PARANINFO DIGITAL
MONOGRÁFICOS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
ISSN: 1988-3439 - AÑO X – N. 25 – 2016
Disponible en: http://www.index-f.com/para/n25/148.php

PARANINFO DIGITAL es una publicación periódica que difunde materiales que han sido presentados con anterioridad en reuniones y congresos con el objeto de contribuir a su rápida difusión entre la comunidad científica, mientras adoptan una forma de publicación permanente.
Este trabajo es reproducido tal y como lo aportaron los autores al tiempo de presentarlo como COMUNICACIÓN DIGITAL en "LA ENFERMERÍA COMO INTEGRADORA DE SABERES" **V SIAHE – Simposio Iberoamericano de Historia de la Enfermería, III Foro I+E Reunión Internacional de Investigación y Educación Superior en Enfermería**, reunión celebrada del 11 al 12 de noviembre de 2016 en Granada, España. En su versión definitiva, es posible que este trabajo pueda aparecer publicado en ésta u otra revista científica.

Título **Uso de la hierba de San Juan en combinaciones potencialmente peligrosas**

Autores María José *Aguilera Moreno*, Gema *Ruíz Guerrero*, Eva *Utrera Caballero*
Centro/institución Southend University Hospital. Westcliff-On-Sea
Ciudad/país United Kingdom
Dirección e-mail majoseaguilera@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: Los extractos naturales con hierba de San Juan o HypericumPerforatum (HP)se han vuelto populares dentro de las formas de tratamiento de la depresión leve y moderada. Esta popularidad se debe en parte a los resultados de los numerosos estudios aleatorizados y controlados que apoyan su uso para esta condición. Varios de estos estudios han demostrado que los extractos de la hierba de San Juan son tan eficaces como los medicamentos convencionales para la depresión leve y moderada, pero con un perfil de efectos adversos más favorable. Sin embargo, no se considera seguroa su uso junto con ciertos medicamentos ya que puede interaccionar con ellos.
Metodología: Revisión bibliográfica en Junio de 2016, bases de datos utilizadas: Cochrane, Pubmed, Tripdatabase y Medline. Encontrando 10 revisiones sistemáticas, 3 ECAS y 1 guía para la práctica clínica.Palabras clave: "St. John's Wort" AND "Hypericumperforatum" AND "Drug Combinations".
Resultados/Discusión: Se ha definido un número clínicamente significativo de interacciones tanto farmacocinéticas cómo farmacodinámicas del HP con los fármacos convencionales, incluyendo agentes contra el cáncer (imatinib y irinotecán), agentes anti-VIH (por ejemplo, indinavir, lamivudina y nevirapina), agentes anti-inflamatorios (por ejemplo, ibuprofeno y fexofenadina), agentes antimicrobianos (por ejemplo, eritromicina y voriconazol), fármacos cardiovasculares (por ejemplo, digoxina, ivabradina, warfarina, verapamil, nifedipina y talinolol), agentes del sistema nervioso central (por ejemplo, amitriptilina, buspirona, la fenitoína, la metadona, midazolam, alprazolam, y sertralina), agentes hipoglucemiantes (por ejemplo, tolbutamida y gliclazida), agentes inmunomoduladores (por ejemplo, ciclosporina y tacrolimus), anticonceptivos orales, inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, por ejemplo), agentes del sistema respiratorio (por ejemplo, teofilina) y con las estatinas (por ejemplo, atorvastatina y pravastatina).
Conclusiones: Ésta forma de tratamiento potencial ha demostrado inducir CYP3A, el cual tiene un papel importante en el metabolismo de muchos fármacos. Por lo tanto, el HP puede reducir sus niveles en sangre y sus efectos terapéuticos. A su vez cuando se toma de forma conjunta con fármacos que interfieran en los niveles de serotonina puede ocasionar un aumento las concentraciones de serotonina a nivel del SNC. Por otro lado, cuando los pacientes dejan de tomar preparaciones con HP, los niveles sanguíneos de los medicamentos que interactúan pueden elevarse, dando lugar a toxicidad de los mismos. Las implicaciones para la práctica clínica de este estudio resaltan la importancia de que los profesionales de la salud pregunten a sus pacientes sobre el uso de productos a base de hierbas y consideren la posibilidad de interacciones entre las hierbas con las drogas.

TEXTO DE LA COMUNICACIÓN

Introducción

Los extractos naturales con hierba de San Juan o Hypericum Perforatum (HP) se han vuelto populares dentro de las formas de tratamiento de la depresión leve y moderada. Esta popularidad se debe en parte a los resultados de los numerosos estudios aleatorizados y controlados que apoyan su uso para esta condición. Varios de estos estudios han demostrado que los extractos de la hierba de San Juan son tan eficaces como los medicamentos convencionales para la depresión leve y moderada, pero con un perfil de efectos adversos más favorable.[1] Sin embargo, las preocupaciones de seguridad han surgido con respecto al uso simultáneo de hierba de San Juan con otros medicamentos después de la publicación de numerosos estudios de casos que implican a extractos de Hypericum perforatum en interacciones farmacocinéticas. Se han notificado varios casos que han incluido la ciclosporina dando como resultado el rechazo de trasplantes de órganos. Posteriormente, la hierba de San Juan se ha convertido en un foco para estudios de interacciones hierba-fármaco, evaluando así su efecto sobre el metabolismo de muchos medicamentos.[2]

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica en Julio de 2015, utilizando las siguientes bases de datos: Cochrane, Pubmed y Medline., encontrando 10 revisiones sistemáticas, 3 ECAS y 1 guía para la práctica clínica. Las palabras clave utilizadas fueron St. John's Wort" AND "Hypericum perforatum" AND "Drug Combinations". Respecto a los criterios de inclusión, se escogieron los resultados anteriores por relacionarse directamente con la temática escogida, ya que tratan sobre la farmacodinamia y las aplicaciones clínicas de la hierba de San Juan, seguido de sus efectos adversos, toxicidad e interacciones con otras drogas. Respecto a los criterios de exclusión, no se han incluido otras búsquedas por repetir información ya aportada, por desviarse hacia aplicaciones más específicas dentro de las terapias complementarias, por carecer de suficiente carácter científico y por tratarse de estudios y/o revisiones antiguas.

Resultados

El hypericum perforatum (HP) pertenece a la familia Hypericaceae. La forma medicinal comprende las hojas y las flores de las cuales los ingredientes primarios de interés son las naftodiantronas, xantonas, flavonoides, floroglucinoles (por ejemplo hiperforina), y la hipericina. Este principio de la medicina complementaria, generalmente llamado hierba de San Juan, es una hierba que se usa comúnmente en Europa desde hace décadas y es de especial interés recientemente puesto que varios estudios clínicos han demostrado que su eficacia es superior al placebo y comparable con algunos de los fármacos antidepresivos sintéticos que actualmente se utilizan en el tratamiento de la depresión leve y moderada.[3, 4]

En una revisión sistemática se evaluó la eficacia y la tolerabilidad de Hypericum perforatum contra los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Los ISRS incluidos comprendían: fluoxetina, fluoxetina, citalopram y sertralina; siendo la comparación más frecuente fue con la fluoxetina. La dosis del Hypericum varió de 20 mg a 1,800mg por día y la dosis de ISRS de 20 mg a 100 mg por día. Los resultados incluyeron la respuesta clínica, la

remisión, la ausencia total de eventos adversos, la retirada debido a eventos adversos y la reducción en la media de la Escala de Hamilton para la Depresión. La edad media de los pacientes varió de 37,3 a 69 años. En los ensayos incluidos, la duración del tratamiento fue de cuatro a 12 semanas. Un total de 13 ECA fueron incluidos en la revisión (n=1754) y se llegó a la conclusión de que no había ninguna diferencia en los resultados, a excepción de las tasas de abstinencia los cuales fueron más bajos para el Hypericum debido a los eventos adversos.[1]

Se ha visto que la tasa de eventos no deseados del HP es explícitamente inferior a las formas de tratamiento convencionales y su gravedad, en general, leve.[4] Las interacciones con un número clínicamente significativo de drogas (en particular la ciclosporina en pacientes trasplantados) son los efectos adversos más relevantes. [4,5]

La farmacodinamia de la hierba de San Juan ha sido objeto de numerosos estudios clínicos que evaluaron su efecto sobre varias formas de citocromos P450, así como P-glicoproteína. El citocromo P450 3A (CYP3A) es un importante subgrupo de enzimas metabolizadoras de fármacos y está implicado en el metabolismo de hasta 50% de los medicamentos farmacéuticos. Por lo tanto los agentes que afectan el CYP3A tienen el potencial de alterar la farmacocinética y, en consecuencia, la eficacia clínica de muchos agentes terapéuticos.[2,3,6] Al inducir el metabolismo de drogas aumenta también la descomposición de algunos fármacos y puede reducir sus niveles en sangre y sus efectos terapéuticos. Debido a que los niveles de ingredientes activos puede variar entre las preparaciones de hierba de San Juan y los pacientes pueden cambiar entre los preparativos, es probable que cambie con el tiempo el grado de inducción. Cuando los pacientes dejan de tomar preparaciones con HP, los niveles sanguíneos de los medicamentos que interactúan pueden elevarse, que puede dar lugar a toxicidad. Las preparaciones de hierba de San Juan también pueden tener interacciones farmacodinámicas con otros medicamentos que afectan a la serotonina, como los antidepresivos y otros triptanos usados para tratar la migraña. Estas interacciones pueden dar lugar a una variedad de síntomas tales como cambios del estado mental, disfunción autonómica y efectos de motor consistentes con el aumento de la serotonina a nivel del SNC, los cuales están asociados con un mayor riesgo de reacciones adversas.[7]

Varios estudios sitúan el Hypericum perforatum entre las plantas medicinales que presentan más interacciones graves al asociarse con diferentes drogas. Las interacciones más graves resultaron en el rechazo de un trasplante, la aparición tardía de la anestesia, el colapso cardiovascular, la toxicidad renal y hepática, cardiotoxicidad, bradicardia, shock hipovolémico, reacciones inflamatorias con la fibrosis de órganos y la muerte. Los fármacos que más comúnmente interactuaron fueron los agentes antiplaquetarios y anticoagulantes.[8, 9]

Una revisión sistemática tuvo lugar para determinar las posibles interacciones entre las siete hierbas medicinales de mayor venta (ginkgo, hierba de San Juan, ginseng, ajo, echinacea, la palma enana americana y la kava) y los medicamentos prescritos comunmente. La hierba de San Juan resultó en una disminución de la concentración en sangre de ciclosporina (3 series de casos con 45 pacientes y 5 informes de casos), la amitriptilina (1 estudio no ciego con 12 pacientes), digoxina (ensayo controlado 1 con placebo con 25 pacientes), indinvar (1 antes y después de un estudio con 8 pacientes), warfarina (1 ECA controlado con placebo, cruzado con 10 pacientes sanos, y 7 informes de casos), femprocumon (1 informe del caso), y la teofilina (1 informe del caso). También causó sangrado intermenstrual cuando se utilizaba concomitantemente con anticonceptivos orales (1 series de casos con 8 pacientes y 4 informes de casos), y

síndrome de la serotonina leve cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores de la recaptación de serotonina (7 casos informes).[10]

Otra revisión arrojó datos importantes sobre un número clínicamente significativo de interacciones tanto farmacocinéticos y farmacodinámicos del HP con los fármacos convencionales, incluyendo agentes contra el cáncer (imatinib y irinotecán), agentes anti-VIH (por ejemplo, indinavir, lamivudina y nevirapina), agentes anti-inflamatorios (por ejemplo, ibuprofeno y fexofenadina), agentes antimicrobianos (por ejemplo, eritromicina y voriconazol), fármacos cardiovasculares (por ejemplo, digoxina, ivabradina, warfarina, verapamil, nifedipina y talinolol), agentes del sistema nervioso central (por ejemplo, amitriptilina, buspirona, la fenitoína, la metadona, midazolam, alprazolam, y sertralina), agentes hipoglucemiantes (por ejemplo, tolbutamida y gliclazida), agentes inmunomoduladores (por ejemplo, ciclosporina y tacrolimus), anticonceptivos orales, inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, por ejemplo), agentes del sistema respiratorio (por ejemplo, teofilina) y con las estatinas (por ejemplo, atorvastatina y pravastatina).[11]

La TGA (Administración de Productos Terapéuticos de Australia) alerta a los médicos, los farmacéuticos y profesionales de la salud sobre la evidencia de interacciones importantes entre la hierba de San Juan (y las emergentes preparaciones complementarias con Hypericum perforatum) y algunos medicamentos prescritos. La hierba de San Juan es un ingrediente en muchos medicamentos complementarios que están disponibles sin receta médica en farmacias, tiendas de alimentos naturales, los supermercados y los profesionales de la medicina complementaria. El contenido de hierba de San Juan varía de un producto a otro. Debido a que las preparaciones hierba de San Juan son tan ampliamente disponibles, los pacientes pueden ser tomarlos sin el conocimiento de su profesional de la salud. La TGA, el Comité Consultivo de Reacciones Adversas a Medicamentos (ADRAC) y el Comité de Evaluación de Medicamentos Complementarios (CMEC) han elaborado una hoja de Información para profesionales de la salud que proporciona orientación sobre el manejo dichos pacientes. Hay una fuerte evidencia para sugerir que la hierba de San Juan reduce significativamente las concentraciones plasmáticas de los medicamentos siguientes con posible pérdida de sus efectos: indinavir, ciclosporina. También hay motivos razonables para pensar que la hierba de San Juan puede reducir la eficacia de los medicamentos siguientes: warfarina, digoxina, teofilina, otros inhibidores de la proteasa del VIH (saquinavir, ritonavir, nelfinavir), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósido de VIH (efavirenz, nevirapina, delavirdina), anticonvulsivos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital). Los anticonceptivos orales (“la píldora") pueden verse afectados por la inducción de las enzimas de la hierba de San Juan. Algunos episodios de sangrado por disrupción reportaron en el extranjero se han atribuido a la interacción. El embarazo no deseado no se ha reportado, pero, dado el mecanismo involucrado, hay motivos para pensar que la interacción podría reducir la eficacia anticonceptiva de algunos anticonceptivos orales que contienen estrógenos. Además, los productos de hierba de San Juan pueden afectar a los neurotransmisores en el cerebro y, a través de este mecanismo diferente, interactuar con medicamentos psicotrópicos como el inhibidor de la recaptación nefazodona y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Las preparaciones de hierba de San Juan también pueden tener interacciones con base de similar con otros medicamentos que afectan a las concentraciones de serotonina del SNC, tales como los diversos triptanos usados para tratar la migraña. Estas interacciones pueden dar lugar a reacciones adversas en consonancia con el exceso de las concentraciones de serotonina del SNC y pueden ser graves. [12, 13, 14]

La lista de medicamentos no es exhaustiva. Como ya se ha visto, las acciones de muchos otros fármacos dependen de su vía y la velocidad del metabolismo y por lo tanto otros medicamentos también pueden interactuar con los preparativos de hierba de San Juan. Por ejemplo, los resultados obtenidos en un reciente estudio llevado a cabo en ratones ha mostrado que existe también una alteración del Hypericum perforatum en la farmacodinámica del pentobarbital y diazepam y en la farmacocinética de paracetamol.[15]

Los médicos y farmacéuticos tienen el deber de preguntar a los pacientes sobre el uso de los medicamentos sin receta, incluyendo las medicinas complementarias. En estudio retrospectivo de los datos representativos a nivel nacional en Estados Unidos se vio que el veintiocho por ciento de las visitas médicas ambulatorias obtuvo un fármaco que tenía una interacción potencialmente peligrosa con hierba de San Juan (incluyendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, benzodiazepinas, warfarina, estatinas, verapamilo, la digoxina y los anticonceptivos orales).[16]

Discusión/Conclusión

Se están utilizado cada vez más los compuestos preparados con principios de Hierba de San Juan debido a su efectividad en comparación con los fármacos convencionales utilizados para el tratamiento de la depresión leve y moderada (ISRS)[1] y su accesibilidad puesto que no precisan de receta médica. Ésta forma de tratamiento potencial ha demostrado inducir CYP3A, el cual tiene un papel importante en el metabolismo de muchos fármacos. Por lo tanto, el HP puede reducir sus niveles en sangre y sus efectos terapéuticos. A su vez cuando se toma de forma conjunta con fármacos que interfieran en los niveles de serotonina puede ocasionar un aumento las concentraciones de serotonina a nivel del SNC. Por otro lado, cuando los pacientes dejan de tomar preparaciones con HP, los niveles sanguíneos de los medicamentos que interactúan pueden elevarse, dando lugar a toxicidad de los mismos.

La hierba de San Juan se utiliza con frecuencia en combinaciones potencialmente peligrosas. Los médicos deben ser conscientes de estas interacciones comunes y advertir a los pacientes de manera apropiada. Es importante minimizar y evitar estas interacciones mediante la adopción de métodos apropiados. Estos incluyen la investigación sistemática para identificar la interacción hierba de San Juan con las drogas; evitar la combinación con fármacos convencionales con un estrecho margen terapéutico; prescribir la dosis adecuada y ajustar el régimen; la educación del paciente y la comunicación entre el paciente y el médico; así cómo diseñar nuevas preparaciones de hierba de San Juan sin inducir la capacidad de CYP3A4 y de la P-gp, conservando su bioactividad; y la regulación adecuada en seguridad y eficacia a base de hierbas.

Las implicaciones para la práctica clínica de este estudio recalcan la importancia de que los profesionales de la salud pregunten a sus pacientes sobre el uso de productos a base de hierbas y consideren la posibilidad de interacciones entre las hierbas con las drogas. El mecanismo subyacente a las interacciones, y la distinción entre los eventos adversos debido a la toxicidad y las causadas por interacciones entre las hierbas con las drogas, supone un reto importante para la investigación futura.

Bibliografía

1. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and tolerability of Hypericumperforatum in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis. ProgNeuropsychopharmacolBiol Psychiatry. 2009 Feb 1;33(1):118-27. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.10.018.
2. DL Whitten, S P Myers, JA Hawrelak, H Wohlmut. The effect of St John's wort extracts on CYP3A: a systematic review of prospective clinical trials. Br J ClinPharmacol. 2006 Nov; 62(5): 512–526. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02755.x
3. Russo E, Scicchitano F, Whalley BJ, Mazzitello C, Ciriaco M, et al. Hypericumperforatum: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. Phytother Res. 2014 May;28(5):643-55. doi: 10.1002/ptr.5050.
4. Kraft K. New developments in hypericum extracts: data on efficacy and interactions. Wien Med Wochenschr. 2007;157(13-14):284-7. [Article in German].
5. Knüppel L, Linde K. Adverse effects of St. John's Wort: a systematic review. J Clin Psychiatry. 2004 Nov;65(11):1470-9.
6. Hammerness P, Basch E, Ulbricht C, Barrette EP, Foppa I, et al. St John's wort: a systematic review of adverse effects and drug interactions for the consultation psychiatrist. Psychosomatics. 2003 Jul-Aug;44(4):271-82.
7. Zhou SF, Lai X. An update on clinical drug interactions with the herbal antidepressant St. John's wort. Curr Drug Metab. 2008 Jun;9(5):394-409.
8. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. Br J ClinPharmacol. 2013 Mar;75(3):603-18. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04350.x.
9. Ernst E. Serious psychiatric and neurological adverse effects of herbal medicines - a systematic review. ActaPsychiatr Scand. 2003 Aug;108(2):83-91.
10. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. Drugs. 2001;61(15):2163-75.
11. Di YM, Li CG, Xue CC, Zhou SF. Clinical drugs that interact with St. John's wort and implication in drug development. Curr Pharm Des. 2008;14(17):1723-42.
12. Australian Government, Department of Health [sede web]. Australia: Therapeutic Goods Administration;2001. St John's Wort: Important interactions between St John's Wort (Hypericumperforatum) preparations and prescription medicines. Disponible en <https://www.tga.gov.au/node/597>. [acceso: 01.07.2015].
13. Australian Government, Department of Health [sede web]. Australia: Therapeutic Goods Administration; 2000. St John's Wort: Information for consumers taking St John's Wort. Disponible en <https://www.tga.gov.au/node/599>. [acceso: 01.07.2015].
14. Australian Government, Department of Health [sede web]. Australia: Therapeutic Goods Administration; 2000. St John's Wort: information sheet for health care professionals. Disponible en <St John's Wort: information sheet for health care professionals>. [acceso: 01.07.2015].
15. Raškovic A, Cvejic J, Stilinovic N, Golocorbin-Kon S, Vukmirovic S, et al. Interaction between different extracts of Hypericumperforatum L. from Serbia and pentobarbital, diazepam and paracetamol. Molecules. 2014 Mar 28;19(4):3869-82. doi: 10.3390/molecules19043869.
16. Davis SA, Feldman SR, Taylor SL. Use of St. John's Wort in potentially dangerous combinations. J Altern Complement Med. 2014 Jul;20(7):578-9. doi: 10.1089/acm.2013.0216.