

El hipérico y el tratamiento de la depresión

FERNANDO PAREDES SALIDO y JUAN JOSÉ ROCA FERNÁNDEZ
Farmacéuticos.



Estudios publicados sobre el hipérico, o hierba de san Juan, para tratar la depresión demuestran que es tan eficaz como la imipramina y que podría considerarse como tratamiento de primera elección en pacientes con depresión moderada. En el presente trabajo se abordan las características de la depresión y las posibilidades terapéuticas del hipérico frente a las de los antidepresivos tricíclicos.

La sintomatología depresiva es una de las causas más frecuentes de consultas no especializadas y constituye uno de los diagnósticos psiquiátricos más frecuentes en la población general.

La organización mundial de la salud establece una tasa de prevalencia de la depresión en el mundo de un 3-5%. Para España ésta se

sitúa en torno al 10% de la población adulta, con una prevalencia en mujeres del 21,3%, el doble que en los varones. Además del sexo, existen otros factores de riesgo relacionados con la depresión: factores educacionales, estado civil, historia familiar de episodios de depresión y antecedentes personales.

El diagnóstico fundamental de la depresión es clínico. El síntoma principal es la tristeza con una duración superior a 2 semanas.

En el anciano, a partir de los 65 años, la morbilidad depresiva aumenta, llegando a ser del 50% en algunos grupos. Los rasgos clínicos más frecuentes son: ansiedad, agitación, manifestaciones histéri-

cas, delirios, hipocondría, inquietud o angustia.

Son frecuentes los adolescentes que acuden a las consultas, siendo importante la detección de la sintomatología depresiva en esta época caracterizada por síntomas como oscilaciones del ánimo, abatimiento, trastorno del apetito y cefaleas, entre otros.

Tratamiento de la depresión

El tratamiento de la depresión se basa en medidas relacionadas con la información al paciente y su entorno, medidas psicológicas y farmacológicas.

Medidas psicológicas

Son numerosas las modalidades de psicoterapia utilizadas en las depresiones, entre ellas, la psicoterapia interpersonal aplicable en atención primaria. Se centra en los problemas interpersonales actuales y tiene una duración de 12-16 semanas. Es útil en pacientes con conflictos sociales o con dificultades matrimoniales y/o laborales.

Es fundamental la relación farmacéutico/paciente para obtener información, ganarse su confianza, vigilar impulsos destructivos e impartir educación sanitaria.

Medidas farmacológicas

Se basan en el empleo de antidepresivos. Los más utilizados son:

– *Antidepresivos tricíclicos*. Como la imipramina y la amitriptilina, que tienen conocidos efectos secundarios y contraindicaciones. La dosis media es de 150 mg/día. Se suele iniciar con 50 mg/día aumentando gradualmente hasta alcanzar los 150 mg/día a los 10-15 días de tratamiento. Los antidepresivos tricíclicos de segunda generación producen una menor incidencia de efectos secundarios y pueden ser más adecuados en el anciano, como la maprotilina. La dosis de éstos no debe sobrepasar los 150 mg y se deben retirar progresivamente.

– *Grupo de los IMAO*. La fenelcina se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la depresión en el anciano. No causa efectos cardíacos

ni sedación, pero puede dar lugar a una hipotensión ortostática.

– *Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)*. Son los antidepresivos de primera elección en atención primaria, ya que sus escasos efectos adversos les convierten en un grupo seguro para usar en ancianos, epilépticos, cardiopatas y hepatopatas.

Ha aparecido en los últimos años una nueva molécula, la venlafaxina, que es un inhibidor de la recaptación de serotonina, noradrenalina y en menor grado de la dopamina.

En ocasiones se utilizan asociaciones de antidepresivos como ADT-ISRS, IMAO-ADT, fundamentalmente en depresiones resistentes.

Se suele utilizar la asociación antidepresivos/benzodiacepinas si existe ansiedad diurna o insomnio.

Según el investigador
Helmut Woelk,
la hierba de san Juan
es tan efectiva como
otros antidepresivos
en el tratamiento
de depresiones
de grado intermedio

Estudios

En un estudio reciente, más de 300 pacientes depresivos fueron tratados de forma aleatoria durante 6 semanas con hipérico o con imipramina. El progreso de los síntomas se midió mediante test de autoevaluación durante este período. Los resultados demostraron que el hipérico es equivalente terapéuticamente a la imipramina para tratar esta patología. Sin embargo, algunos enfermos toleraban mejor el hipérico, ya que la imipramina tiene más efectos adversos como sequedad de boca, vértigo y transpiración. Estos síntomas se encontraron en el 39%

de los pacientes que tomaban hipérico, frente a un 63% de los que tomaban imipramina.

Según el investigador Helmut Woelk, la hierba de san Juan es tan efectiva como otros antidepresivos en el tratamiento de depresiones de grado intermedio.

La imipramina se encuentra incluida dentro del grupo de los antidepresivos tricíclicos. En nuestro arsenal terapéutico existe actualmente un gran número de sustancias que presentan actividad antidepresiva. Éstas se engloban en dos grupos: los antidepresivos de primera generación y los de segunda generación. El primero comprende los antidepresivos tricíclicos, también llamados imipramínicos (por haber sido la imipramina su primer representante) y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

Debido a la similitud estructural de la imipramina con la clorpromazina fue evaluada inicialmente por Jun como antipsicótico. Su ineficacia en este sentido contrastaba con su beneficiosa actividad frente a los efectos antidepresivos que muestran los pacientes afectos de esta enfermedad.

Hipérico

El hipérico (*Hypericum perforatum*) pertenece a la familia *Hypericaceae* y es conocido también con el nombre de altamisa, corazoncillo, hipericón o san juanes.

Es una planta perenne de 30 a 60 cm de altura que procede de los bosques y setos de Europa y Asia. Crece en prados o colinas soleadas y secas, y en bosques poco frondosos y húmedos. Tolerancia cualquier tipo de suelo mientras esté bien drenado, a ser posible duro y rico en calcio, pero se debe proteger del frío durante el primer año de vida. Su nombre común hace referencia a san Juan Bautista, decapitado a petición de Salomé, hijastra del rey Herodes. Se dice que el pigmento rojo de las hojas simboliza la sangre del santo.

La planta se ha utilizado en medicina desde la antigüedad. Galeno la describe como antídoto de las lombrices intestinales.

Composición

Es una especie herbácea con tallos cilíndricos cuyas hojas opuestas y sésiles presentan en el limbo numerosas glándulas secretoras visibles a contraluz. En los bordes de estas hojas se pueden observar unos pequeños puntos oscuros que contienen unos pigmentos del grupo de las antraquinonas (hipericina). Este principio activo es un pigmento rojo que brota de las flores estrujadas, razón principal de la antigua creencia en sus propiedades mágicas. La droga está constituida por las sumidades floridas que deben ser recolectadas en plena floración. Su composición química es muy compleja, destacando entre sus componentes, derivados diantrónicos (naftodiantronas) principalmente hipericina y pseudohipericina, derivados floroglucínicos (como hiperforina), flavonoides, biflavonoides, xantonas, aceite esencial, taninos condensados en muy alta concentración, ácidos fenólicos, triterpenos, carotenoides y esteroides. La droga debe contener al menos un 0,04% de naftodiantronas.

Utilización

El hipérico se conoce y se utiliza desde la antigüedad. Presenta propiedades antisépticas y cicatrizantes por vía tópica, y otras de astringencia y de carácter antiviral. Asimismo, también actúa como antiinflamatorio, antiespasmódico y diurético, debido a las flavonas, aunque la acción más importante y estudiada es la antidepressiva. Esta propiedad se atribuye en la actualidad a los compuestos floroglucínicos (hiperforina), aunque también es debida a las naftodiantronas (hipericina) y a las xantonas. Un experimento con ratas demostró la eficacia antidepressiva del extracto de hipérico, observándose un aumento del efecto ansiolítico. El receptor benzodiazepínico parece que está implicado en este efecto.

La actividad en el tratamiento de la depresión se debe a una inhibición de la MAO tipo A y tipo B y de la COMT, enzimas responsables del catabolismo de aminas biógenas. La acción principal parece estar ligada a una interacción con el

Algunas recomendaciones

- Se debe informar al paciente que entre los síntomas más importantes de la depresión se encuentran la tristeza profunda y prolongada, falta de apetito, alteraciones del sueño, ansiedad, disminución del interés, sentimientos de inutilidad y de culpabilidad, pensamientos pesimistas y dificultad de concentración, entre otros.
- Pueden aparecer trastornos físicos como estreñimiento, sequedad de boca o visión borrosa.
- Es fundamental cambiar hábitos y rutinas que forman parte del proceso anterior.
- Durante el tratamiento no se deben tomar otros medicamentos sin haberlo consultado al médico o al farmacéutico. También se debe consultar los alimentos y bebidas que pueden consumirse durante el mismo, si se prescriben IMAO. □

receptor del GABA y del sistema serotoninérgico, bloqueando la recaptación de la serotonina.

El hipérico se tolera bien y es eficaz como antidepressivo, aunque es menos efectivo que los antidepressivos tricíclicos en la depresión grave. Parece ser que su eficacia es igual a la de éstos en la depresión moderada.

En los ensayos clínicos realizados, cabe destacar la mejoría de los pacientes y la disminución de los efectos secundarios frente a los medicamentos de síntesis.

La droga se utiliza como antidepressivo en depresiones de leves a moderadas, estados de ansiedad y como inductor del sueño.

La acción antidepressiva no se manifiesta hasta 2 semanas después de iniciarse el tratamiento. Se emplea también como cicatrizante y antiséptico en heridas superficiales.

Contraindicaciones e interacciones

El hipérico puede originar reacciones de fotosensibilidad cuando se administra por vía oral, debido a las naftodiantronas, por lo que debe evitarse la exposición al sol.

Se ha comprobado recientemente que la administración del hipérico con otras drogas puede disminuir las concentraciones plasmáticas de las mismas y reducir su actividad terapéutica. Esto ocurre con principios activos como la warfarina, ciclosporina, teofilina y otras sustancias que son metabolizadas por el sistema P-450. Este medicamento no debe administrarse simultáneamente con otras formas farmacéuticas orales, aunque es

compatible con las que se administran por vía tópica.

Determinados ensayos han demostrado que cuando el hipérico se administra a la dosis recomendada no incrementa la actividad del sistema p-450.

Se pueden presentar interacciones de tipo farmacodinámico, a causa de los efectos que el hipérico produce en los neurotransmisores cerebrales. Puede incrementar las concentraciones de serotonina como consecuencia de su actividad inhibidora tanto de MAO (monoaminooxidasa) como de la recaptación de serotonina.

Antidepressivos tricíclicos

La imipramina es un derivado del núcleo iminodibencilo. Ligeras modificaciones en su cadena lateral dan lugar al resto de los componentes de este grupo. Por modificación en el anillo central, sustituyendo el átomo de nitrógeno por carbono, se obtienen los derivados de alfadibenzocicloheptadieno cuyo representante más característico es la amitriptilina. Los antidepressivos tricíclicos se clasifican en dos grandes grupos: de primera generación y selectivos.

Antidepressivos tricíclicos de primera generación

Inhiben la recaptación de noradrenalina y serotonina. Son los siguientes:

- *Dibenzoocepinas*. Imipramina, desipramina.

Tabla 1. Indicaciones y fármacos antidepresivos

Indicación	Antidepresivo
Depresión	– Todos los antidepresivos tienen una eficacia parecida, existiendo diferencias en la tolerancia e interacciones – La plena eficacia se consigue a los 14 días
Fobias	La clomipramina y los ISRS pueden resultar eficaces en el tratamiento de la agorafobia y en fobias sociales
Bulimia nerviosa	La fluoxetina es el principio activo más eficaz
Enuresis nocturna	Los más eficaces son la amitriptilina, la clomipramina y la imipramina, con dosis eficaz inferior a la antidepresiva
Trastorno obsesivo compulsivo	– Resultan eficaces fluoxetina, sertralina y fluvoxamina – Sertralina se utiliza en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo en niños
Profilaxis de migraña	La amitriptilina es la más eficaz
Dolor crónico	La amitriptilina puede ser eficaz asociada a otros fármacos (la dosis suele ser inferior a la antidepresiva)

- *Dibenzociclohepteno*. Amitriptilina, nortriptilina.
- *Dibenzocicloheptatrieno*. Protriptilina.
- *Dibenzooxepina*. Doxepina.

Antidepresivos tricíclicos selectivos

- Inhiben la recaptación de noradrenalina. Los principales son maprotilina y viloxacina.
- Inhiben selectivamente la recaptación de serotonina. Los principales son fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina, citalopram y venlafaxina.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los antidepresivos es casi desconocido. Los cambios más importantes relacionados con la eficacia clínica son los debidos a la adaptación de los receptores, esto es, modificaciones en el número y sensibilidad de receptores de algunos neurotransmisores. En esta adaptación intervienen dos procesos: el incremento de monoaminas en la hendidura sináptica y el bloqueo de algunos receptores.

Tras la administración de un antidepresivo tricíclico se produce un bloqueo en la recaptación de monoaminas, noradrenalina y en algunos casos también de serotonina, dando lugar a un incremento de éstas en la hendidura sináptica. Debido al exceso de noradrenalina a escala sináptica, se produce una

desensibilización del receptor alfa-2 presináptico, cuya función fisiológica es frenar la salida del neurotransmisor a la hendidura y esto permite que se recupere el recambio de noradrenalina y la función neurofisiológica presináptica.

Por otra parte, en el mecanismo de acción de los antidepresivos también está implicada la serotonina. Existen estudios que demuestran que los antidepresivos tricíclicos sensibilizan las neuronas posinápticas a la acción de la serotonina. Esto se traduce en un incremento de la acción serotoninérgica. El receptor implicado parece ser el 5HT_{1A}.

Por tanto, podría pensarse que la neurotransmisión serotoninérgica desempeña un papel importante (aunque intermedio) en la acción antidepresiva que permitiría la actuación de un mecanismo definitivo hasta el momento desconocido.

Acciones psicotrópicas

El efecto esencial de estos antidepresivos es su capacidad para recuperar el humor en pacientes deprimidos. Pero no son estimulantes. Administrados como dosis de choque, no provocan euforia ni estimulación psíquica, sino que inducen el sueño, producen cansancio, torpeza. Si la medicación se toma durante algunos días más, el individuo presenta

dificultades de concentración y de pensamiento.

Además del efecto antidepresivo, estos fármacos pueden presentar actividad sobre síntomas no específicos de la depresión, como es el caso de la ansiedad y la inhibición psicomotora.

En algunos casos, los antidepresivos, además de recuperar el estado de humor, pueden provocar una inversión del mismo, apareciendo un estado hipomaniaco.

Acciones cardiovasculares

Los antidepresivos tricíclicos producen modificaciones significativas del funcionamiento cardiovascular a dosis terapéuticas. Así, los efectos que provocan en sobredosis o en sujetos con patología cardiovascular pueden llegar a poner en peligro la vida del paciente. Esos efectos son:

- *Efectos vegetativos*. Son consecuencia de su capacidad de inhibir la captación de noradrenalina y del bloqueo de receptores adrenérgicos alfa y muscarínicos. Éstos se consideran efectos indeseables.
- *Efectos sobre el sueño*. Provocan sueño. No obstante, no deben considerarse como hipnóticos pues modifican la calidad del mismo, es decir, disminuyen el tiempo de la fase REM del sueño y alargan la fase 4 provocando un despertar poco agradable.

Indicaciones

La imipramina se utiliza en todas las formas de depresión, incluidas las formas endógenas, orgánicas y psicógenas, y la depresión asociada a trastornos de la personalidad o alcoholismo crónico. También está indicada en ataques de pánico, cuadros con dolor crónico, terror nocturno y enuresis nocturna (tabla 1).

Toxicidad y efectos no deseados

Los efectos adversos causados por los antidepresivos tricíclicos son significativos (tabla 2), obligando a alguno de los pacientes a suprimir la medicación. Sin embargo el paciente deprimido tolera mejor estos efectos que el sujeto sano, en el cual dosis inferiores a las eficaces pueden dar lugar a síntomas indeseables.

Tabla 2. Efectos adversos causados por los antidepresivos tricíclicos

	Anticolinérgica	Sedación	Hipotensión ortostática	Convulsiones	Alteraciones cardíacas
Amineptina	++	+	++	++	++
Amitriptilina	+++	+++	++	++	+++
Amoxapina	++	+	+	++	+
Clomipramina	+++	+++	++	++	+++
Desipramina	+	+	++	+	++
Doxepina	++	++	+	++	+
Imipramina	++	++	+++	++	+++
Maprotilina	++	++	+	+++	++
Mianserina	+	++	+	++	+
Nortriptilina	++	++	+	+	++
Trazodona	+	++	++	+	+
Trimipramina	+++	+++	++	++	++++
Citalopram	-	-	-	+	-
Fluoxetina	-	-	-	+	-
Fluvoxamina	-	-	-	+	-
Paroxetina	-	++	-	+	-
Sertralina	-	-	-	+	-
Venlafaxina	-	-	-	+	-

Como consecuencia del bloqueo de receptores muscarínicos pueden producir sequedad de boca o estreñimiento. También pueden ocasionar retención urinaria, trastornos de la acomodación visual y glaucoma.

A escala central, el bloqueo muscarínico puede generar trastornos de la memoria, confusión y delirio.

Con relación a su toxicidad cardíaca, intervienen también sus propiedades antimuscarínicas. A dosis terapéuticas puede observarse una ligera taquicardia sinusal.

El bloqueo de receptores alfa-adrenérgicos es responsable de la hipotensión ortostática producida por los tricíclicos. Este efecto adverso es muy frecuente y el riesgo de presentarlo es superior en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

La sedación es un efecto adverso muy común en esta familia de medicamentos, aunque también puede considerarse al mismo tiempo como beneficioso. Se debe al bloqueo de receptores α_1 y H_1 centrales. Otro efecto adverso relacionado con el bloqueo de receptores H_1 es el aumento de peso, lo que conlleva al incumplimiento terapéutico por parte de algunos pacientes por temor a engordar.

Como consecuencia del bloqueo de la recaptación de noradrenalina, pueden producirse manifestaciones simpaticomiméticas centrales como agitación y temblor. En ocasiones

se pueden producir trastornos de la función sexual.

Contraindicaciones

La imipramina no debe administrarse en caso de hipersensibilidad a la misma o sensibilidad cruzada con los tricíclicos del grupo de las dibenzacepinas. Tampoco debe administrarse en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO) o en el lapso de 14 días antes y después del tratamiento con éste. Asimismo está contraindicado el tratamiento concomitante con inhibidores selectivos y reversibles de la MAO-A, tales como la moclobemida.

Interacciones

- *Inhibidores de la MAO.* No debe administrarse imipramina durante al menos dos semanas después de la interrupción de un tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa.

- *Depresores del SNC.* Los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar los efectos del alcohol y de otras sustancias depresoras centrales como barbitúricos, benzodiacepinas, opioides o anestésicos generales.

- *Neurolépticos.* La comedicación puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los antidepresivos y ocasionar crisis convulsivas.

- *Anticoagulantes.* Los antidepresivos pueden potenciar los efectos de los cumarínicos al inhibir la

metabolización hepática de los anticoagulantes.

- *Anticolinérgicos.* Los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar los efectos de éstos.

- *Estrógenos.* Existe evidencia de que los estrógenos pueden reducir en ocasiones los efectos de la imipramina, causando paradójicamente al mismo tiempo toxicidad por este principio activo.

Sobredosis

Las anomalías cardíacas y los trastornos neurológicos son las principales complicaciones. En los niños, la ingestión accidental debe considerarse como grave y potencialmente fatal.

Conclusiones

La bibliografía científica relata casos en los que el hipérico da buenos resultados como antidepresivo. Su eficacia está comprobada; únicamente hay que tener en cuenta las interacciones con otros fármacos. Una de las interacciones que se ha detectado es con el indinavir, un medicamento utilizado contra el sida. Un estudio ha puesto de manifiesto que los enfermos que toman hipérico y se automedican con indinavir ven reducidas las concentraciones sanguíneas de este fármaco a la mitad. En Alemania, un país en que las hierbas medicinales son costeadas por el sistema

