



## FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

# ***Hypericum perforatum*, aspectos relevantes en su uso tradicional como antiinflamatorio. Revisión sistemática**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Mayo 2019

**Autor:** Andreu Comós Martínez  
**Modalidad:** Revisión bibliográfica sistemática  
**Tutor:** Dr. José Antonio Picó Monllor

**ÍNDICE:****Resumen**

1.- INTRODUCCIÓN: .....	4
2.- OBJETIVOS: .....	9
3.- METODOLOGIA: .....	10
3.1.- Diseño: .....	10
3.2.- Fuente de obtención de datos: .....	10
3.3.- Tratamiento de la información: .....	10
3.4.- Selección final de los artículos: .....	12
3.5.- Evaluación de la calidad metodológica: .....	12
3.6.- Extracción de los datos: .....	12
4.- RESULTADOS: .....	13
5.- DISCUSIÓN: .....	19
6.- CONCLUSIÓN: .....	23
7.- AGRADECIMIENTOS: .....	24
8.- BIBLIOGRAFÍA: .....	25

## RESUMEN

### OBJETIVO:

Realizar una revisión bibliográfica sobre la evidencia de la actividad antiinflamatoria del *Hypericum perforatum*, usado en medicina tradicional.

### MÉTODO:

Revisión sistemática de la literatura científica recogida en las bases de datos The Cochrane Library, Embase, MEDLINE (vía Pub Med), Scopus, Web Of Science y Lilacs hasta el 29 de marzo de 2019 además de la búsqueda manual. La ecuación de búsqueda se realizó mediante la utilización de descriptores junto a la consulta de los campos de registro de título y resumen con términos libres.

### RESULTADOS:

Se encontraron 472 referencias, de las cuales se seleccionaron 12 documentos atendiendo a los criterios de inclusión y exclusión: 2 (16,7%) artículos que tratan sobre el uso tópico de diferentes extractos en humanos para tratar procesos inflamatorios, 1 (8,3%) informe de la EMA sobre los diferentes usos, 1 (8,3%) monografía sobre los diferentes usos de forma tradicional, 6 (50%) artículos que investigan in vitro el posible mecanismo de acción de la actividad antiinflamatoria y 2 (16,7%) artículos que tratan sobre la utilidad como tratamiento antiinflamatorio en ratones.

### CONCLUSIÓN:

El efecto antiinflamatorio de las preparaciones tópicas de *Hypericum Perforatum* es evidente. Sin embargo, el mecanismo de acción que ejercen los diferentes metabolitos secundarios presenta contradicciones. Por lo que, las investigaciones deberían dirigirse a concretar el mecanismo de acción y las posibles interacciones entre ellos. La utilización y correcta preparación de aceite de hipérico o preparaciones tópicas puede ser eficaz en procesos inflamatorios leves.

**PALABRAS CLAVE:** Hipérico, antiinflamatorio, uso tradicional.

## 1.- INTRODUCCIÓN:

Desde la antigüedad hasta nuestros días el consumo de plantas para mejorar la salud ha sido constante en todas las sociedades. Ya en el papiro Ebers (1500 a. C.), considerado la farmacopea y tratado de la medicina más antiguo, se describen distintas patologías, así como las prescripciones a base de plantas consideradas efectivas para tratarlas. Esto nos da una idea de la importancia de la etnobotánica y etnofarmacología desde tiempos remotos, que aun sin evidencia científica, trataban algunas afecciones comunes utilizando la cultura popular y experiencia aprendida.

Con el paso de los años la sociedad ha ido evolucionando, lo que ha permitido estudiar y adquirir conocimientos en base a los resultados obtenidos, tras la utilización y posterior observación de lo que ocurría al utilizar las plantas para tratar las diferentes patologías, según las distintas necesidades de los humanos en las distintas épocas. Una forma de relacionar la patología con la planta a utilizar era comparando la forma de la zona afectada con la morfología de las distintas partes de la planta. Esta parte utilizada de la planta es lo que se conoce como droga vegetal, definida actualmente como parte de la planta medicinal utilizada con fines terapéuticos o preventivo. Todo esto, ha hecho que con el tiempo haya aumentado el interés por la utilización de las plantas como remedio natural, por lo que la ciencia se ha centrado en caracterizar los compuestos que podían estar presentes en las distintas partes de ellas para así poder dilucidar el mecanismo por el cual producen el efecto buscado. De esta forma es como debe estudiarse la evidencia científica de un tratamiento, para así poder afirmar con rotunda certeza que el compuesto químico presente en la droga vegetal de la planta equis interfiere en un proceso metabólico celular variándolo y consiguiendo el efecto buscado para tratar la patología a solucionar.

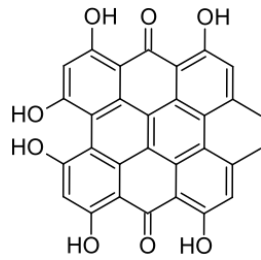
Entre todas plantas utilizadas como remedio natural podemos encontrar *Hypericum perforatum* (Figura 1A), también conocida como hierba de San Juan o hipérico. Es una planta de la familia de *Hyperaceae*, de tipo herbácea, que puede medir de 50 a 80cm. Su distribución es amplia, desde Australia hasta América, pero originaria de Europa, Asia occidental y Norte de África. Las hojas

son ovaladas, verdes y con disposición opuesta, en ellas podemos encontrar unas glándulas amarillentas en las cuales secretan aceites esenciales y que, si se aplastan con las manos, deja un tono violáceo en la piel. En la Figura 1B se muestra la flor, considerada la parte activa (droga vegetal) de la planta de color amarillo y se disponen en inflorescencias racemosas llamadas panículas. La corola, está formada por cinco pétalos, durante los meses entre mayo y septiembre aparecen unas bolsas secretoras las cuales también contienen aceites esenciales<sup>(1)</sup>. En la droga vegetal se encuentran los principales compuestos (Tabla 1) como la hipericina, un derivado de la antraquinona, y la hiperforina derivada de la floroglucina, pero parece ser que no solo estos son los que podrían poseer dichas propiedades, también podemos encontrar ácido clorogénico, amentoflavona, quercetina y pseudohipericina. Aparte de los mencionados, existen otros compuestos que por el momento no han podido ser caracterizados. A pesar de ello, los pocos conocidos si han sido estudiados con amplitud y concreción, pudiendo así ampliar los conocimientos y la evidencia sobre los diferentes usos en medicina tradicional que se la ha venido dando hasta la fecha.

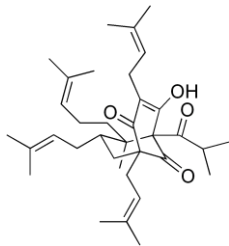


Figura 1A. Planta medicinal. 1B. Droga vegetal de *Hypericum perforatum* L.

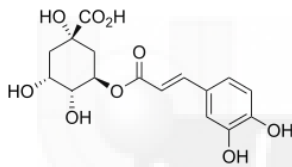
Tabla 1 con las estructuras químicas de los principales metabolitos secundarios activos de la droga vegetal *Hypericum perforatum L*



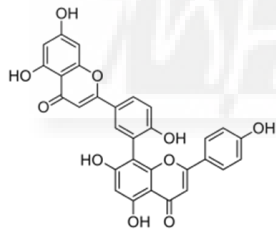
Hipericina



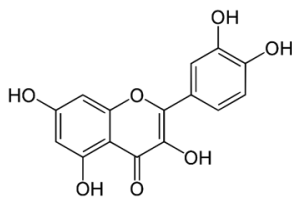
Hiperforina



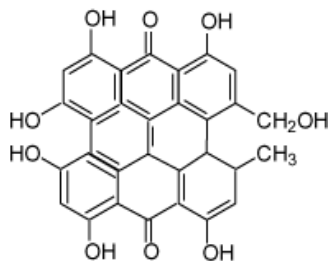
Ácido clorogénico



Amentoflavona



Quercetina



Pseudohipericina

El hipérico, se ha utilizado en medicina tradicional, en forma de diferentes preparaciones, tanto en España como en otros países. Los usos han sido muy diversos, desde antidepresivo y antitumoral tomado en formulaciones orales, hasta cicatrizante y antiinflamatorio aplicado con formulaciones tópicas, entre otros<sup>(2,3)</sup>. Resulta de interés investigar la medicina tradicional para poder descubrir nuevas posibilidades terapéuticas, centrado en la caracterización de los diferentes metabolitos secundarios activos de la planta para poder concretar el mecanismo por el que actúan. Esto puede resultar muy útil para el descubrimiento de nuevos compuestos con mejor perfil terapéutico que los actuales, mejorándose así la seguridad y eficacia del tratamiento. Aquí es donde tiene un papel muy importante la etnobotánica y la etnofarmacología, ya que son disciplinas donde se recopila información que puede ser útil para descubrir nuevos fármacos o nuevas aplicaciones de fármacos ya conocidos, para ello deben realizarse estudios retrospectivos que, disminuirían la inseguridad que existe en estas preparaciones tradicionales. A pesar de que la OMS (1996) dice: *"Si el producto se ha utilizado tradicionalmente sin demostrar daños, no se debe emprender ninguna acción regulatoria restrictiva específica a menos que nuevas pruebas requieran una evaluación revisada de riesgo-beneficio"*.

Respecto a los aspectos legislativos que regulan este tipo de plantas, hay que tener en cuenta que se debe cumplir el RD 1345/2007, el cual regula los preparados a partir de las drogas vegetales que se obtienen al someterlas a diferentes tratamientos (extracción, destilación, prensado, fraccionamiento, purificación, concentración o fermentación), incluyéndose las drogas vegetales trituradas o pulverizadas, las tinturas, los extractos, los aceites esenciales, los zumos exprimidos y los exudados. A demás, para considerarse medicamento deben cumplir con la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios (LGURM) donde define medicamento, y cita textualmente: *"toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o*

*metabólica, o de establecer un diagnóstico médico*”. En cambio, para considerarlo medicamento tradicional a base de plantas debe cumplir lo que dicta la Directiva 2004/24/CE y el RD 1347/2007 donde se regulan este tipo de preparados.

Actualmente en la base de datos de medicamentos BotPlus, del Consejo General Oficial de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y el Centro de Información de Medicamentos (CIMA), no se encuentra ningún medicamento en cuya composición entre el hipérico para uso tópico como antiinflamatorio. Por lo que, legalmente en el mercado farmacéutico no existen este tipo de preparados a disposición del mercado y los clientes para poder tratar la inflamación. A pesar de ello, se siguen utilizando por curanderos, naturópatas, etc. De todo el mundo preparados tópicos de hipérico con utilidad antiinflamatoria. Concretamente, en Xert (localidad del interior de la provincia de Castellón), entre otros, ha sido usado tópicamente desde hace muchos años mediante una extracción con aceite de oliva y tras maceración al sol durante 40 días para tratar las contusiones, quemaduras, otitis y todo tipo de procesos inflamatorios. Los resultados en pacientes parecen apuntar un evidente efecto antiinflamatorio. Sería interesante comprobar que el conocimiento empírico de las preparaciones artesanales de *Hypericum perforatum*, utilizadas como antiinflamatorio tópico, tienen correlación con la medicina basada en la evidencia.



## 2.- OBJETIVO:

Con los antecedentes expuestos en este trabajo se plantea el siguiente objetivo:

Revisar la literatura científica sobre las propiedades antiinflamatorias tóxicas de la droga vegetal del *Hypericum perforatum L.*



### **3.- METODOLOGIA:**

#### **3.1.- Diseño:**

Estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los trabajos recuperados mediante revisión bibliográfica sistemática, en la que se llevó a cabo la búsqueda de los componentes de investigación del estudio realizado.

- Población: aquellos participantes que puede beneficiarse del efecto antiinflamatorio.
- Intervención: acción a analizar, en este caso el efecto antiinflamatorio tópico de hipérico.
- Resultado: es la medida a estudiar, se trata de valorar las propiedades beneficiosas del hipérico, como antiinflamatorio tópico.

#### **3.2.- Fuente de obtención de los datos**

Los datos se obtuvieron de la consulta directa y acceso, vía Internet, a las siguientes bases de datos bibliográficas del ámbito de las ciencias de la salud MEDLINE (vía PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library*, Scopus, *Web of science*.y LILACS.

#### **3.3.- Tratamiento de la información**

Una vez definidos los componentes de la investigación, se procedió a la búsqueda en el DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) de los descriptores de la salud oportunos en función de los componentes de la investigación, con el objetivo de obtener el MeSH (*Medical Subjects Headings*) encabezados de temas médicos. En la Tabla 2 se nombran los descriptores principales Hipérico (*Hypericum*), Medicina Tradicional (*medicine traditional*) y Antiinflamatorios (*Anti-inflammatory Agents*). Sin filtros. Se manejaron, tanto los descriptores como en “términos de búsqueda” en los campos de título y resumen. Se utilizaron los *Entry Terms*. No se emplearon los calificadores de materia (*Subheadings*).

Tabla 2. Principales descriptores y algunos “entry terms” utilizados en la estrategia de búsqueda

Palabras clave	DeCS	MeSH
<b>PRINCIPALES:</b>		
<b>Hipérico</b>	Hipérico	Hypericum
<b>Uso tradicional</b>	Medicina tradicional	Medicine, Traditional
<b>Antiinflamatorio</b>	Antiinflamatorios	Anti-Inflammatory Agents
Complementarios:		
<b>Medicina alternativa</b>	Medicina alternativa	Complementary therapies
<b>Inflamación</b>	Inflamación	Inflammation

La ecuación de búsqueda se realizó para su empleo en la base de datos Medline, vía PubMed, mediante la utilización de los conectores booleanos y quedando de la siguiente forma:

```

((((“Anti-Inflammatory Agents”[Mesh] OR “Agents,
Antiinflammatory”[Title/Abstract] OR “Antiinflammatories”[Title/Abstract] OR
“Antiinflammatory Agents[Title/Abstract]” OR “Agents, Anti-Inflammatory”
[Title/Abstract] OR “Agents, Anti Inflammatory”[Title/Abstract] OR “Anti-
Inflammatories”[Title/Abstract] OR “Anti Inflammatories” [Title/Abstract]))) AND
( (“Traditional Medicine”[Mesh] OR “Home Remedies”[Title/Abstract] OR “Home
Remedy”[Title/Abstract] OR “Remedies, Home”[Title/Abstract] OR “Remedy,
Home”[Title/Abstract] OR “Medicine, Primitive”[Title/Abstract] OR “Primitive
Medicine”[Title/Abstract] OR “Medicine, Folk”[Title/Abstract] OR “Folk
Medicine”[Title/Abstract] OR “Medicine, Indigenous”[Title/Abstract] OR
“Indigenous Medicine”[Title/Abstract] OR “Folk Remedies”[Title/Abstract] OR
“Folk Remedy”[Title/Abstract] OR “Remedies, Folk”[Title/Abstract] OR “Remedy,
Folk”[Title/Abstract] OR “Ethnomedicine”[Title/Abstract]))) AND
( (“Hypericum”[Mesh] OR “Hypericums”[Title/Abstract] OR “Hypericum
perforatum”[Title/Abstract] OR “Hypericum perforatums”[Title/Abstract] OR
“perforatums, Hypericum”[Title/Abstract] OR “St. Johns Wort”[Title/Abstract] OR
“Johns Wort, St.”[Title/Abstract] OR “Wort, St. Johns”[Title/Abstract] OR “St.
Johnswort”[Title/Abstract]))

```

La misma estrategia se utilizó en las diferentes bases de datos mencionadas, adaptando la anterior ecuación según las características de cada una de ellas. Además, la búsqueda libre fue llevada a cabo utilizando las palabras clave en el buscador de Google. La búsqueda se realizó desde la primera fecha disponible hasta el 29 de marzo de 2019.

### **3.4.- Selección final de los artículos:**

Se escogieron para su estudio los artículos que cumplieron los siguientes criterios: adecuarse a los objetivos de la búsqueda, estar publicados en revistas revisadas por pares y escritos en inglés, español, portugués, francés o alemán y disponer del texto completo. Se excluyeron aquellos que no trataban sobre *Hypericum perforatum*, y su relación con el efecto antiinflamatorio y/o valoraban otras patologías distintas del objetivo de estudio.

### **3.5.- Evaluación de la calidad metodológica.**

Se utilizaron las directrices para la publicación de estudios observacionales STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*)<sup>(4)</sup>, que contiene un listado de 22 aspectos esenciales que deben describirse en la publicación de estos estudios. Para cada artículo seleccionado se asignó un punto por cada ítem presente (en caso de no ser aplicable no puntuaba). Cuando un ítem estaba compuesto por varios puntos, estos se evaluaron de forma independiente, dándole el mismo valor a cada uno de ellos y posteriormente se realizó un promedio (siendo éste el resultado final de ese ítem), de tal forma que en ningún caso se pudiera superar la puntuación de un punto por ítem.

### **3.6.- Extracción de los datos:**

Los estudios se agruparon según las variables a estudio, con el fin de sistematizar y facilitar la comprensión de los resultados, considerando los siguientes datos: primer autor de la referencia bibliográfica y año de publicación, tipo de estudio, país, edad de los participantes, efecto de la intervención, periodo en el que se realizó el trabajo, intervención realizada y resultados obtenidos.

#### 4. RESULTADOS:

Con los criterios de búsqueda descritos se recuperaron 472 referencias, de las que tras depurar los duplicados y aplicar los criterios de inclusión y exclusión (Figura 2), fue posible recuperar a texto completo 12 referencias (Tablas 3, 4A y 4B).

Al evaluar la calidad de los artículos aceptados para la revisión mediante el cuestionario STROBE (Tabla 5), las puntuaciones oscilaban entre mínimo de 6.5 sobre (29.5%) y máximo de 11 (52.3%).

Se recuperaron 2 estudios clínicos en humanos realizados en el mismo año 2012 (Tabla 3). Los países fueron Serbia y Alemania. La población no supera la edad de 59 años. En ambos, el número de voluntarios incluidos en el estudio es menor de 22 y los resultados obtenidos, tras la aplicación tópica de diferentes extractos de hipérico con distintos vehículos, coinciden en la disminución del tiempo de recuperación del proceso inflamatorio. En el caso de Arsic (2012) el eritema inducido fue con lauril sulfato sódico (SLS) y en el estudio de Meinke (2012) mediante radiación UVB<sup>(5,6)</sup>.

El informe y la monografía de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) fueron publicados hace 10 años y se basan en la evidencia científica disponible hasta esa fecha<sup>(7,8)</sup>.

Respecto a los modelos experimentales in-vitro y con animales encontramos un mayor número de artículos (Tablas 4A y 4B). La mayoría de estos fueron realizados hace bastantes años, excepto uno del año 2018, además, el mayor número de estos son procedentes de Estados Unidos, excepto 2 realizados en Italia y 1 en Turquía. Los realizados en Estados Unidos son de los mismos autores, llevados a cabo sobre macrófagos de ratones RAW 264.7. En todos ellos, los resultados obtenidos coinciden, concluyendo que la respuesta inflamatoria disminuye al utilizar extracciones de *Hypericum perforatum*.

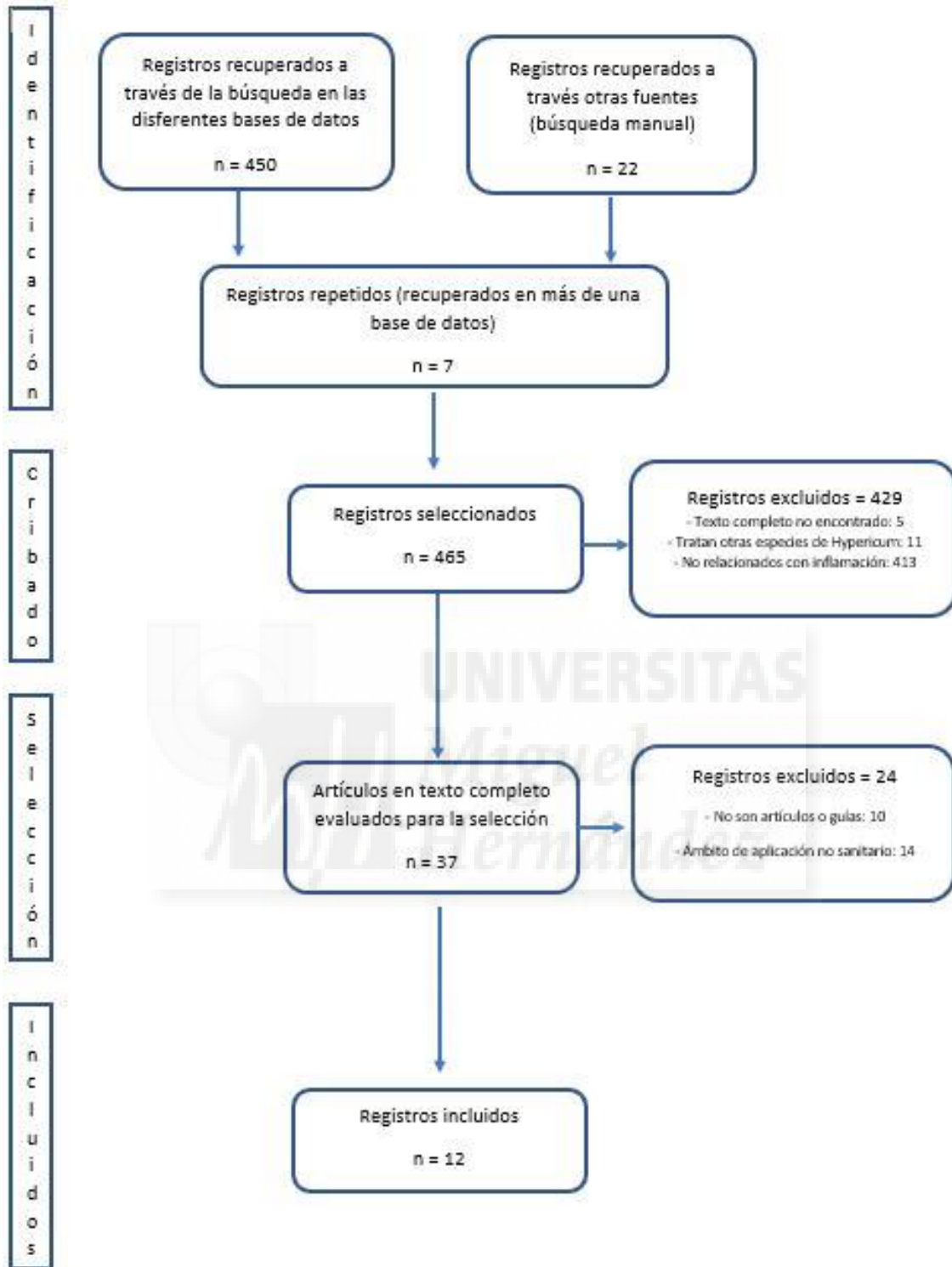


Figura 2. Diagrama de flujo de la selección de referencias recuperadas

Tabla 3. Estudios en humanos, informes y monografías

Autor, año	Tipo de estudio	País	Edad	Efecto	Periodo	Intervención realizada	Resultados obtenidos
Ivana Arsic, 2012	Estudio clínico: aleatorizado doble ciego	Serbia	Edad media: 24±3,2. Sexo: mujeres Nº voluntarias: 20	Estimar la utilidad de la aplicación dermatológica de las cremas preparadas para tratar eritema	7 días	Aplicación de 3 cremas preparadas con diferentes aceites y extracto de <i>H. perforatum</i> , comparado con los vehículos	Disminución del tiempo de recuperación de un proceso inflamatorio (eritema) con las cremas preparadas con extracto de <i>H. perforatum</i>
EMA, 2009	Informe de evaluación	Inglaterra	10	NA	NA	NA	NA
EMA, 2009	Monografía	Inglaterra	10	NA	NA	NA	NA
Martina C. Meinke, 2012	Estudio clínico: Aleatorizado Doble ciego	Alemania	Edad: De 19 a 59 años. Sexo: 4 hombres y 18 mujeres Nº voluntarios/as: 22	NC	NC	Aplicación tópica de una crema preparada con extracto de <i>H. perforatum</i> para medir la disminución del eritema comparado con el vehículo	La crema redujo significativamente el eritema inducido por UVB en comparación con el vehículo. La aplicación oclusiva de la crema HP en sitios de prueba no causó ninguna irritación en la piel

NC: No consta; NA: No aplica

Tabla 4A. Estudios en animales e in vitro

Autor, año	Tipo de estudio	País	Edad	Efecto	Periodo	Intervención realizada	Resultados obtenidos
Luca Dellafora, 2018	Modelo molecular basado en simulaciones de acoplamiento	Italia	NA	Evaluar la aptitud de la hipericina como inhibidor de la JAK1, enzima relevante en la respuesta inflamatoria	NA	Medición de la interferencia de la hipericina en mecanismos de señalización moleculares involucrados en la respuesta inflamatoria	La hipericina, entre otros compuestos, posiblemente inhibe JAK1, lo que explicaría parte de la actividad antiinflamatoria de dichos compuestos
Ipek Pesin Süntar, 2009	Experimental - EC	Turquía	10 ratones suizos albinos (20-25 g)	Investigar los efectos de los extractos y las fracciones de <i>Hypericum perforatum</i> mediante el uso de procedimientos guiados por bioensayos	21 días	Aplicación de diferentes extractos de <i>H. perforatum</i> sobre incisiones producidas a ratas y observación del tiempo de curación, comparado con indometacina	La actividad antiinflamatoria de los extractos de las partes aéreas de <i>H. perforatum</i> es dependiente de la dosis
Kimberly D. P. Hammer, 2007	Experimental - In vitro (EC)	Estados Unidos	Macrófagos de ratones RAW 264.7	Caracterizar la actividad antiinflamatoria y la citotoxicidad de diferentes extracciones de Hp, así como los compuestos presentes en estas extracciones	NA	Incubación de células de ratón RAW 264.7 productoras de PGE2 en diferentes extractos de <i>H. perforatum</i>	Los compuestos (hipericina e hiperforina) presentes en extractos de <i>H. perforatum</i> inhiben la producción de prostaglandina E2 (la cual participa en la respuesta inflamatoria)
Kimberly D.P. Hammer, 2008	Experimental - In vitro (EC)	Estados Unidos	Macrófagos de ratones RAW 264.7	Explicar la actividad antiinflamatoria de los 4 componentes presentes en las extracciones de <i>Hypericum perforatum</i>	NA	Exposición de macrófagos de ratón RAW 264.7 con 4 componentes (ácido clorogénico, amentoflavona quercetina y pseudohipericina) presentes en <i>H. perforatum</i> , para medir la producción de mediadores que participan en la respuesta inflamatoria	El sistema de 4 componentes inhibió la producción del factor de necrosis tumoral proinflamatorio de citoquinas (TNF- $\alpha$ )

NA: No aplica



Tabla 4B. Estudios en animales e in vitro

Autor, año	Tipo de estudio	País	Edad	Efecto	Periodo	Intervención realizada	Resultados obtenidos
Kimberly D.P. Hammer, 2010	Experimenta I – In vitro (EC)	Estados Unidos	Macrófagos de ratones RAW 264.7	Explicar la actividad antiinflamatoria de los 4 componentes presentes en las extracciones de <i>Hypericum perforatum</i>	NA	Utilización de los genotipos de Affymetrix, el análisis estadístico y la PCR cuantitativa en tiempo real para identificar objetivos genéticos clave del sistema de 4 componentes y la subfracción de un extracto de etanol de <i>Hypericum perforatum</i>	El sistema de 4 componentes y la fracción de <i>H. perforatum</i> se usaron como tratamientos que inhibieron la producción de PGE2 inducida por LPS en macrófagos de ratón RAW 264.7 en los estudios de perfiles de expresión génica. Diez genes pueden ser objetivos particularmente importantes para la actividad del sistema de 4 componentes y la fracción con estimulación de LPS y estos genes estaban involucrados en las vías de señalización inflamatoria, a saber, las vías JAK-STAT y eicosanoides
Nan Huang, 2012	Experimenta I – In vitro (EC)	Estados Unidos	NA	Determinar el impacto sobre los mediadores de la inflamación y citoquinas del extracto de <i>Hypericum perforatum</i>	NA	Se usó ARNsi para eliminar la expresión de SOCS3 en macrófagos RAW 264.7 e investigó el impacto del extracto de <i>Hypericum perforatum</i> y los 4 compuestos en mediadores inflamatorios y citoquinas	Se demostró que los 4 compuestos inhibían la activación de PGE2 y NO a través de SOCS3 inducida por LPS. La reducción de PGE2 se puede atribuir parcialmente a la actividad de la enzima COX-2, que se elevó significativamente con la caída de SOCS3.
Giuseppina Mattace Raso, 2002	Experimenta I – In vivo (EC)	Italia	NA	Evaluar la actividad antiinflamatoria de <i>Hypericum perforatum</i>	NA	Administración vía oral a ratones de extractos de <i>Hypericum perforatum</i>	El antiinflamatorio podría estar relacionado en parte con su modulación de la expresión de COX-2.
Silvio Sosa, 2007	Experimenta I – In vivo (EC)	Italia	NA	Medición la actividad antiinflamatoria tópica de diferentes extractos de <i>Hypericum perforatum</i> en el oído de ratones	NA	Aplicación de diferentes extractos de <i>Hypericum perforatum</i> con distintos vehículos al oído de ratones	Las preparaciones de <i>Hypericum perforatum</i> provocaron una reducción dependiente de la dosis del edema de oído inducido por Croton-oil en ratones, mostrando el siguiente orden de rango de actividad; extracto lipofílico > fracción etilacética > extracto hidroalcohólico.

NA: No aplica

Tabla 5. Análisis de la calidad metodológica de los estudios a través de los 22 ítems de valoración de la guía STROBE [1]

Referencia	Puntuación de los 22 ítems																						Total	%
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22		
<b>Süntar (3)</b>	1	1	1	1	1	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	1	1	NA	0	0	40,9
<b>Arsic (5)</b>	1	1	1	0	0,5	0	0	1	0	0	1	0,2	0	0	1	0,3	0	1	1	1	0	0	10	45,5
<b>Meinke (6)</b>	1	1	1	1	1	0,5	0	1	0	0	1	0,4	0	0,3	0	0,3	1	1	0	1	0	0	11,5	52,3
<b>Hammer (9)</b>	0,5	1	1	1	0	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0	1	NA	0	6,5	29,5
<b>Hammer (10)</b>	1	1	1	1	1	NA	1	NA	NA	NA	NA	0,4	NA	NA	NA	NA	NA	1	0	1	NA	1	10,4	47,3
<b>Dellafiora (11)</b>	1	1	1	1	0	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0	1	NA	1	8	36,4
<b>Hammer (12)</b>	1	1	1	1	0	NA	1	NA	NA	NA	NA	0,4	NA	NA	NA	NA	NA	1	0	1	NA	1	9,4	42,3
<b>Huang (13)</b>	1	1	1	1	1	NA	1	NA	NA	NA	NA	0,2	NA	NA	NA	NA	NA	1	0	1	NA	1	9,2	41,8
<b>Raso (14)</b>	0,5	1	1	1	0,5	NA	1	NA	NA	NA	NA	0,4	NA	NA	NA	NA	NA	1	0	1	NA	0	7,9	35,9
<b>Sosa (15)</b>	0,5	1	1	1	0,5	NA	1	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	1	0	1	NA	0	7	31,8

0 = no cumple el ítem ni ninguna de sus partes; 1 = cumple el ítem en su totalidad; 0 a 1 = cumple parcialmente el ítem; NA = no aplica.

## 5. DISCUSIÓN:

Durante la revisión de los diferentes artículos se ha podido comprobar que el estudio de la relación existente entre el *Hypericum perforatum* y el efecto antiinflamatorio es positivo, aunque es un tema poco tratado y que, por tanto, actualmente no se conocen resultados concluyentes. Una de las posibles causas es debido a los numerosos metabolitos secundarios activos extraídos de la droga vegetal, además de los que se forman en procesos de maceración de manera artesanal (al sol), así como la interferencia entre ellos. También resulta complicado describir el mecanismo de acción de los metabolitos secundarios activos a nivel molecular.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2009 emite un informe y una monografía sobre *Hypericum perforatum* donde describe las diferentes utilidades y aplicaciones de las distintas preparaciones, en él, se incluye la forma farmacéutica líquida o semisólida para el tratamiento sintomático de inflamaciones menores de la piel mediante la aplicación tópica, entre otras indicaciones y formulaciones, recomendando la no exposición solar sobre las áreas donde se aplica la preparación (efecto fototóxico). Además, aconseja que si los síntomas persisten durante más de 1 semana se consulte al médico u otro profesional calificado de la salud<sup>(7,8)</sup>.

En los estudios hechos en humanos podemos encontrar poca evidencia, además de que fueron realizados hace bastantes años. Los resultados aportados no pueden considerarse totalmente concluyentes ya que en ambos casos el número de participantes incluidos en el estudio es muy bajo, se necesitaría la inclusión de un mayor número para poder obtener unos resultados con mayor evidencia, así como ser observados durante un mayor periodo de tiempo, ya que 7 días es un periodo de tiempo muy corto, cierto que para valorar la reducción del proceso inflamatorio puede valorarse con el periodo establecido, pero sería posible que aparecieran efectos no deseados tras la exposición durante periodos más largos. En ambos casos se llega el mismo resultado, la disminución del tiempo de recuperación del proceso inflamatorio tras la aplicación de las cremas preparadas a partir de *Hypericum perforatum* por lo que

el efecto antiinflamatorio es notable, esto evidencia el posible potencial de los compuestos presentes en dicho efecto<sup>(5,6)</sup>. Pero se necesita aumentar la certeza incluyendo un mayor número de participantes, observándolos durante un periodo de tiempo más largo y caracterizando y estudiando los compuestos presentes en las extracciones, para así poder confirmarlo con mayor evidencia y contundencia:

Respecto a las investigaciones en modelos experimentales in vitro, resultan numerosas, así como en animales existe también mayor evidencia. Desde el primer ensayo clínico e in vitro hasta los actuales, la dirección ha sido común en cuanto al estudio de las vías que posiblemente están involucradas en el mecanismo de acción de los diferentes compuestos presentes en las extracciones de hipérico. Tras las primeras conclusiones en las publicaciones de Hammer (2007 y 2008) se puede evidenciar el potencial efecto antiinflamatorio del hipérico al interferir en las vías de PGE2 y el TNF- $\alpha$ , tan importantes en la regulación de los procesos inflamatorios<sup>(9,10)</sup>. Teniendo en cuenta que, al comparar las extracciones de hipérico con un fármaco de referencia (indometacina) los resultados fueran concluyentes<sup>(3)</sup>, es fácil pensar que el efecto buscado es evidente, pero no con ello es suficiente ya que pueden interferir muchos más factores y no aporta la suficiente evidencia. En las posteriores investigaciones la evidencia ha aumentado al coincidir estas en las vías sobre las que se interfiere al aplicar las extracciones de hipérico. De esta forma parece evidente que parte del efecto está relacionado con la interferencia sobre la señalización de JAK-STAT, disminuyendo así la respuesta inflamatoria, al regular a la baja la producción de citoquinas, prostaglandinas y eicosanoides que regulan esta vía<sup>(9,10,11,13,14)</sup>. En el estudio más actual de Dellafora (2018), un estudio in silico, se ha podido comprobar el posible mecanismo de acción de los compuestos presentes en las extracciones de hipérico, según los resultados obtenidos, la hipericina (entre otros) es el principal compuesto que interfiere en los mecanismos moleculares a nivel celular para frenar el proceso inflamatorio, posiblemente actúa a nivel de señalización inhibiendo JAK1 (enzima relevante en la respuesta inflamatoria). Se ha comprobado la capacidad de este compuesto para mantenerse en el sitio de unión de adenosina-tri-fosfato (ATP) a JAK1 lo que inhibiría la formación de los dímeros STAT-STAT tras la

fosforilación y previa unión de la citoquina al receptor ligado a JAK1, de esta forma no puede seguir la señal de la membrana celular hacia el núcleo para regular la respuesta pro-inflamatoria<sup>(11)</sup>. El estudio de Hammer (2010), se centra en el proceso participativo e interferencia del sistema de 4 componentes (ácido clorogénico, quercetina, amentoflavona y pseudohipericina) presentes en las extracciones de hipérico sobre las vías de señalización JAK-STAT y eicosanoides, en su estudio descubre que estos inhiben la producción de las prostaglandinas E2 (PGE2) inducida por lipopolisacáridos (LPS) en macrófagos de ratón, por lo que se afecta a la expresión de algunos genes importantes en la respuesta inflamatoria<sup>(12)</sup>.

En los otros estudios de Hammer (2007 y 2008), ya había podido determinar que la hipericina e hiperforina inhibían esa producción de PGE2, además de la producción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>(9,10)</sup>. En cambio, Huang (2012), a parte de lo observado por Hammer, también concluye que se inhibe la producción de óxido nítrico (NO) a través de la señal supresora de citoquinas 3 (SOCS3) inducida por LPS, donde la reducción de PGE2 se puede atribuir parcialmente a la actividad de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2)<sup>(13)</sup>.

Además, Raso (2002), estudió que los extractos de hipérico inhibían la expresión tanto de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) como de COX-2, sospechando que el efecto antiinflamatorio podría deberse a la modificación en la expresión de esta enzima<sup>(14)</sup>. Algo que posteriormente Süntar (2009) explica de otra forma, donde compara la actividad antiinflamatoria de diferentes extracciones a partir de hipérico con indometacina (fármaco de referencia), tras la aplicación sobre incisiones producidas a ratas y midiendo el tiempo de recuperación, concluyendo también que esta actividad es dependiente de la dosis de los diferentes compuestos presente en los extractos<sup>(3)</sup>. Los diferentes extractos también fueron estudiados por Sosa (2007), donde concluye que el efecto antiinflamatorio en el oído de ratón tras inducción de edema con Croton-oil, es diferente dependiendo del vehículo utilizado, quedando por orden de

actividad: extracto lipofílico > fracción etilacética > extracto hidroalcohólico. Lo que nos dice la importancia del vehículo utilizado para realizar la extracción<sup>(15)</sup>.

#### *Limitaciones de este trabajo*

La calidad metodológica de los diferentes estudios no es muy buena, hay que tener en cuenta que las tablas STROBE están diseñadas para estudios observacionales, aunque en ella se han incluido también los estudios en animales e in vitro por lo que las puntuaciones son menores (entre 6.5 y 11.5 sobre 22) al no poder aplicar algunos criterios de valoración a estos dos últimos tipos.

También, se ha visto dificultada la recopilación de la información por la ausencia de introducir descriptores en la base de datos SCOPUS, lo que disminuye la concreción de la búsqueda produciéndose ruido documental (gran cantidad de documentos recuperados con poca concreción y relevancia para la búsqueda de la información), aumentando así el trabajo y el tiempo invertido.

Por otra parte, la cantidad de estudios en humanos, el número de participantes y el periodo de seguimiento de estos resulta insuficiente y corto. Además, no se caracterizan todos los compuestos presentes en las diferentes extracciones del hipérico, por lo que resulta difícil saber cual o cuales son los compuestos exactos responsables del efecto antiinflamatorio, así como el mecanismo de acción de cada uno de ellos.

## 6. CONCLUSIONES:

Los tratamientos de plantas medicinales en los pueblos siguen estando vigente y de plena actualidad, aunque el desconocimiento de su calidad, seguridad y eficacia puede llegar a crear problemas de salud. Por lo tanto, se requiere correlacionar el conocimiento de esa “sabiduría popular” con la medicina basada en la evidencia.

En este trabajo se ha visto que, existe una relación positiva entre los extractos de *Hypericum perforatum L* y su efecto antiinflamatorio tópico. En el mecanismo de acción no solo interviene la hipericina. Hay otros, como la hiperforina, ácido clorogénico, quercetina, amentoflavona y pseudohipericina, metabolitos secundarios que posiblemente también son responsables de la acción farmacológica, tanto por su propio mecanismo de acción como por el efecto sinérgico que probablemente aparece entre estos compuestos.

En algunas poblaciones del interior de la comarca de Castellón, la utilización de preparados tradicionales de *Hypericum perforatum L.*, podría servir como base etnofarmacológica para la realización de estudios observacionales y/o clínicos que confirmasen la acción farmacológica que aparecen en los estudios in vitro y en modelos experimentales. Siempre caracterizando e identificando aquellos metabolitos secundarios activos del hipérico.

## 7.- AGRADECIMIENTOS:

*“A mis padres y mi hermano, gracias por haber hecho de mi quien soy, por todo el esfuerzo y apoyo que me han ayudado a seguir adelante en los momentos más duros de mi etapa académica que ahora finaliza”.*

*“Gracias a Julio Jovaní por confiar en mi para transmitir toda su sabiduría sobre plantas y los diferentes usos que se les ha dado en nuestro pueblo durante décadas”.*

*“A mi otra hermana, Andrea, por todas tus charlas y consejos, por tus ánimos y por estar siempre ahí cuando te necesito, no hay forma de pagarlo, así que mi más sincero agradecimiento”.*

*“Por último, a Les Forques Green de Xert, mis amigos/as, mi otra familia. Muchos/as de vosotros/as sois parte de mi fuente de inspiración y energía. Todos/as sois especiales para mí”.*



## 8.- BIBLIOGRAFÍA:

1. Avogel.es [Internet]. Barcelona: Bioforce; 1923 [citado 14 abr 2019]. Hypericum perforatum [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.avogel.es/enciclopedia-de-plantas/hypericum-perforatum.php>
2. Barnes J, Anderson LA, Phillipton JD. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol.* 2001;53(5):583-600. PMID: 11370698.
3. Süntar I, Akkol E, Tilmazer D, Baykal T, Kirmizibekmez H, Alper M, et al. Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol.* 2010;127(2):468-77. DOI: 10.1016/j.jep.2009.10.011; PMID: 19833187.
4. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Van-denbroucke JP, et al. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit* 2008;22(2):144-50.
5. Arsic I, Zugic A, Tadic V, Tasic-Kostov M, Misic D, Primorac M, et al. Estimation of Dermatological Application of Creams with St. John's Wort Oil Extracts. *Molecules.* 2011;17(1):275-94. DOI: 10.3390/molecules17010275; PMID: 22205093.
6. Meinke M, Schanzer S, Haag S, Casetti F, Müller M, Wölfle U, et al. In vivo photoprotective and anti-inflammatory effect of hyperforin is associated with high antioxidant activity in vitro and ex vivo. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012;81(2):246-50. DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.03.002; PMID: 22430217.
7. European Medicines Agency. Assesment report on hypericum perforatum L, herba. London 2009;77. En línea: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/assessment-report-hypericum-perforatum-l-herba\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/assessment-report-hypericum-perforatum-l-herba_en.pdf)

8. European Medicines Agency. Community herbal monograph on hypericum perforatum L, herba (traditional use). London 2009;9. En línea: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-hypericum-perforatum-l-herba-traditional-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-hypericum-perforatum-l-herba-traditional-use_en.pdf)
9. Hammer K, Hillwig M, Solco A, Dixon P, Delate K, Murphy P, et al. Inhibition of Prostaglandin E2 Production by Anti-inflammatory Hypericum perforatum Extracts and Constituents in RAW264-7 Mouse Macrophage Cells. J Agric Food Chem. 2007;55(18):7323-31. DOI: 10.1021/jf0710074; PMID: 17696442.
10. Hammer K, Hillwig M, Neighbors J, Sim Y, Kohut M, Wierner D, et al. Pseudohypericin is necessary for the light-activated inhibition of prostaglandin E2 pathways by a 4 component system mimicking an Hypericum perforatum fraction. Phytochemistry. 2008;69(12):2354-62. DOI: 10.1016/j.phytochem.2008.06.010; PMID: 18707743.
11. Dellafiora A, Galaverna G, Cruciani G, Dall'Asta C, Bruni R. On the Mechanism of Action of Anti-Inflammatory Activity of Hypericin: An In Silico Study Pointing to the Relevance of Janus Kinases Inhibition. Molecules. 2018;23(12):E3058. DOI: 10.3390/molecules23123058; PMID: 30467287.
12. Hammer K, Yum M, Dixon P, Birt D. Identification of JAK-STAT pathways as important for the anti-inflammatory activity of a Hypericum perforatum fraction and bioactive constituents in RAW 264-7 mouse macrophages. Phytochemistry. 2010;71(7):716-25. DOI: 10.1016/j.phytochem.2010.02.006; PMID: 20303133.
13. Huang N, Rizshsky L, Hauck C, Nikolau B, Murphy P, Birt D. The inhibition of lipopolysaccharide-induced macrophage inflammation by 4 compounds in Hypericum perforatum extract is partially dependent on the activation of SOCS3. Phytochemistry. 2012;76:106-16. DOI: 10.1016/j.phytochem.2011.12.001; PMID: 22245632.
14. Raso G, Pacilio M, Carlo G, Esposito E, Pinto L, Meli R. In-vivo and in-vitro anti-inflammatory effect of Echinacea purpurea and Hypericum perforatum. J Pharm Pharmacol. 2002;54(10):1379-83. PMID: 1239630.

15. Sosa S, Pace R, Bornancin A, Morazzoni P, Riva A, Tubaro A, et al. Topical anti-inflammatory activity of extracts and compounds from *Hypericum perforatum* L. *J Pharm Pharmacol.* 2007;59(5):703-9. DOI: 10.1211/jpp.59.5.0011; PMID: 17524236.

