

El hipérico: fuente de compuestos bioactivos con amplio espectro farmacológico

29

María Isabel Amores Sánchez

30

Doctora en Medicina y médica de familia. Servicio Andaluz de Salud.



Datos botánicos, usos tradicionales y clínicos

31

El hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum* L.) es una planta herbácea perenne con una amplia distribución en Europa, Asia occidental, norte de África y Norteamérica.

Se han descrito más de 400 especies de plantas pertenecientes al género *Hypericum*, que a su vez pertenece a la familia de las Clusiáceas (también denominadas Hipericáceas). La planta del hipérico puede alcanzar un porte de hasta 60 cm. Sus hojas presentan unos «puntos pelúcidos» fácilmente observables al verlas al trasluz. Estos «puntos» no son realmente orificios en las hojas, sino unas «glándulas aceitosas» constituidas por una fina capa de resinas y aceites esenciales incoloros. Las flores son de color amarillo-anaranjado brillante, se disponen en corimbo terminal y presentan cinco sépalos en el cáliz y cinco pétalos en la corola. Los pétalos están salpicados de puntitos negros que si se frota entre los dedos, los dejan teñidos de rojo. Es ese líquido rojo el que contiene los principales compuestos biológicamente activos.

Una de las primeras citas del hipérico se remonta al año 79 a. C., cuando Plinio el Viejo comenta que los antiguos griegos y romanos solían colocar ramas de esta planta en su hogares encima de estatuas o imágenes (de ahí el nombre hipérico, del prefijo *hiper*, que en griego quiere decir «encima de» y la terminación *eikon*, de la palabra griega icono, imagen), en la creencia de que los poderes místicos de la planta los protegería de los espíritus diabólicos. El nombre vulgar de «hierba de San Juan» se relaciona con el hecho de que la floración suele tener lugar hacia finales de junio, en torno al solsticio de verano. Según una antigua leyenda europea, heredera del uso tradicional mencionado por Plinio, el día de San Juan había que colgar ramas de hipérico en todas las puertas de casas y establos para proteger a las personas y su ganado de los demonios y sus hechizos, así como de las enfermedades y toda clase de males. En el siglo XIII, el hipérico se menciona en la relación de plantas medicinales de la Escuela médica de Salerno como *Herba demonis fuga* (la hierba que pone en fuga al diablo) y todavía a comienzos del siglo XVII los monjes franciscanos la usaban como *Fuga Daemonum*.

Aparte de estos usos 'mágicos', el hipérico se ha empleado tradicionalmente, tanto en uso tópico como interno, con muy diversas aplicaciones terapéuticas, que incluyen su uso como promotor del sellado de heridas y diurético, así como en el tratamiento de condiciones neurálgicas, ciática y de mordeduras de reptiles venenosos. El empleo de sus flores para estos usos ya fue documentado por los médicos griegos Hipócrates (460-377 a. C.), Teofrasto (372-287 a. C.), Dioscórides (primer siglo de nuestra era) y Galeno (131-201). En 1525, el médico suizo Paracelso establece su uso para el tratamiento de la depresión, la melancolía y la sobreexcitabilidad. Desde entonces, ha sido usado en la medicina europea (sobre todo, centro-europea) tradicional para tratar neuralgias, ansie-

dad, neurosis y depresión. Además de su empleo en desórdenes psiquiátricos, en los últimos dos siglos se ha venido usando externamente para tratar heridas, magulladuras y esguinces, e internamente para combatir infecciones víricas y bacterianas, úlceras pépticas, y enfermedades inflamatorias y de las vías respiratorias.

El cada vez más popular uso en Alemania del hipérico para combatir la fatiga, el malestar y la depresión ha conducido a su estudio clínico mediante métodos científicos y objetivos desde finales de los años setenta del pasado siglo. Para el tratamiento de la depresión, suelen emplearse extractos alcohólicos estandarizados (etanol al 60% o bien metanol al 80%), preparados a partir de las partes aéreas de la planta secadas inmediatamente después de su recolección (en Europa, durante el período de florecimiento o justo antes del mismo) y se formulan en comprimidos, cápsulas y jarabes para su administración oral. Los numerosos ensayos clínicos ya efectuados con diversos extractos llevan a la conclusión de que el hipérico, sin resultar muy útil para el tratamiento de la depresión grave, es -en cambio- eficaz para el tratamiento de la depresión leve y moderada.

En 1984, la Comisión E alemana (que regula el uso de fármacos y dispositivos médicos) aprobó el uso del hipérico para el tratamiento de los estados de ánimo depresivos, las perturbaciones psicovegetativas, los estados de ansiedad y la inquietud nerviosa. Desde entonces, otros varios países han aprobado la venta de preparados del hipérico como «complemento alimenticio» y reconocen que el hipérico es un antidepresivo eficaz para el tratamiento de la depresión leve y moderada. En Alemania, su principal mercado, el hipérico se prescribe unas 20 veces más que la fluoxetina (*Prozac*), lo que lo convierte en uno de los antidepresivos más populares.

Perfil farmacológico de sus componentes activos

El hipérico contiene al menos diez clases de compuestos detectables con actividad biológica. De ellos, los tres grupos que parecen más relacionados con sus efectos antidepresivos son los floriglucinosoles (particularmente, la hiperforina), naftodiantronas (sobre todo, la hipericina) y flavonoides (rutina, quercitrina, quercetina y biapigeninas, entre otros).

A continuación, se describirán algunas de las más destacadas características de los principales componentes bioactivos aislados de los extractos de hipérico:

a) Hipericina.

Muchos datos indican que la hipericina interviene en el efecto antidepresivo del hipérico. A pesar de algún estudio que parecía sugerir que la hipericina es capaz de inhibir las monoamino oxidasas, los estudios más recientes parecen descartar esta posibilidad, pues la hipericina sólo es capaz de inhibir la actividad monoamino oxidasa a una concentración muy por encima de la usada en la clínica.

La hipericina es probablemente el fotosensibilizador natural conocido más potente. Se entiende por fotosensibilizador un compuesto que, en presencia de oxígeno y mediante estimulación lumínica, genera radicales superóxido (reacción de tipo I), que a su vez puede formar radicales peróxido e hidroxilo, así como moléculas de oxígeno singulete, 1O_2 (reacción tipo II). La terapia fotodinámica antitumoral consiste en la administración sistémica de un fotosensibilizador y la irradiación dirigida de luz visible focalizada en la lesión tumoral. La generación local de especies reactivas de oxígeno por las reacciones de fotosensibilización de tipo I y/o II daña las células tumorales. Además de la muerte directa de las células tumorales, la terapia fotodinámica produce cambios profundos en la vasculatura tumoral y puede provocar una respuesta inflamatoria. Probablemente, todos estos efectos cooperan en sinergia para erradicar el tumor. Dados su carácter fuertemente fotosensibilizador y su escasa toxicidad en la oscuridad, la hipericina es un compuesto de elección para la fototerapia dinámica: la fotosensibilización de las células en presencia de hipericina desencadena la respuesta de diferentes rutas de bioseñalización que conducen a varias respuestas celulares (supervivencia, apoptosis o necrosis) en función del nivel de estrés oxidativo producido. Éste, a su vez, depende de la dosis de irradiación y de la concentración de hipericina utilizadas. Recientemente se ha demostrado que la hipericina no fotosensibilizada es capaz de inhibir la angiogénesis.

b) Flavonoides.

Los flavonoides contenidos en el hipérico (entre otros, quercetina, luteolina y campferol) presentan similitudes estructurales con algunos inhibidores sintéticos de las monoamino oxidasas. Se ha demostrado que la fracción de flavonoides del hipérico muestra actividad antidepressiva en el test de la natación forzada. Más recientemente se ha identificado que el flavonoide rutina resulta esencial para esta actividad antidepressiva en el test de la natación forzada. También se ha descrito que distintos flavonoides inhiben la angiogénesis.

c) Hiperforina.

La hiperforina es uno de los principales compuestos causantes de los efectos antidepressivos del hipérico.

Además, es un compuesto excepcional pues es el único antidepressivo que exhibe un efecto inhibitor de amplio espectro en la recaptación de los neurotransmisores, e inhibe con una fuerza equivalente los procesos de recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina. Es más, a diferencia de otros fármacos antidepressivos, también inhibe la recaptación de los aminoácidos neurotransmisores GABA y glutamato. Estos efectos conducen a una elevación de la concentración extraneuronal de los neurotransmisores mencionados. Como la fuerza conductora de todos los transportadores de estos neurotransmisores es el gradiente de iones sodio, estos efectos de amplio espectro podrían conseguirse al aumentar la concentración intracelular de los iones de sodio. En efecto, la hiperforina aumenta la concentración intracelulares de los iones de sodio libres, un efecto que puede deberse bien a una activación de la proteína intercambiadora de iones de sodio y protones presente en las membranas plasmáticas de las neuronas (lo cual produciría un aumento del transporte de sodio hacia el interior de la neurona) y/o a un bloqueo de los canales de sodio sensibles al amiloride (lo cual reduciría la expulsión de iones sodio del interior de la neurona). Además, la hiperforina también inhibe la respuesta de los receptores de GABA, NMDA y AMPA, y promueve la apertura de canales de calcio presinápticos, lo que estimula la liberación de neurotransmisores desde los sinaptosomas al espacio intersináptico. Todos estos datos parecen indicar que la actividad antidepressiva de la hiperforina se debe a un mecanismo de acción novedoso, independiente de las interacciones específicas con las propias proteínas transportadoras implicadas en la recaptación de los neurotransmisores. Más bien, el nuevo mecanismo de acción representado por los efectos de la hiperforina sería la consecuencia de sus efectos sobre la homeostasis iónica en el sinaptosoma.

Diferentes grupos de investigación han demostrado recientemente que la hiperforina constituye un potente inhibidor de la angiogénesis, la linfangiogénesis y las metástasis.

Lecturas recomendadas para saber más:

- Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E, Izzo AA. St. John's wort: Prozac from the plant kingdom. *Trends Pharmacol Sci* 22: 292-297, 2001.
- Greeson JM, Sanford B, Monti DA. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacol* 153: 402-414, 2001.
- Medina MA, Martínez-Poveda B, Amores-Sánchez MI, Quesada AR. Hyperforin: more than an antidepressant bioactive compound? *Life Sci* 79: 105-111, 2006.