencia de cumplimiento de estos criterios (hiporregulación de receptores b, sensibilización de receptores 5HT, inhibición de la recaptación de neurotransmisores...) puede hacer que se desechen como inertes nuevas sustancias con capacidad antidepresiva pero con mecanismos bioquímicos diferentes (59). El HiPe podría permitir explorar nuevas formas de ejecutar la acción antidepresiva, pero dolorosamente la investigación se está orientando a intentar encajarlo en los modelos preexistentes.

Perdida la oportunidad de encontrar mecanismos desconocidos de acción antidepresiva, el HiPe puede al menos permitir el acceso a tratamiento farmacológico de pacientes que anteriormente quedaban sin tratar. Son las personas que rechazan los medicamentos porque los consideran *artificiales* o creen que van a desarrollar dependencia, o identifican toda *pastilla* con drogas. Por otra parte, los tratamientos convencionales están en cierto modo bajo sospecha, dada su amplia gama de efectos secundarios, y se va comprobando que en no pocos casos su supresión, incluso bajo control médico, puede dar lugar a un síndrome de privación (60). El HiPe, con un perfil de efectos secundarios aparentemente muy favorable, podría mejorar el cumplimiento y garantizar una mejor asistencia a los enfermos.

Tal vez en un futuro próximo termine por encontrarse el componente del HiPe que mejor se adecúa a los modelos actuales de antidepresivo; por el momento, la hiperforina aparece la mejor colocada en la línea de salida de esta peculiar carrera. No sería de extrañar, por ello, que en unos pocos años existan medicamentos antidepresivos elaborados exclusivamente a partir de hiperforina. En el momento que esto ocurra, toda la connotación *naturalista* de la planta se rendirá ante su reconversión en *fármaco oficial*, tal como le ocurrió a la corteza de saúco hace poco más de un siglo, aunque tal vez sea a costa de que muchas de las personas que se actualmente aceptan el tratamiento con HiPe rechacen su presentación como medicamento *oficial* y vuelvan su atención hacia otros remedios *alternativos*. También es posible que se determine que con dosis más altas puede tratarse todo tipo de depresiones, aun a riesgo de aumentar notablemente sus efectos secundarios. Incluso puede suceder que el proceso de elaboración de concentrados de hiperforina sea tan costoso que el producto llegue a ser incluso más caro que los antidepresivos convencionales.

Pero si llega un día en que el HiPe confirme su perfil de seguridad y tolerancia, sin duda alguna habrá mejorado la asistencia a los enfermos con depresión. Y no dejará de ser irónico que en estos momentos en que las compañías farmacéuticas se lanzan a la búsqueda de materia prima en las plantas exóticas del Amazonas, la respuesta al tratamiento de la depresión se encuentre precisamente en una humilde planta abundante en todo el planeta, compañera secular de la Medicina Occidental.

Bibliografía

1. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional Medicine in the United States. Prevalence, costs and patterns of use. *New Engl J Med* 1993; **328**: 246-252
2. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, Kessler RC. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998; **280**: 1569-1575
3. McLennan AH, Wilson DH, Taylor AW. Prevalence and costs of alternative medicine in Australia. *BMJ* 1996; **347**: 569-573.
4. O'Hara MA, Kiefer D, Farrell K, Kemper K. A review of 12 commonly used medicinal herbs. *Arch Fam Med* 1998; **7**: 523-536
5. Miller LG. Herbal medicines. Selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Int Med* 1998; **158**: 2200-2211
6. Wong AH, Smith M, Boon S. Herbal remedies in psychiatric practice. *Arch Gen Psychiatry* 1998; **55**: 1033-1044
7. Meruelo D, Lavie G, Lavie D. Therapeutic agents with dramatic antiretroviral activity and little toxicity at effective doses: aromatic polycyclic diones hypericin and pseudohypericin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; **85**: 5230-5234
8. Örtzük Y. Testing the antidepressant effects of hypericum species on animal models. *Pharmacopsychiatry* 1997; **30**(suppl 2): 125-128
9. De Smet PAGM, Nolen WA. St John's wort as an antidepressant. Longer term studies are needed before it can be recommended in major depression. *BMJ* 1996; **313**: 241-242
10. Lohse MJ, Müller-Oerlinghausen B. Psychopharmaka. En: Schwabe U, Pffrath D (eds): Arzvelerordnungsreport'94. Stuttgart:

- Gustav Fischer, 1994: 354-370
11. Lohse MJ, Müller Oerlinghausen B. Psychopharmaka. En: Schwabe U, Praffath D (eds): Arzneiverordnungs - Report '95. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Stuttgart: Gustav Fischer, 1995: 360-377
 12. Müller WE. Editorial. *Pharmacopsychiat* 1997; **30**(suppl 2): 71
 13. Sharpley AL, McGavin, CL, Whale R, Cowen PJ. Antidepressant-like effect of Hypericum perforatum (St John's wort) on the sleep polysomnogram. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; **139**: 286-287
 14. 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**: 253-258
 15. Houghton PJ. St John's wort for depression. *BMJ* 1996; **313**: 1204-1205
 16. NIH. NIH to explore St John's wort. *Science* 1997; **278**: 391
 17. Nahrstedt A, Butterweck V. Biologically active and other chemical constituents of the herb of hypericum perforatum L. *Pharmacopsychiatry* 1997; **30**(suppl 2): 129-134
 18. Good Housekeeping Institute. New Good Housekeeping Institute study finds drastic discrepancy in potencies of popular herbal supplement. News release, Consumer Safety Symposium on Dietary Supplements and Herbs. New York City, March 3, 1998
 19. Monmaley T. St John's wort: Regulatory vacuum leaves doubt about potency, effects of herb used for depression. *Los Angeles Times*, August 31, 1998
 20. Kerb R, Brockmoller J, Stettfeldt B, Ploch M, Roots I. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of hypericin and pseudohypericin. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; **40**: 2087-2093
 21. Biber A, Fischer H, Römer A, Chatterjee SS. Oral bioavailability of hyperforin from hypericum extracts in rats and human volunteers. *Pharmacopsychiatry* 1998; **31**(suppl 1): 36-43
 22. Bergman R, Nübner J, Demling J. Bedhaunglung leichter bis mittelschwerer Depressionen. *Therapiewoche Neurologie/Psychiatrie* 1993; **7**: 235-240
 23. Vorbach EU, Höbner WD, Arnoldt KH. Effectiveness and tolerance of the hypericum extract LI 160 in comparison with imipramine: randomized double-blind study in 135 outpatients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; **7**(suppl 1): S19-23
 24. Harrer G, Hübner WD, Podzuweit H. Effectiveness and tolerance of the Hypericum extract LI 160 compared to maprotiline: a multi-center, double-blind study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; **7**(suppl 1): S24-28
 25. Volz HP. Controlled clinical trials of hypericum extracts in depressed patients - an overview. *Pharmacopsychiatry* 1997; **30**(suppl 2): 72-76
 26. Linde K, Mulrow CD. St John's wort for depression (Cochrane review). In *The Cochrane Library*, Issue 4, 1998. Oxford: Update Software.
 27. Wheatley D. LI 160, an extract of St John's wort, versus amitriptyline in mildly to moderately depressed outpatients - a controlled 6-week clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 1997; **30**(suppl 2): 77-80
 28. Vorbach EU, Arnoldt KH, Hübner 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): 81-85
 29. Giese A. Hypericism. *Photochem Photobiol Rev* 1980; **5**: 229-255
 30. Bove GM. Acute neuropathy after exposure to sun in a patient treated with St John's wort. *Lancet* 1998; **352**: 1121-1122
 31. Brockmoller J, Reum T, Bauer S, Kerb R, Hübner WD, Roots I. Hypericin and pseudohypericin: pharmacokinetics and effects on photosensitivity in humans. *Pharmacopsychiatry* 1997; **30**(suppl 2): 94-101
 32. Bongarzone ER, Pasquini JAM, Soto EF. Oxidative damage to proteins and lipids of CNS myelin produced by in-vitro generated reactive oxygen species. *J Neurosci Res* 1995; **41**: 213-221
 33. Suzuki O, Katsumata Y, Oya M, Bladt S, Wagner H. Inhibition of monoamine oxidase by hypericum. *Planta Med* 1984; **50**: 272-274
 34. Bladt S, Wagner W. Inhibition of MAO by fractions and constituents of hypericum extract. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; **7**(suppl 1): S57-59
 35. Cott J. NCDEU update: natural product formulations available in Europe for psychotropic indications. *Psychopharmacol Bull* 1995; **31**: 745-751
 36. Cott JM. In vitro receptor binding and enzyme inhibition by hypericum perforatum extract. *Pharmacopsychiatry* 1997; **30**(suppl 2): 108-112
 37. Von HM, Zoller M. Antidepressive effect of a Hypericum extract. *Drug Res* 1984; **34**: 918-920
 38. Müller W. Effects of Hypericum extract on the suppression of serotonin receptors. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; **7**(suppl 1): S63-64
 39. Perovic S, Müller WEG. Pharmacological profile of hypericum extract. *Drug Res* 1995; **45**: 1145-1148
 40. Rolli M, Schäffer C, Müller WE. Effect of hypericum extract (LI 160) on neurotransmitter receptor binding and synaptosomal uptake systems. *Pharmacopsychiatry* 1995; **28**: 207
 41. Müller W. Effects of Hypericum extract on the suppression of serotonin receptors. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; **7**(suppl 1): S63-64
 42. Baureithel KH, Buter KB, Engesser A, Bukard W, Schaffner W. Inhibition of benzodiazepine binding in vitro by amentoflavone, a constituent of various species of 186 Hypericum. *Pharm Acta Helv* 1997; **72**: 153-157
 43. Simmen U, Schweitzer C, Burkard W, Schaffner W, Lundstrom K. Hypericum perforatum inhibits the binding of mu- and kappa-opioid receptor expressed with the Semliki Forest virus system. *Pharm Acta Helv* 1998; **73**: 53-56
 44. Teufel-Mayer R, Gleitz J. Effects of long-term administration of hypericum extracts on the affinity and density of the central serotonergic 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors. *Pharmacopsychiatry* 1997; **30**(suppl 2): 113-116
 45. Butterweck V, Wall A, Lieflander-Wulf U, Winterhoff H, Nahrstedt A. Effects of the total extract and fractions of hypericum perforatum in animal assays for antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry* 1997; **30**(suppl 2): 117-124
 46. Erdelmeier CAJ. Hyperforin, possibly the major non-nitrogenous secondary metabolite of Hypericum Perforatum L. *Pharmacopsychiatry* 1998; **31**(suppl 1): 2-6
 47. Chatterjee SS, Nöldner M, Erdelmeier C. Antidepressant activity of hypericum perforatum and hyperforin: the neglected possibility. *Pharmacopsychiatry* 1998; **31**(suppl 1): 7-15
 48. Müller WE, Singer A, Wonnemann M, Hafner U, Rolli M, Schäfer C. Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of hypericum extract. *Pharmacopsychiatry* 1998; **31**(suppl 1): 16-21
 49. Bhattacharya SK, Chakrabarti A, Chatterjee SS. Activity profiles of two hyperforin-containing hypericum extracts in behavioral

- models. *Pharmacopsychiatry* 1998; **31**(suppl 1): 22-29
50. Laakman G, Schüle C, Baghai T, Kieser M. St John's wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy. *Pharmacopsychiatry* 1998; **31**(suppl 1): 54-59
51. Hippus H. St John's wort (*Hypericum perforatum*) - a herbal antidepressant. *Curr Med Res Opin* 1998; **14**: 171-184
52. Campion EW. Why unconventional medicine? *New Engl J Med* 1998; **328**: ***
53. Astin JA. Why patients use alternative medicine. *JAMA* 1998; **279**: 1549-1553
54. Kaptchuk TJ, Eisenberg DM. The persuasive appeal of alternative medicine. *Ann Int Med* 1998; **129**: 1061-1065
55. Russo E Cannabis for migraine treatment: the once and future prescription? An historical and scientific review. *Pain* 1998; **76**: 3-8
56. Mash DC, Kovera CA, Buck BE, Norenberg MD, Shapshak P, Hearn WL, Sanchez-Ramos J. Medication development of ibogaine as a pharmacotherapy for drug dependence. *Ann N Y Acad Sci* 1998; **844**: 274-92
57. Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA. The efficacy of *Ginkgo biloba* on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; **55**: 1409-1415
58. Berdonces JL. Hipérico, "el Prozac natural". Barcelona: RBA, 1998
59. Healy DT. The psychopharmacological era: notes toward a history. *J Psychopharmacol* 1990; **4**: 152-167
60. Pacheco Yáñez L, Malo Oejo P, Aragüés Ortiz de Zárate E. Síndrome de discontinuación con los ISRS. EN: VVAA: Temas claves en el manejo de la depresión. Madrid: Edimsa, 1998; pp 71-83

Tabla 1: Principales componentes del *Hypericum Perforatum* con acción sobre el SNC modificada de Mahrstedt y Butterweck (17)

Grupo	Principales compuestos	Acciones
Fenilpropano	Acido clorogénico	Coleréticos
		Acción estimulante central
Flavonoides	Hiperina	Espasmolíticos
	Quercitrina	IMAO
	Isoquercitrina	Inhibición de la COMT
		Unión a receptores BZD
Biflavona		Antitumoral? Carcinogénico?
	13-II8 biapigenin	Acción depresiva central
	Amentoflavona	Unión a receptores BZD (agonista parcial); se desconoce si atraviesa la barrera hematoencefálica
Taninas y Proantocianidinas		Antimicrobial
		Antivirásico
Xantonas		Inhibición de la MAO-A
Floroglucinoles	Hiperforina	Modulación de neurotransmisores
		Antidepresiva
		Antimicrobiano
Aminoácidos		Sedación (GABA)
Naftodiantronas	Hipericina	IMAO
	Pseudohipericina (4 veces más abundante)	Antirretroviral

Tabla 2: Posibles mecanismos de acción del Hypericum Perforatum

Inhibición de la Mao (Suzuki y cols³³)

Acción sobre el sistema adrenérgico (Von y Zoller³⁷)

Hiposensibilización de oos receptores 5HT (Müller³⁸)

Inhibición de la recaptación de serotonina (Perovic³⁹; Rolli⁴⁰)

Inhibición de la recapatación de serotonina, noradrenalina y dopamina (Müller⁴¹)

Inhibición de unión a receptores BZD (Baureithel⁴²)

Acción sobre receptores opiáceos (Simmen y colaboradores⁴³)