



FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA

**EL USO DEL HIPÉRICO COMO TRATAMIENTO
ANTIDEPRESIVO**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2024



Autor: Lucio Heredia Paraja

Modalidad: Revisión Bibliográfica

Tutor/es: Gema Concepción Martínez Navarrete

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
1.1 La depresión y su tratamiento farmacológico	4
1.2 Introducción a la planta del hipérico	7
1.3 Escala de Hamilton para la clasificación del cuadro depresivo.....	9
2. ANTECEDENTES	10
3. OBJETIVOS	11
4. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO	12
4.1. Diseño del estudio y métodos de recopilación de datos	12
4.2 Diagrama de Flujo para selección de artículos.	13
5. REVISIÓN DE LA LITERATURA	14
5.1. Composición Química del Hipérico (Hierba de San Juan).....	14
5.2 Evidencia clínica y estudios de eficacia del Hipérico en comparación con tratamientos convencionales.....	18
5.3 Reacciones adversas y consideraciones de seguridad del Hipérico.	23
5.4 Posibles mecanismos de interacción con otros fármacos.....	25
5.5 Posología.....	29
6. DISCUSIÓN	32
7. CONCLUSIONES	35
8. BIBLIOGRAFÍA	36



RESUMEN

El *Hypericum perforatum*, o comúnmente conocido como Hipérico, hipericón, Hierba de San Juan o corazoncillo ha sido históricamente utilizado para el tratamiento de diversas dolencias, desde problemas gastrointestinales hasta para la cicatrización de heridas. Sin embargo, uno de los usos más interesantes es el que se le ha dado para el tratamiento de la depresión, para el que está ampliamente documentada su efectividad y seguridad. Los tratamientos convencionales para la depresión acarrearán diversos problemas y efectos no deseados, por lo que en esta revisión bibliográfica se pretende profundizar en las propiedades antidepresivas del hipérico, así como en su composición química y se analizará por qué puede suponer una herramienta interesante para el tratamiento de la depresión.

El Hipérico emerge como una opción prometedora y valiosa para este fin. Tras demostrar una eficacia comparable a los fármacos de primera y segunda línea, junto con un perfil de seguridad favorable, lo hacen atractivo para aquellos pacientes que necesitan una alternativa a los antidepresivos convencionales.

Palabras clave: Hipérico, *Hypericum*, Hierba de San Juan, antidepresivo, plantas medicinales, medicamento fitoterápico, depresión.

ABSTRACT

Hypericum perforatum, commonly known as St. John's Wort, has historically been used for the treatment of various ailments, from gastrointestinal issues to wound healing. However, one of the most intriguing uses is for the treatment of depression, for which its effectiveness and safety are well-documented. Conventional depression treatments carry various problems and unwanted effects, so this literature review aims to delve deeper into the antidepressant properties of St. John's Wort, as well as its chemical composition, and will analyze why it can be an interesting tool for the current treatment of depression. St. John's Wort emerges as a promising and valuable option for this purpose. Demonstrating efficacy comparable to first and second-line drugs, along with a favorable safety profile, it becomes attractive for those patients who need an alternative to conventional antidepressants. Keywords: St. John's Wort, *Hypericum*, antidepressant, medicinal plants, phytotherapeutic drug, depression.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 La depresión y su tratamiento farmacológico

La depresión es un trastorno mental que está caracterizado por un estado deprimido o tristeza, y la pérdida de interés en la realización de las actividades con las que antes se disfrutaba. Como indica la OMS(1), este estado deprimido es una condición distinta a los cambios habituales de ánimo, y tiene una duración más prolongada. En estadios más graves de esta enfermedad, se llega a una incapacidad para llevar a cabo las tareas diarias. Además, presenta síntomas comunes:

- Dificultad para concentrarse.
- Baja autoestima.
- Pensamientos de muerte o suicidio.
- Alteraciones del sueño.
- Cambios en el apetito o en el peso.
- Sensación de cansancio.

Este trastorno tiene una incidencia de hasta un 50% más elevada en mujeres que en hombres y tratar la patología adecuadamente es crucial. En España, un 5,4% de la población padece algún cuadro depresivo, y 230.000 personas padecen una depresión mayor en nuestro país. Esto supone costes elevados en sanidad y también la disminución de la calidad de vida del individuo, dados los síntomas de la enfermedad. El suicidio además es la principal causa externa de muerte, por lo que es sumamente importante abordar este trastorno lo más eficazmente posible para evitar pérdidas de vida humanas. (2)

La depresión a menudo puede ser tratada con psicoterapia, pero en muchos casos y cuando la intensidad del trastorno aumenta, es importante recurrir a un tratamiento farmacológico, orientado a elevar los niveles de serotonina en el organismo. Es en este ámbito donde tiene lugar esta revisión bibliográfica, ya que como se analizará a continuación, el hipérico puede suponer un tratamiento interesante en diferentes casos o perfiles de la enfermedad.

Los fármacos de primera línea para la depresión son los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), como Fluoxetina, Citalopram, Sertralina o Paroxetina, y también son utilizados los antidepresivos tricíclicos como

Amitriptilina o Doxepina, aunque en menor medida que los primeros, por su perfil de seguridad, ya que los antidepresivos tricíclicos causan en el paciente una variedad de efectos adversos, como son: sedación, sequedad de boca, estreñimiento, temblores e hipotensión. Los inhibidores de la Monoamino Oxidasa (fármacos IMAO), cuyo mecanismo de acción es inhibir reversible o irreversiblemente el enzima MAO-B, tienen una menor eficacia que los antidepresivos tricíclicos, además de un perfil de seguridad peor y restricciones de dieta e interacciones con otros medicamentos(3). Por tanto, ya han quedado relegados en su uso y se recetan en casos mucho más concretos.



Figura 1. Fármacos Inhibidores de la recaptación de serotonina, del laboratorio Cinfa, comercializados en España. Fuente: CIMA (AEMPS).

Los ISRS incluyen fármacos de familia química distinta, pero con efectos similares en el organismo. Estos efectos se resumen en la inhibición de la recaptación de serotonina del espacio presináptico, lo que favorece una mayor concentración del neurotransmisor y por tanto una disponibilidad superior para una estimulación serotoninérgica más intensa y prolongada en el tiempo. Esto se traduce en una mejoría gradual del estado de ánimo.

Al tener una diana en común, y efectos similares en el organismo, provocan efectos adversos también similares. En general estos medicamentos tienen un buen perfil de seguridad, ya que los efectos adversos se producen en el 15% de los pacientes tratados con ellos, y sólo un 5% se ve obligado a abandonar el tratamiento (4). Estos efectos adversos son:

- Problemas gastrointestinales.
- Náuseas.
- Mareos.
- Cansancio.
- Ansiedad.
- Disfunción eréctil.

Adicionalmente, el tratamiento con estos fármacos tiene un periodo de latencia de por lo menos 1-4 semanas, periodo en el que el paciente puede experimentar una llamada "Reacción paradójica", caracterizada por un empeoramiento de los síntomas y un mayor riesgo de comportamientos perjudiciales.

Otro efecto adverso de este tipo de medicamentos es el síndrome de retirada, donde pacientes que han sido tratados con fármacos antidepresivos y posteriormente han interrumpido el tratamiento de manera abrupta, se han enfrentado a síntomas desagradables de este síndrome, como son:

- Mareos
- Letargia
- Parestesia
- Náuseas
- Sueños vívidos
- Irritabilidad
- Estado de ánimo decaído

Por tanto, se recomienda retirar el medicamento de forma progresiva con tal de evitar este síndrome de retirada. Esta reacción adversa ocurre con los antidepresivos tricíclicos y en aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con ISRS que interrumpen el tratamiento súbitamente. (5)

Por los efectos adversos que muchas veces comprometen la adherencia al tratamiento, y en general, por las pocas alternativas que existen para el tratamiento de la depresión, es interesante investigar otras posibilidades para tratar la enfermedad, y más concretamente cuando se trata de un medicamento fitoterápico, ampliamente conocido y utilizado para una diversidad de dolencias a lo largo de la historia, como es el hipérico.

1.2 Introducción a la planta del hipérico

El Hipérico, comúnmente conocido como Hierba de San Juan, y con nombre científico *Hypericum perforatum*, es una planta perenne ampliamente distribuida, de la familia *Hypericaceae*. Se presenta en especímenes de hasta 1m de altura, con hojas ovaladas, tallo redondeado y flores numerosas, con inflorescencia compuesta y paniculada, de color amarillo intenso. Los pétalos son oblongos. (6)



Figura 2. Fotografía de *Hypericum perforatum*.

Son esta última parte de la planta, las inflorescencias, las que se usan para elaborar los extractos que posteriormente se pueden utilizar en clínica.

El hipérico además de su uso en el tratamiento de la depresión tiene una variedad de aplicaciones terapéuticas en la medicina tradicional y contemporánea, y pese a que no es el objeto principal de esta revisión bibliográfica, es importante mencionar estos otros usos del hipérico, ya que desde el punto de vista del profesional sanitario es interesante conocer. Algunos de estos usos del hipérico incluyen:

1. Propiedades Antimicrobianas, Antivirales y Antifúngicas.

El hipérico ha demostrado tener actividad antimicrobiana y puede ser eficaz contra ciertas bacterias y virus. Se ha demostrado que tiene mayor actividad antimicrobiana en las bacterias Gram positivas que en Gram Negativas. (7)

2. Tratamiento del síndrome premenstrual. El hipérico ha demostrado ser mucho más efectivo que el placebo en el tratamiento del síndrome premenstrual, ayudando a controlar el estado de ánimo y el dolor. (8)
3. Alivio de Síntomas Menopáusicos: Algunos estudios sugieren que el hipérico puede ser útil en el manejo de síntomas asociados con la menopausia, como los cambios de humor y los sofocos. (9)
4. Tratamiento de Heridas y Quemaduras: Tradicionalmente, el hipérico se ha utilizado por sus propiedades cicatrizantes y antiinflamatorias en el tratamiento tópico de heridas, quemaduras y otras afecciones de la piel. Para este fin se utilizan extractos acuosos o alcohólicos y tinturas, las cuales realizan una función cicatrizante, antimicrobiana y antiinflamatoria. (10)
5. Alivio del Dolor Neuropático: Se ha investigado el uso del hipérico en el tratamiento del dolor neuropático en ratones, dando resultados prometedores. (11)
6. Función antiinflamatoria y gastroprotectora: El hipérico ha sido utilizado para aliviar síntomas de trastornos digestivos, y más concretamente se ha estudiado el aceite de hipérico, la cual ha dado buenos resultados para este fin. (12)

Entre los principios activos que contienen las flores de *Hypericum perforatum*, los más importantes para el tratamiento de la depresión son la Hipericina y la Hiperforina, pero también se le da cierta importancia a los flavonoides, que producen una actividad complementaria a los dos principios activos principales.

1.3 Escala de Hamilton para la clasificación del cuadro depresivo.

Con el fin de cuantificar la respuesta del medicamento, se utilizará a partir de ahora la Escala de Depresión de Hamilton (HAMD), la cual es una herramienta clínica utilizada para evaluar la gravedad de los síntomas de depresión en pacientes diagnosticados con trastornos depresivos. Esta consiste en una serie de preguntas que el profesional de la salud realiza al paciente. Cada pregunta está diseñada para evaluar un aspecto diferente de la depresión. La suma total de estas puntuaciones indica la severidad de la depresión: cuanto mayor sea el puntaje, más grave es el estado depresivo. De esta forma el tratamiento será tanto más efectivo cuanto más reduzca la puntuación en la escala de HAMD en el paciente después de haberse sometido a dicho tratamiento.

Tabla 1. Escala de HAMD para identificación de la severidad del trastorno depresivo.

Puntuación	Gravedad del cuadro
0-7	Estado Normal
8-12	Posible depresión
13-17	Depresión leve
18-24	Depresión moderada
25-52	Depresión severa a incapacitante

Esta escala puede variar según la interpretación del autor del ensayo.(13)*

2. ANTECEDENTES

Dada la amplia distribución de *Hypericum perforatum* en el planeta, y su utilización histórica para diversos fines, resulta una planta considerablemente documentada. Es por esto que, dado su uso tradicional como ansiolítico y antidepresivo, se han realizado estudios como el de Harrer & Sommer en 1994, en los que se ha tratado de evaluar la verdadera eficacia del hipérico para el tratamiento de la depresión, por lo que se ha comparado la administración de extractos de *Hypericum perforatum* a pacientes, contrastándolo con placebo. Los resultados obtenidos han demostrado una mejoría significativa en los trastornos depresivos de los pacientes tratados con hipérico en comparación con aquellos que recibieron el placebo, en especial a partir de las 4 semanas y con una reducción de 6 y hasta 8 puntos en la escala de HAMD, indicando una positiva respuesta al tratamiento con el transcurso del tiempo. (14)

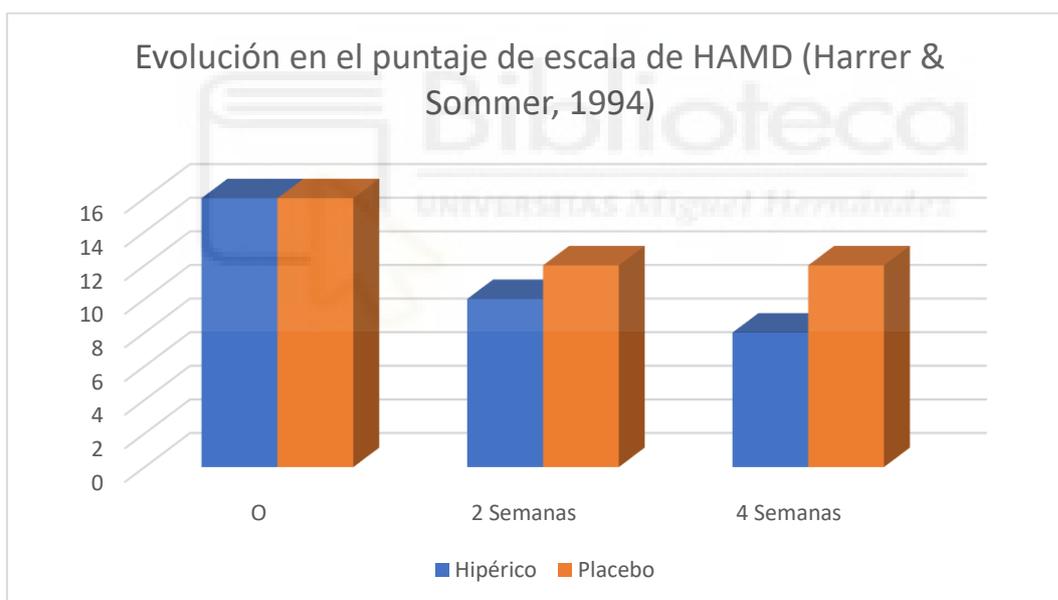


Figura 3. Evolución en el tratamiento de la depresión, en azul Hipérico, en naranja placebo. (Harrer & Sommer, 1994).

El hecho de que sea un medicamento fitoterápico históricamente usado para la depresión, con bibliografía que contrasta su actividad antidepresiva y que, por otro lado, la variedad de tratamientos disponibles para tratar la depresión son escasos y suponen efectos adversos que pueden comprometer la adherencia, hace que el hipérico sea un objeto de estudio interesante. Por estos motivos, se plantean a continuación los objetivos de esta revisión bibliográfica.

3. OBJETIVOS

El objetivo general de este Trabajo de Fin de Grado es la elaboración de una revisión bibliográfica exhaustiva y crítica sobre el uso del Hipérico (*Hypericum perforatum*) en el tratamiento de la depresión. Esta revisión tiene como objetivos específicos:

- Identificar y sintetizar la evidencia científica disponible respecto a la eficacia y seguridad del Hipérico como tratamiento antidepresivo.
- Analizar los componentes farmacológicos activos del Hipérico y su mecanismo de acción en el contexto de la depresión.
- Comparar la efectividad del Hipérico con los tratamientos antidepresivos convencionales, evaluando sus ventajas, desventajas y posibles interacciones farmacológicas.
- Estudiar las posibles interacciones farmacológicas entre el hipérico y otros medicamentos que puedan afectar al paciente.
- Proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia para el uso clínico del Hipérico, identificando posibles aplicaciones terapéuticas en el campo de la salud mental.

Con esto, la finalidad última es aportar información sobre un tratamiento alternativo y efectivo para la depresión y potencialmente actuar en perfiles más tempranos de la enfermedad, ofreciendo a los profesionales de la salud y a los pacientes una opción terapéutica que pueda ser utilizada antes de que la condición se intensifique o en casos donde los tratamientos convencionales no sean adecuados o bien tolerados.

4. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

4.1. Diseño del estudio y métodos de recopilación de datos

Se realizó una revisión bibliográfica de publicaciones científicas para evaluar la información existente sobre tratamientos antidepresivos utilizando extractos de *Hypericum perforatum*. La recopilación de datos se efectuó mediante la consulta de las bases de datos MedLine (a través de PubMed), Cochrane Library y Scopus, utilizando las palabras clave “hypericum” y “depression”. Así mismo como la utilización de la herramienta Google Scholar para encontrar otros artículos relevantes. Los criterios establecidos para la selección de material incluyeron:

- Disponibilidad del texto completo para su revisión.
- Publicaciones de cualquier año que aportaran datos significativos.
- Documentos redactados en idioma inglés y español.

Por otro lado, se aplicaron criterios de exclusión para filtrar la información, descartando:

- Artículos duplicados en las bases de datos consultadas.
- Publicaciones cuyos títulos y/o abstract no se alinearan directamente con el enfoque del estudio.
- Publicaciones que usaran otras especies del género *Hypericum* que no fueran *Hypericum perforatum*.

4.2 Diagrama de Flujo para selección de artículos.

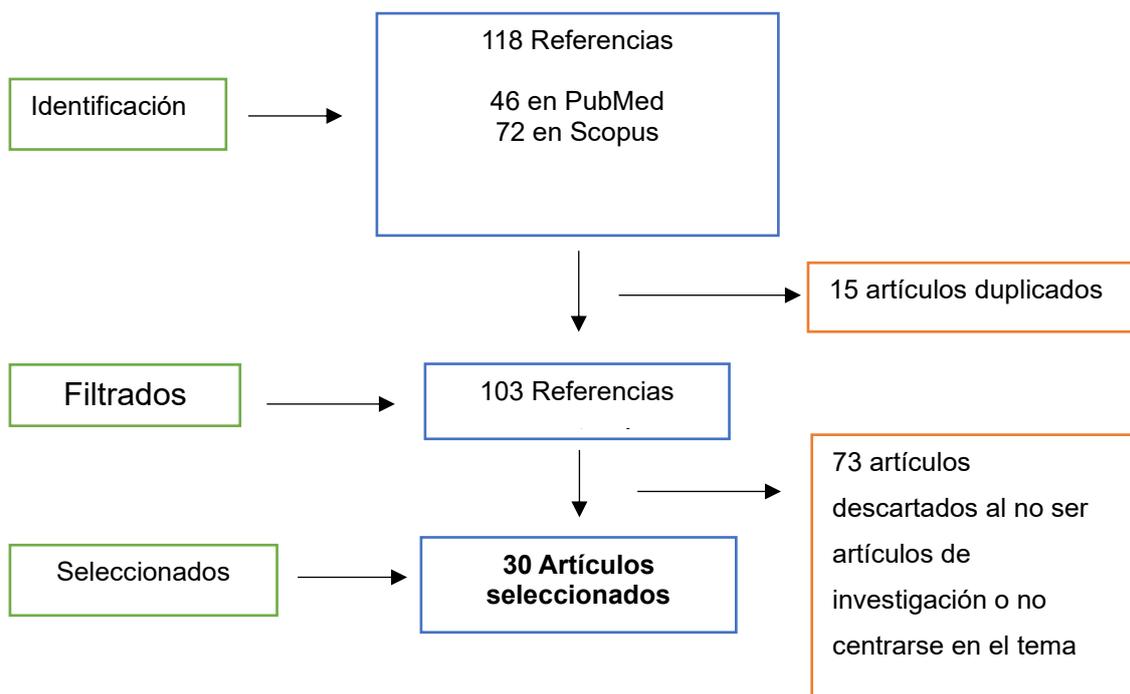


Figura 4. Diagrama de Flujo para la selección de artículos



Además, se realizó una búsqueda adicional en Google Scholar y Cochrane Library, incluyendo 7 artículos adicionales para su revisión.

5. REVISIÓN DE LA LITERATURA

5.1. Composición Química del Hipérico (Hierba de San Juan)

El análisis cuantitativo de extractos secos de *Hypericum perforatum*(15) indica que las proporciones en las que se presentan los principios activos son estas:

- Hiperforina: 1,3-3,9%
- Hipericina: 0,19-0,30%
- Flavonoides: 4,8-11,4%

A continuación, sabiendo las cantidades en las que se presentan sus principios activos, vamos a analizar la estructura química, variaciones, propiedades y papel que juega cada uno de éstos en el organismo.

Hiperforina

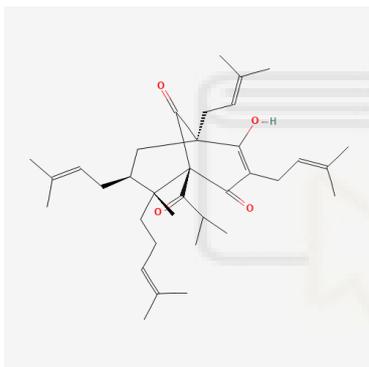


Figura 5. Estructura química de la Hiperforina (PubChem)

La hiperforina es un floriglucinol, el cual ha demostrado ser uno de los componentes más importantes en la actividad antidepresiva del hipérico.(16)

Existe un análogo natural de la hiperforina, que es la Adhiperforina, que se presenta en menores cantidades que el principio activo original (aproximadamente en relación 10 a 1), pero que tiene la misma respuesta biológica.

La hiperforina es un compuesto lábil, que se degrada por temperatura y en contacto por el oxígeno. Esto ha provocado que históricamente haya quedado relegado su papel como compuesto interesante para uso clínico, ya que su extracción y conservación podían degradar el producto y consecuentemente dificultar los estudios. (17)

El mecanismo de acción de la hiperforina es único, y por tanto diferente de los antidepresivos conocidos, ya que, si bien es cierto que actúa inhibiendo la recaptación de serotonina, no lo hace de forma específica inhibiendo los SERT (transportador de serotonina de la membrana presináptica), como hacen los

ISRS tales como Fluoxetina o Citalopram, sino que es un inhibidor de la recaptación de serotonina, dopamina, noradrenalina, glutamato y GABA. Esta inhibición generalizada de la recaptación de neurotransmisores se lleva a cabo porque la hiperforina produce un aumento intracelular de la concentración de sodio (Na^+), inhibiendo la recaptación a nivel de gradiente iónico. (17)

La hiperforina es un compuesto altamente lipofílico y es atacado fácilmente por agentes oxidantes, sensible a la temperatura, y susceptible a la degradación por la luz. Por sus características, atraviesa bien las barreras del organismo, incluida la barrera hematoencefálica. Además, debido a su hidrofobicidad, se dificulta su absorción intestinal.

Es degradada mayormente a nivel hepático, generando metabolitos de fase I como: 19-hidroxihiperforina, 24-hidroxihiperforina, 29-hidroxihiperforina, 34-hidroxihiperforina, por lo que la hidroxilación es el mecanismo de biodegradación mayoritario en el organismo. (7)

A nivel de metabolismo es importante mencionar que la hiperforina es agonista del Receptor X de pregnano, el cual es un factor de transcripción que induce al Citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que tiene un papel muy importante en la metabolización de otras drogas, influyendo en la interacción del hipérico con otros medicamentos. (8)

Hipericina

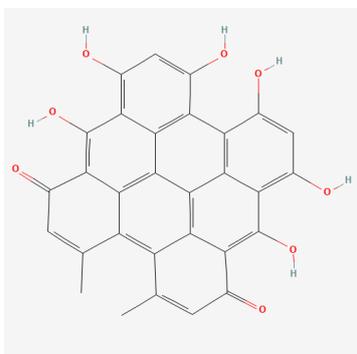


Figura 6. Estructura química de la Hipericina (PubChem)

La hipericina es el otro compuesto mayoritario en los extractos de *Hypericum perforatum*. Este principio activo pertenece químicamente al grupo de las naftodiantronas, y tiene también efectos antidepresivos, entre otros.

En las inflorescencias se presenta como Hipericina y Pseudohipericina, con actividades muy similares.

Además, se ha observado la presencia de protohipericina y protopseudohipericina, que son sus precursores biosintéticos.

La hipericina es también un compuesto lábil, fotosensible. Y precisamente esta fotosensibilidad va a ser muy importante para el tratamiento en cáncer, además de aportarle su color rojo característico. (20)

El mecanismo de acción para el tratamiento de la depresión de la hipericina se puede resumir en la inhibición no selectiva de los enzimas MAO-A y MAO-B (Monoamino Oxidasas), siendo la MAO-A más sensible a la hipericina que la MAO-B. (21). Teniendo en cuenta que los sustratos de la MAO son la serotonina, dopamina, epinefrina, norepinefrina y tiramina (22), podemos concluir, en especial teniendo en cuenta que la MAO-A elimina específicamente la serotonina, que la hipericina tiene un mecanismo de acción similar a antidepresivos clásicos o de tercera línea, comúnmente conocidos como IMAO, como por ejemplo Isocarboxazida, Fenelzina o Selegilina.

Otra de las actividades clave de la hipericina, como se ha puntualizado antes, es su actividad antitumoral, ya que es posible utilizar este principio activo en la Terapia Fotodinámica del Cáncer (PDT), la cual consiste en la administración localizada en el tumor de un medicamento no tóxico conocido como "Fotosensibilizante" (photosensitizer en inglés), acumulándose para que después de incubación se ilumine el tejido tumoral con luz visible en presencia de oxígeno. Esto causa la generación de especies reactivas del oxígeno, las cuales son tóxicas para los tumores y promueven su destrucción. (23)

La hipericina se absorbe a nivel intestinal, y es altamente lipófila. Su metabolismo también es mayormente hepático y puede inducir el Citocromo P450, pero el mecanismo no está tan claro como en la hiperforina.

Flavonoides

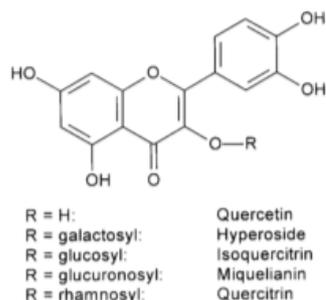


Figura 7. Estructura Química de los Flavonoides del hipérico. (Butterweck et al.)

Entre los flavonoides presentes en el hipérico tenemos: hiperósido, miquelianina, quercetina, quercitrina e isoquercitrina, y se presentan en cantidades similares en distintos extractos y estudios.(15)

Los flavonoides presentes en *Hypericum perforatum* que tienen actividad antidepresiva son en mayor medida el hiperósido y la miquelianina, mientras que la isoquercitrina también tiene actividad antidepresiva pero más reducida.

Se cree que el mecanismo de estos flavonoides podría ser la contribución a la inhibición de la MAO (junto a la hiperforina) y también la inhibición de la COMT (Enzima Catecol-O-Metil Transferasa), enzima que degrada dopamina, adrenalina y noradrenalina, lo que tiene un efecto aditivo a los anteriores.

Los flavonoides también tienen absorción intestinal y metabolismo hepático de Fase I y II.

Vistos los tres principios activos mayoritarios de *Hypericum perforatum* (la hipericina, la hiperforina y los flavonoides) podemos pensar que en la teoría resulta un remedio potencialmente efectivo para la depresión, dado que estos compuestos actúan sinérgicamente para influir en varios sistemas neuroquímicos asociados con la regulación del estado de ánimo y el tratamiento de los síntomas depresivos.

5.2. Evidencia clínica y estudios de eficacia del Hipérico en comparación con tratamientos convencionales.

Para hacer una comparativa eficaz entre *Hypericum perforatum* y otros tratamientos para la depresión como los ISRS y los antidepresivos tricíclicos, se deben tener en cuenta varios factores, que nos permitirán evaluar si el hipérico es un tratamiento verdaderamente interesante para utilizar en clínica.

- Respuesta al tratamiento comparada con antidepresivos clásicos y placebo (ya probada y expuesta anteriormente).
- Tasa de discontinuación del tratamiento.
- Eficacia y seguridad en tratamientos crónicos.
- Severidad del trastorno depresivo en el que se aplica la comparativa.

Se ha realizado un análisis detallado de la respuesta de los pacientes al tratamiento. Este análisis ha involucrado la medición de la reducción de los síntomas depresivos utilizando la mencionada Escala de Depresión de Hamilton (HAMD) y la Escala de Montgomery-Åsberg (MADRS).

Además, se ha prestado especial atención a la tasa de interrupción del tratamiento, un indicador crucial para evaluar la viabilidad y aceptación del hipérico como alternativa terapéutica. Se observó que la tasa de interrupción del tratamiento entre los pacientes que recibieron hipérico fue comparable a la de aquellos que recibieron placebo, lo que sugiere una buena tolerabilidad y aceptabilidad del hipérico como tratamiento. Este aspecto es muy relevante ya que una baja tasa de interrupción del tratamiento es indicativa de una buena adherencia terapéutica y una menor incidencia de efectos secundarios adversos, lo cual es clave para la viabilidad a largo plazo de cualquier tratamiento antidepresivo. (24);(14)

La comparativa con los medicamentos utilizados tradicionalmente para la depresión debe dividirse al menos, en dos apartados. Y es que, dependiendo del mecanismo de acción del medicamento, la comparativa puede variar. Como propone Linde, deberíamos hacer una distinción entre los resultados obtenidos comparando extractos de *Hypericum perforatum* con antidepresivos tricíclicos e

inhibidores de la MAO (“older antidepressants”, o antidepresivos clásicos) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, que son actualmente los fármacos de primera línea para el tratamiento de la depresión.

De esta forma, procediendo con el grupo de antidepresivos clásicos, se constata que, en cuestión de efectividad, el hipérico produciría una disminución similar en la escala de HAMD que este grupo de medicamentos, y en algunos de los ensayos analizados en el idioma alemán por Linde, los extractos de hipérico se verían favorecidos sobre los antidepresivos clásicos (24)

El ensayo clínico de Woelk et al. del año 2000(25), es el más reciente que compara la efectividad, seguridad y tolerabilidad de un extracto comercial de *Hypericum perforatum* (ZE117, actualmente comercializado como Remotiv® en Europa) con Imipramina (antidepresivo tricíclico) para el tratamiento de depresión leve a moderada, arroja los siguientes resultados:

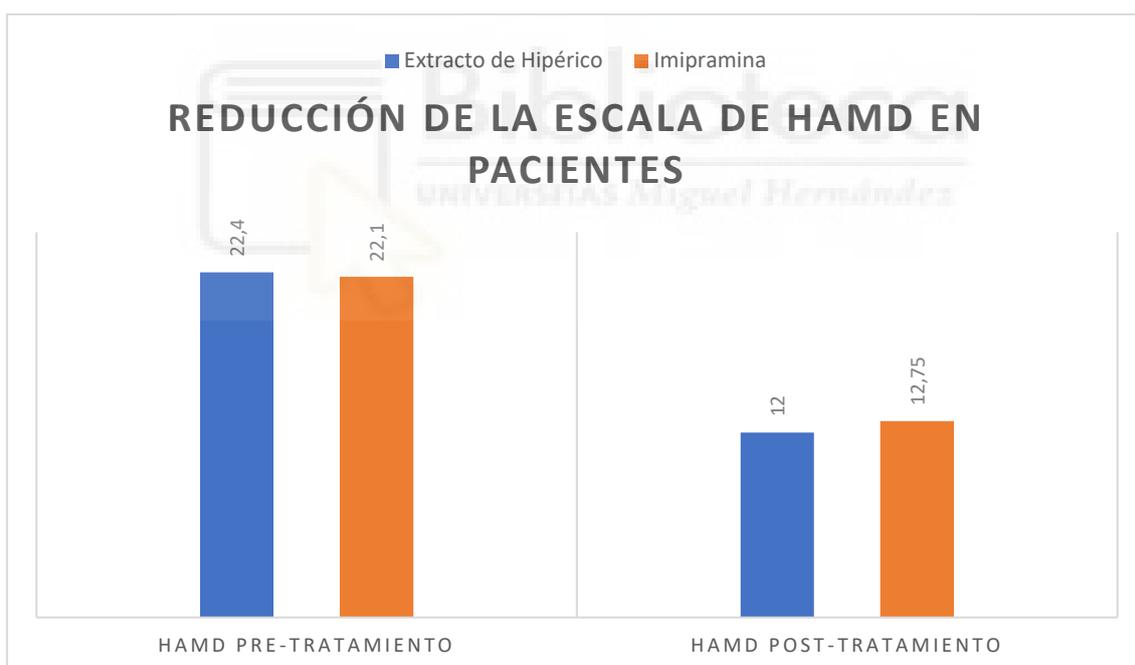


Figura 8. Reducción de la escala de HAMD en estudio de Woelk et al. 2000.

- Disminución de la escala de HAMD del hipérico ligeramente superior a la de Imipramina. (Figura 8).
- Mediante una escala de tolerabilidad de 5 puntos, la tolerabilidad del hipérico (1,67 puntos) resultó mayor que la de Imipramina (2,35).
- Menor tasa de efectos adversos en los pacientes tratados con hipérico (39%) frente a Imipramina (63%).

Esto implica que, según este estudio, el Hipérico tendría una efectividad similar a la Imipramina para el tratamiento de la depresión, con menores efectos adversos y mejor tolerabilidad por parte del paciente.

Por estas características, se puede esperar que haya una tasa menor de abandono de tratamiento para el hipérico que para antidepresivos clásicos, ya que se producirían menores efectos adversos relacionados a la medicación.

Comparando los ISRS con extractos de hipérico, obtenemos una efectividad de tratamiento muy similar, aunque es importante destacar que cuando los trastornos depresivos son mayores (puntaje más alto en la escala de HAMD), el hipérico da unos peores resultados(26). Esto nos da una información que se repite con cierta frecuencia en la bibliografía analizada, y es que los extractos de hipérico son bastante efectivos en depresión leve a moderada, pero no son un tratamiento óptimo en trastornos depresivos mayores, los cuales incluyen alto riesgo de suicidio.

En cuestión de seguridad, hay una tasa menor de abandono de tratamiento para el hipérico que para antidepresivos de primera línea, ya que se producirían menos efectos adversos relacionados a la medicación y menos efectos secundarios.

En el estudio comparativo de Schrader et al. del año 2000, cuando comparamos extractos de hipérico con Fluoxetina en pacientes con una depresión leve a moderada, se puede decir que el tratamiento con el hipérico tiene una efectividad similar, y que por tanto no es un tratamiento menos eficaz en este tipo de casos (HAMD de valores 16-24). Cuando hablamos de efectos adversos en concreto podemos describir efectos indeseables asociados normalmente a los ISRS, tales como:

- Problemas gastrointestinales.
- Náuseas.
- Mareos.
- Cansancio.
- Ansiedad.
- Disfunción eréctil.

Al comparar este tratamiento con los extractos de hipérico, el único efecto indeseable que aparece durante el tratamiento son los problemas gastrointestinales, los cuales tienen una incidencia de un 4,8%. (27)

Un estudio más reciente, de Seifritz, Hatzinger y Holsboer-Trachsler de 2016, coincide con los resultados obtenidos anteriormente(28). En este ensayo clínico se compara la efectividad del hipérico sobre la Paroxetina, otro ISRS para tratar la depresión de leve a moderada. Como resultado se obtiene que el hipérico resulta más efectivo en el tratamiento, como podemos ver a continuación en la siguiente figura:

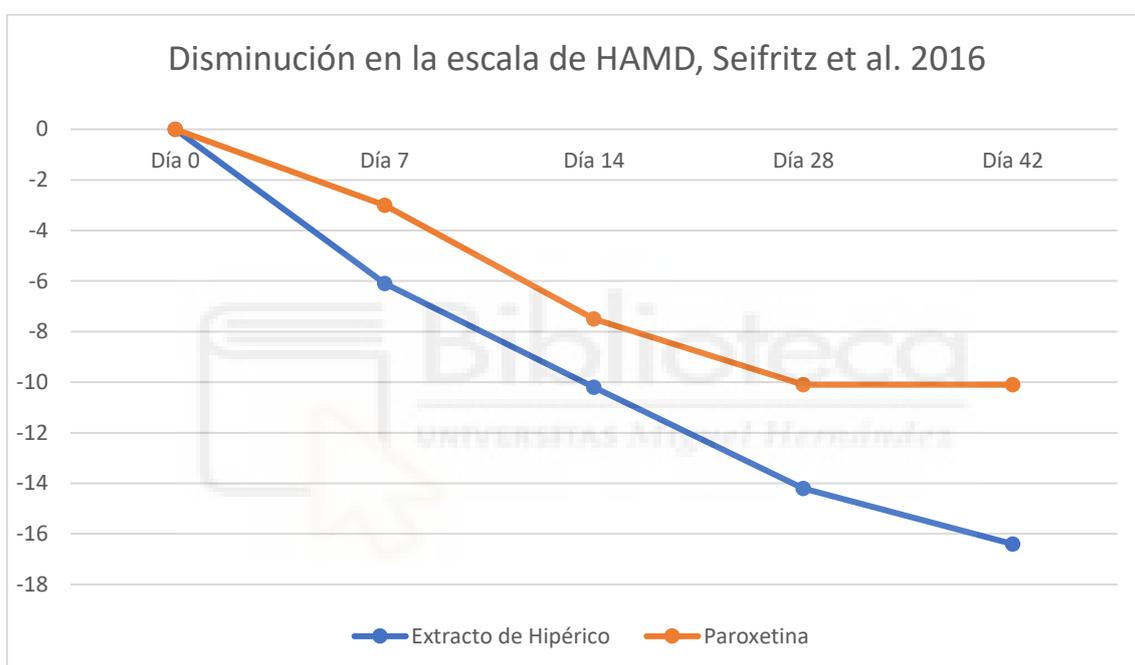


Figura 9. Comparativa de efectividad entre Extracto de Hipérico y Paroxetina. Seifritz et al. 2016

La conclusión del ensayo es que en estos cuadros depresivos leves a moderados, el extracto de hipérico podría suponer una mejor alternativa a la paroxetina, teniendo en cuenta además, el mejor perfil de seguridad que tiene el medicamento fitoterápico.

Por otra parte, es importante mencionar el tiempo en el que el tratamiento antidepresivo empieza a hacer efecto en el paciente. Estudios de doble ciego constatan los efectos tanto del hipérico como de la fluoxetina pueden comenzar tan pronto como en las primeras dos semanas de tratamiento, pero que una reducción de al menos un 25% del puntaje en HAMD sucede a partir del tercer mes de tratamiento. (29)

Tanto la fluoxetina como los demás inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina a menudo muestran un empeoramiento de los síntomas al inicio del tratamiento (semana 1 a 4), y suponen el abandono del tratamiento de una significativa cantidad de pacientes. En cuanto al tratamiento con extractos de hipérico, este empeoramiento no sucede, y el abandono del tratamiento ocurre más a menudo por problemas gastrointestinales.



5.3. Reacciones adversas y consideraciones de seguridad del Hipérico.

Una de las principales características que buscamos en un tratamiento nuevo para una enfermedad es el perfil de seguridad del medicamento. Tanto las complicaciones en la salud del paciente que pueda ocasionar como las molestias que puedan hacer que el paciente interrumpa el tratamiento. En una enfermedad como la depresión es crucial que el paciente tenga una buena adherencia, para prevenir recaídas y/o efectos rebote.

En este apartado de la revisión bibliográfica se tratará de aportar información sobre los efectos indeseables que puede causar el tratamiento con el hipérico por sí mismo, y los motivos por los cuales el paciente puede desistir del tratamiento. La evaluación de interacciones medicamentosas se tratará en el siguiente apartado del trabajo.

Cuando hablamos de los efectos adversos que puede ocasionar el tratamiento con hipérico, tenemos en cuenta:

- Síntomas gastrointestinales. Este es el efecto adverso más frecuente en el tratamiento con hipérico, e incluye (ordenado de mayor a menor frecuencia):
 - Náuseas.
 - Dolor abdominal.
 - Pérdida de apetito.
 - Diarrea.
- Reacciones alérgicas. Como prurito o erupción cutánea.
- Fatiga.
- Ansiedad.
- Mareos.

En el estudio de Woelk (30), en el que se trataron 3250 pacientes con extractos de *Hypericum perforatum*, tan solo 79 casos (2,43%) presentaron efectos indeseados relacionados con la medicación, y 37 pacientes abandonaron el tratamiento por este motivo (1,11%).

Estudios hechos por otros autores y por la Organización Mundial de la salud reportan los mismos resultados, siendo los síntomas gastrointestinales, y en específico náuseas los efectos adversos más frecuentes. (31)

Existe un efecto adverso adicional causado por la ingesta de extractos del hipérico, y es la Fotosensibilidad. Como se ha discutido en el apartado 5.1, la hipericina y pseudohipericina en concreto son reactivas a las dosis de luz natural, y por ello se utilizan para la Terapia Fotodinámica del Cáncer. Pero un efecto beneficioso en el tratamiento del Cáncer puede ser también un efecto no deseado en el tratamiento de la depresión. Y es que se ha medido la fotosensibilidad en la piel después de la administración de múltiples dosis de extracto de *Hypericum perforatum*, y en ciertos pacientes del ensayo ha causado eritema (19). Además, se cree que en ensayos de animales que han consumido esta planta se ha determinado cierta fototoxicidad.

Cabe decir que esta fototoxicidad y fotosensibilidad se ha determinado con altas dosis de extracto de hipérico, y que estas dosis han sido administradas únicamente para llegar a la máxima concentración de hipericina en plasma sanguíneo, por lo que a dosis terapéuticas este efecto adverso puede no aparecer.

También hay que mencionar que en estudios previos sobre los efectos adversos que se han comentado en este trabajo, han ocurrido episodios de prurito y erupción cutánea, que se atribuyen a reacciones alérgicas, pero que podrían ser causados por la fotosensibilidad que produce la hipericina.

Otro estudio indica que en general los efectos no deseados de pacientes con depresión tratados con un extracto comercial de hipérico no son distintos a los efectos no deseados causados por placebo en otros pacientes provenientes del mismo ensayo. Sin embargo, sí que existe un efecto secundario en el que el hipérico se comporta distinto al placebo, y es que en algunas de las mujeres que han recibido el tratamiento con hipérico se producen alteraciones del ciclo menstrual y dismenorrea. Aun así, estos efectos adversos son muy extraños, y el autor no los considera relevantes (32).

5.4. Posibles mecanismos de interacción con otros fármacos.

El Hipérico como tratamiento fitoterápico, o más concretamente, el extracto de *Hypericum perforatum*, no sólo tiene aplicación en la depresión, como veremos en siguientes apartados, sino que es una planta comúnmente utilizada para el tratamiento de otras dolencias. Por ello, este apartado es de conocimiento especialmente importante desde el punto de vista de un profesional de la salud, ya que como se podrá ver a continuación, el hipérico tiene interacciones medicamentosas relevantes que es necesario conocer.

La primera interacción que se va a discutir es con medicamentos precisamente dirigidos al tratamiento de la depresión. De una manera u otra tanto los antidepresivos clásicos (antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO) como los ISRS, tienen como función el aumento de la concentración de serotonina en la hendidura sináptica. Así mismo, el hipérico también funciona de la misma manera, gracias a la hiperforina y la hipericina, como se ha descrito en el apartado 5.1.

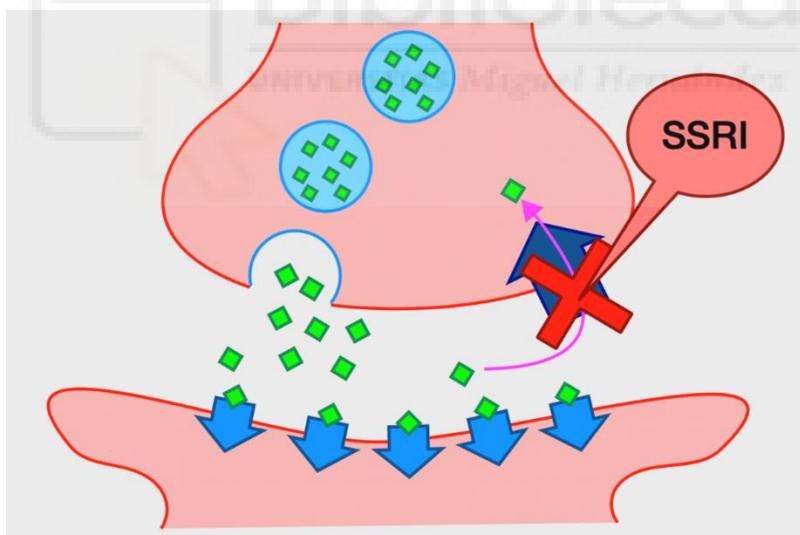


Figura 10. Mecanismo de acción de la recaptación de serotonina. (Licencia Creative Commons).

Por esta razón cuando extractos de hipérico se administran conjuntamente con otros medicamentos antidepresivos, se corre un alto riesgo de padecer el Síndrome Serotoninérgico, la cual es una reacción potencialmente grave y que en algunos casos provoca la muerte del individuo. El Síndrome serotoninérgico se produce por una hiperestimulación de los receptores de 5-HT, por exceso de

serotonina en la hendidura sináptica y saturación de los receptores. Este cuadro se manifiesta con:

- Cambios en los estados mentales.
- Hiperactividad autónoma.
- Anormalidades neuromusculares.

Los síntomas pueden ir desde diarrea y temblores hasta delirios, rigidez muscular e hipertermia en los casos más graves. (33)

Muchos de estos síntomas en estadios tempranos del síndrome pueden ser obviados por los médicos y derivar a casos más graves, en los que puede provocar secuelas de por vida como la rabdomiólisis, en la que la temperatura del músculo puede llegar a más de 41°C y provocar su rotura liberando mioglobina y más componentes musculares al torrente sanguíneo. Como resultado puede causar daño renal y en casos más severos la muerte del paciente.

En su estudio, Bonetto et al. (34) analiza un caso de una mujer de 28 años, que ingresa en el hospital con pérdida de conciencia, y posteriores convulsiones sin lesiones cerebrales observadas en el tomógrafo. La paciente presenta índices de rabdomiólisis y síndrome serotoninérgico, causado por estos tres medicamentos que toma simultáneamente:

- Extracto de *Hypericum perforatum* en pastillas (autoprescrito por la paciente).
- Fluoxetina para episodios depresivos y trastornos alimenticios.
- Eletriptán para el tratamiento de las migrañas, recetado por el médico.

Cabe destacar que el síndrome serotoninérgico no se produce exclusivamente por la interacción del hipérico con otros antidepresivos, sino que también podría desarrollarse entre el hipérico y los siguientes fármacos:

- Analgésicos opiáceos.
- Medicamentos para el tratamiento de la tos a demanda.
- Antibióticos.

- Agentes para la reducción de peso.
- Antieméticos.
- Antimigrañosos.
- Drogas de abuso.

La segunda interacción medicamentosa que hay que tener en cuenta al iniciar un tratamiento con extractos de hipérico es básicamente con cualquier medicamento que tenga metabolismo hepático, ya que el hipérico puede inducir la actividad de las enzimas hepáticas del citocromo P450, especialmente CYP2C9 y CYP3A4.(32) De esta forma, los medicamentos con estrecho margen terapéutico suponen una interacción significativa con el hipérico, y debe prestarse especial atención por los riesgos que suponen.

Entre estos medicamentos, los más representativos podrían ser:

- Anticoagulantes (por ejemplo, Warfarina o Acenocumarol): Extractos de hipérico pueden disminuir la eficacia de estos medicamentos, aumentando el riesgo de formación de coágulos.
- Anticonceptivos Orales: Se puede reducir la efectividad de estos medicamentos, aumentando el riesgo de embarazo no deseado.
- Fármacos para el Tratamiento del Cáncer (quimioterapia): Disminución de la efectividad de estos medicamentos.
- Medicamentos para el Trastorno Bipolar (como derivados del Litio): Disminución de los niveles de estos medicamentos en sangre, y por tanto descontrol de este trastorno mental.
- Antiepilépticos (como la fenitoína o carbamazepina): El hipérico puede reducir la eficacia de estos medicamentos, lo que aumenta el riesgo de convulsiones.
- Hipolipemiantes (como las estatinas): Puede ocasionar un incremento en el nivel de colesterol en el paciente o no disminuir el colesterol como debe.

- Agentes antiarrítmicos (Digoxina). El hipérico puede disminuir los niveles de digoxina en sangre, reduciendo su eficacia y teniendo resultados potencialmente graves para la salud del paciente.

Otro mecanismo de acción por el que el hipérico interacciona con otros medicamentos es la modulación de la expresión de la Glicoproteína-P, un transportador molecular importante para ciertos fármacos. Se cree que el hipérico puede aumentar la expresión de la Glicoproteína-P, aumentando el eflujo de estos medicamentos(35). Los fármacos con los que se debe tener especial cuidado antes de empezar el tratamiento con extractos de hipérico son:

- Inmunosupresores (como la ciclosporina): La interacción puede reducir los niveles de estos medicamentos en sangre, lo que es peligroso en pacientes trasplantados.
- Inhibidores de la Proteasa y Antirretrovirales (utilizados en el tratamiento del VIH): El hipérico puede disminuir la eficacia de estos medicamentos, comprometiendo el control del VIH.

5.5. Posología.

En el siguiente apartado de esta revisión bibliográfica, se abordará un aspecto fundamental en el uso terapéutico del hipérico: su posología. Determinar la dosis adecuada de *Hypericum perforatum* para el tratamiento de la depresión presenta desafíos únicos, principalmente debido a la naturaleza de la fitoterapia y a las características específicas de esta planta medicinal.

A diferencia de los medicamentos convencionales, cuyas dosis se pueden precisar con exactitud gracias a los principios activos estandarizados, los extractos de hipérico presentan variaciones en la concentración de sus componentes activos. Esta variabilidad se debe a varios factores, incluyendo las condiciones de cultivo, la recolección, el procesamiento de la planta y la metodología de extracción utilizada. Como resultado, distintos lotes del mismo producto de hipérico pueden tener diferentes niveles de principios activos como la hipericina, la hiperforina y otros flavonoides.

Esta falta de estandarización en los extractos de hipérico plantea dificultades para establecer una posología precisa y uniforme. Además, la variabilidad en la concentración de principios activos puede influir en la eficacia y seguridad del tratamiento, lo que requiere una consideración cuidadosa y un monitoreo riguroso.

De esta forma, se tendrá en cuenta la información disponible sobre las dosis de hipérico utilizadas en estudios clínicos, recomendaciones de dosificación basadas en la evidencia actual y la complejidad que plantea la dispensación de estos extractos, sobre todo desde el punto de vista del farmacéutico.

Según la información proporcionada por la EMA (European Medicines Agency), la posología queda recogida en la siguiente tabla, teniendo en cuenta el estado depresivo en el que se encuentra el paciente, la posología de diferentes concentraciones de la droga y las diferentes duraciones del tratamiento.(36)

Depresión Leve a Moderada

1. Extracto de Hierba Seca (DER 3-7:1). Solvente para la extracción: metanol 80% V/V.

Tabla 2. Posología para el tratamiento de la depresión leve a moderada. (European Medicines Agency).

Dosis	Frecuencia	Dosis diaria	Duración del Tratamiento
300-600mg de la preparación herbal. Vía oral.	De 1 a 3 veces al día	De 600 a 1800mg	4 semanas. Si los síntomas persisten consultar al médico
900mg de la preparación herbal. Vía oral.	1 vez al día	900mg	4 semanas. Si los síntomas persisten consultar al médico

Uso para adultos y ancianos, no recomendado en niños menores de 12 años por falta de información. Evitar la exposición a luz solar intensa durante el tratamiento, tener en cuenta las consideraciones para las interacciones medicamentosas mencionadas en el punto 5.4.

Tratamiento de los síntomas de Depresión moderada a corto plazo

2. Extracto de Hierba Seca (DER 2.5-8:1). Solvente para la extracción: etanol 50-68% V/V.

Tabla 3. Posología para el tratamiento de la depresión moderada a corto plazo. (European Medicines Agency).

Dosis	Frecuencia	Dosis diaria	Duración del Tratamiento
600mg-612mg de la preparación herbal. Vía oral.	1 vez al día	De 600 a 612mg	6 semanas. Si los síntomas persisten consultar al médico
250-600mg de la preparación herbal. Vía oral.	2-3 veces al día	500-1200mg	6 semanas. Si los síntomas persisten consultar al médico

Uso para adultos y ancianos, no recomendado en niños menores de 12 años por falta de información. Evitar la exposición a luz solar intensa durante el

tratamiento, tener en cuenta las consideraciones para las interacciones medicamentosas mencionadas en el punto 5.4.

En el caso de que se produzca sobredosis, se recomienda proteger al paciente de la luz solar y otras fuentes de luz ultravioleta durante 1-2 semanas.

El hipérico no está recomendado en embarazo y lactancia, no se ha establecido un perfil de seguridad para estos casos, pero se ha demostrado que en animales provoca toxicidad.

Estas consideraciones de la EMA, las cuales son bastante claras en la posología de los extractos de hipérico. Sin embargo, para los extractos comerciales comúnmente distribuidos en farmacias debemos seguir las indicaciones del laboratorio que prepara el extracto, ya que pueden tener una concentración de hipericina e hiperforina distinta al extracto propuesto por la EMA.

Se han tenido en cuenta algunos extractos de *Hypericum perforatum* comercializados en España, y se comparan a continuación:

Tabla 4. Extractos de Hypericum perforatum comercializados en España.

Laboratorio	Contenido	Posología
Arkopharma	175 mg de extracto de <i>Hypericum perforatum</i> L. (sumidades floridas) (3.5-6:1).	2 cápsulas de 2 a 3 veces al día.
Aquilea	Extracto seco de sumidades floridas de <i>Hypericum perforatum</i> , L. 300mg	1 cápsula al día

Fuente: CIMA y AEMPS.

6. DISCUSIÓN

A lo largo de esta revisión bibliográfica se han tratado de cubrir todos los aspectos para conocer la validez de los extractos de *Hypericum perforatum* como tratamiento para el trastorno depresivo.

Se ha podido comprobar tras el análisis de los tres principios activos principales (hipericina, hiperforina y flavonoides) cómo éstos producen una acción sinérgica con la finalidad de aumentar los niveles de serotonina en el espacio sináptico, acción obligatoria para cualquier fármaco utilizado para el tratamiento de la depresión.

Además, tras evaluar su eficacia en clínica frente a placebos y tratamientos tradicionales para la depresión, ha demostrado su eficacia en cuadros depresivos leves y moderados, pudiendo ser un medicamento muy interesante en este tipo de casos.

El perfil de seguridad del hipérico es bastante positivo, lo que ayuda a que el paciente tenga una buena adherencia al tratamiento, característica crucial para patologías como la depresión. En la comparativa entre los efectos adversos del placebo y del hipérico, no existen grandes diferencias, y entre el hipérico y otros antidepresivos clásicos, queda reflejado como el hipérico produce efectos adversos más atenuados e incluso menos nocivos para el paciente. También es preciso mencionar que, en casos de sobredosis de extractos de hipérico, el efecto más grave es la fototoxicidad, que desaparece con el tiempo y sin intervención médica invasiva.

Las posibles interacciones farmacológicas del hipérico son la característica más importante que hay que tener en cuenta a la hora de iniciar un tratamiento. Estas interacciones pueden suponer un riesgo para la salud del paciente, según el fármaco con el que se produzca dicha interacción. Sin embargo, con un uso responsable o una prescripción médica, no presenta mayores problemas.

Tras los ensayos analizados en esta revisión bibliográfica, y también tomando como referencia el metaanálisis de Cui y Zheng de 2016(37) donde se comparan ensayos de los años 1966 a 2015, se concluye con que el hipérico es un medicamento fitoterápico de igual eficacia que los ISRS, y que su perfil de seguridad es superior. Por ello es un tratamiento viable para la depresión, y más

específicamente para depresión leve a moderada. Es por ello que en esta revisión bibliográfica no se pretende buscar en el hipérico un sustituto para los fármacos antidepresivos tradicionales, sino proporcionar una opción adicional que encaje con el perfil de cada paciente para prestar una atención sanitaria personalizada.

Los principales problemas que plantea el tratamiento con hipérico son, en gran medida, las adversidades que presenta cualquier tratamiento fitoterápico.

Se ha comprobado en la sección de Posología de esta memoria que puede resultar ambigua para un usuario común. Realizar extractos válidos según las indicaciones de la Agencia Europea de Medicamentos de las inflorescencias del hipérico no está al alcance de todos, por lo que lo más pragmático es que el usuario utilice extractos de hipérico comerciales. Estos extractos no tienen una obligada concentración de cada principio activo, y dependen en mayor medida del fabricante, por lo que un cambio de marca o situaciones en las que el paciente no tenga acceso al extracto que normalmente toma, puede comprometer el tratamiento.

Hay que añadir que, su caracterización como tratamiento fitoterápico, su libre comercialización y la falta de estandarización regulada de los extractos plantea ciertos problemas que el profesional sanitario debe saber abordar.

El primero de ellos es la creencia de que, al ser un producto natural o derivado de una planta, resulta totalmente inocuo para su consumo, y esto es una percepción muy distorsionada. Como hemos podido comprobar, el hipérico, aunque sea bastante seguro, puede producir efectos adversos, y mucho más importante, interacciones serias con otros medicamentos.

Esto destaca el problema de la libre comercialización de este producto. Un paciente sin la información adecuada puede consumir extractos de hipérico sin conocer las consecuencias que puede tener para su salud, por eso su comercialización debería estar siempre acompañada de una prescripción médica o un consejo farmacéutico.

El último de los problemas es la falta de estandarización de sus extractos, ya que, aunque la Agencia Europea del Medicamento establece unas pautas para

una extracción fiable, al ser un producto natural es más difícil controlar la concentración de principios activos, y las empresas que comercializan estos extractos no pueden asegurar una concentración de hiperforina, hipericina y flavonoides exacta.

De cara al futuro, es importante la estandarización de los extractos de hipérico y el desarrollo de guías de dosificación claras, que serán pasos importantes para su integración más amplia en la medicina convencional.



7.CONCLUSIONES

- La depresión es una patología compleja que abarca numerosos cuadros de distinta gravedad, que dependen de cada individuo y de su entorno. Es de vital importancia como profesionales de la salud dar un tratamiento adecuado a cada paciente, y eso significa tener en cuenta todas las variables para abordar la enfermedad.
- El análisis de los principios activos del Hipérico y su mecanismo de acción en el organismo permiten tenerlo en cuenta como un tratamiento para la depresión viable.
- La comparación de la efectividad del hipérico con antidepresivos tricíclicos e ISRS en diversos ensayos, constatan que los extractos de *Hypericum perforatum* son una alternativa terapéutica para cuadros depresivos que van de leves a moderados. Además, sus ventajas respecto a la seguridad y efectos adversos lo hacen un tratamiento especialmente interesante.
- Las interacciones farmacológicas son claras, y por ello es importante que el paciente consulte a su médico antes de empezar un tratamiento con hipérico, en especial si está bajo tratamiento de otros medicamentos antidepresivos, antirretrovirales, inmunosupresores y en general, fármacos que se metabolizan mayormente por vía hepática o intervienen en el sistema serotoninérgico.
- Finalmente, y teniendo en cuenta todos los factores a la hora de empezar un tratamiento para la depresión, se puede afirmar que el potencial del hipérico como alternativa a los fármacos antidepresivos tradicionales es considerable, sobre todo para pacientes que no toleran los efectos adversos de estos medicamentos o prefieren un medicamento fitoterápico. Por tanto, junto con un seguimiento, consejo profesional, y uso racional, se concluye que el hipérico debe tenerse en cuenta por los profesionales de la salud para su uso como tratamiento antidepresivo.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>. 2023. Depresión.
2. Instituto Nacional de Estadística. La salud mental en la pandemia. 2021.
3. Sub Laban T SA. Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969670/>. 2023;
4. Medina J, García de León M. Efectos secundarios de los antidepresivos. Vigilia-Sueño [Internet]. 2004;16:48–57. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-vigilia-sueno-270-articulo-efectos-secundarios-antidepresivos-13062069>
5. Benedí J. Farmacia Espacio de Salud Antidepresivos Revisión FORMACIÓN CONTINUADA. Vol. 19. 2005.
6. Davis HR. Hypericum : botanical sources, medical properties and health effects. In: Hypericum : botanical sources, medical properties and health effects. New York: Nova Publishers; 2015.
7. Saddiqe Z, Naeem I, Maimoona A. A review of the antibacterial activity of Hypericum perforatum L. Vol. 131, Journal of Ethnopharmacology. 2010. p. 511–21.
8. Canning S, Waterman M, Orsi N, Ayres J, Simpson N, Dye L. The Efficacy of Hypericum perforatum (St John's Wort) for the Treatment of Premenstrual Syndrome A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. 2005.
9. Liu YR, Jiang YL, Huang RQ, Yang JY, Xiao BK, Dong JX. Hypericum perforatum L. Preparations for menopause: A meta-analysis of efficacy and safety. Vol. 17, Climacteric. Informa Healthcare; 2014. p. 325–35.
10. Wölflé U, Seelinger G, Schempp CM. Topical application of St John's wort (Hypericum perforatum). Vol. 80, Planta Medica. 2014. p. 109–20.

11. SARIYILDIZ A, KAPLAN HM, ŞİNGİRİK E, KOZANOGLU E. Modulatory effects of *Hypericum perforatum* extract on sciatic nerve injury-induced peripheral neuropathy: an experimental study on mice. *Cukurova Medical Journal*. 2023 Jul 2;48(2):513–21.
12. Zdunićzdunić G, God -Evac D, Milenkovićmilenković M, Vučićević D, Vučićević V, Savikin K, et al. Evaluation of *Hypericum perforatum* Oil Extracts for an Antiinflammatory and Gastroprotective Activity in Rats. *Phytother Res* [Internet]. 2009;23:1559–64. Available from: www.interscience.wiley.com
13. Ma S, Yang J, Yang B, Kang L, Wang P, Zhang N, et al. The Patient Health Questionnaire-9 vs. the Hamilton Rating Scale for Depression in Assessing Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry*. 2021 Nov 4;12.
14. Harrer G, Sommer H. Treatment of mild/moderate depressions with *Hypericum*. *Phytomedicine*. 1994;1(1):3–8.
15. Von Eggelkraut-Gottanka SG, Abu Abed S, Müller W, Schmidt PC. Quantitative analysis of the active components and the By-products of eight dry extracts of *Hypericum perforatum* L. (St John's Wort). *Phytochemical Analysis*. 2002;13(3):170–6.
16. Zanolli P. Role of Hyperforin in the Pharmacological Activities of St. John's Wort. Vol. 10, *CNS Drug Reviews*. 2004.
17. Beerhues L. Hyperforin. Vol. 67, *Phytochemistry*. 2006. p. 2201–7.
18. Cui Y, Ang CYW, Beger RD, Heinze TM, Hu L, Leakey J. IN VITRO METABOLISM OF HYPERFORIN IN RAT LIVER MICROSOMAL SYSTEMS.
19. Roby CA, Anderson GD, Kantor E, Dryer DA, Burstein AH. St John's Wort: Effect on CYP3A4 activity. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;67(5):451–7.
20. Karioti A, Bilia AR. Hypericins as potential leads for new therapeutics. Vol. 11, *International Journal of Molecular Sciences*. 2010. p. 562–94.

21. Suzuki O, KY, OM, BS, & WH (1984). I of MO by HypericinPM 50(03), 272–274. Inhibition of Monoamine Oxidase by Hypericin 273 Results and Discussion.
22. Carradori S, Secci D, Petzer JP. MAO inhibitors and their wider applications: a patent review. Vol. 28, Expert Opinion on Therapeutic Patents. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 211–26.
23. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: Part one - Photosensitizers, photochemistry and cellular localization. Vol. 1, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. Elsevier; 2004. p. 279–93.
24. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2008.
25. Woelk et al. Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial. 2000.
26. Davidson et al. Effect of Hypericum perforatum (St John's Wort) in Major Depressive Disorder [Internet]. 2002. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
27. Schrader E (2000). Equivalence of St John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression. 2000;
28. Seifritz E, Hatzinger M, Holsboer-Trachsler E. Efficacy of Hypericum extract WS® 5570 compared with paroxetine in patients with a moderate major depressive episode – a subgroup analysis. Int J Psychiatry Clin Pract. 2016 Jul 2;20(3):126–32.
29. Papakostas GI, Crawford CM, Scalia MJ, Fava M. Timing of clinical improvement and symptom resolution in the treatment of major depressive disorder: A replication of findings with the use of a double-blind, placebo-controlled trial of Hypericum perforatum versus fluoxetine. Neuropsychobiology. 2008 Feb;56(2–3):132–7.

30. Woelk H, Burkard G, Grunwald J. Benefits and Risks of the Hypericum Extract LI 160: Drug Monitoring Study with 3250 Patients.
31. Ernst E, Rand J, Barnes C, Stevinson. Adverse effects profile of the herbal antidepressant St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.). 1998;
32. Trautmann-Sponsel RD, Dienel A. Safety of Hypericum extract in mildly to moderately depressed outpatients: A review based on data from three randomized, placebo-controlled trials. *J Affect Disord.* 2004 Oct 15;82(2):303–7.
33. Boyer EW, Shannon M. The Serotonin Syndrome. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2005 Mar 17;352(11):1112–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra041867>
34. Bonetto N, Santelli L, Battistin L, Cagnin A. Serotonin syndrome and rhabdomyolysis induced by concomitant use of triptans, fluoxetine and hypericum. *Cephalalgia.* 2007 Dec;27(12):1421–3.
35. Hennessy M, Kelleher D, Spiers JP, Barry M, Kavanagh P, Back D, et al. St John's Wort increases expression of P-glycoprotein: Implications for drug interactions. Vol. 53, Blackwell Science Ltd *Br J Clin Pharmacol.* 2002.
36. Medicines Agency E. European Union herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba Final-Revision 1 [Internet]. 2008. Available from: www.ema.europa.eu/contact
37. Cui YH, Zheng Y. A meta-analysis on the efficacy and safety of St John's wort extract in depression therapy in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors in adults. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016 Jul 11;12:1715–23.