

BIFASE

BIBLIOGRAFIA FARMACEUTICA SELECCIONADA

Volumen 28 | Número 3 | Septiembre / Diciembre 2015

RESUMENES E INFORMES DE INTERÉS

NUEVAS DROGAS

Vacuna contra varicela zoster, cepa OKA/MERCK

ES COPIA FIEL

ERNESTO FERNANDEZ
Supervisor Resp. Área Enseñanza
MODULO DE BIOQUIMICA Y FARMACIA
FCEQYN UNaM

PREGUNTAS AL CIMF

¿Cómo es la técnica de aplicación de inyecciones de hierro?

FARMACOVIGILANCIA

LIBROS

FARMOPANTAS

um... gram L





**Colegio de Farmacéuticos
de la Provincia de Buenos Aires**

Calle 5 Nº 966 - (1900) - La Plata
Telefax: (0221) 429-0900 (Líneas rotativas)
http://www.colfarma.org.ar
e-mail: farmaceuticos@colfarma.org.ar

CONSEJO DIRECTIVO

Presidente

Farm. MARIA ISABEL REINOSO

Vicepresidente

Farm. ANDREA CLAUDIA PAURA

Secretario

Farm. DAMIAN CARLOS GAITA

Tesorero

Farm. DANIEL HORACIO RESTUCCIA

Prosecretario

Farm. CLAUDIA ANGELICA SLEZACK

Protesorero

Farm. AGUSTIN FEDERICO AGNESE

Vocales Titulares

Farm. LILIANA NOGUERAS

Farm. SILVIA BEATRIZ ALONSO

Farm. LUCIO DAMIAN BRAY

Farm. EDUARDO JAVIER CERONE

Farm. NICOLAS MANUEL TROFFE

Vocales Suplentes

Farm. GRACIELA MARINA RAMELLA

Farm. SILVIA GRACIELA GODOY

Farm. GLADYS MARIA ADRIANA GONZALEZ

Farm. LEONARDO JORGE FERNANDEZ

Farm. ELCIRA RAMONA OVIEDO

TRIBUNAL DE DISCIPLINA

Presidente

Farm. MARIA CRISTINA AMOR

Secretario

Farm. JORGE CARLOS RACCHI

Miembros Titulares

Farm. ROBERTO ANTONIO ODEON

Farm. ALCIRA EMILCE ESUSY

Farm. LAURA RACCAGNI

Miembros Suplentes

Farm. LUCIA ANA MALNIS

Farm. MONICA P. DE LA FUENTE

Farm. GABRIEL MINETTI

Comité de Redacción de BIFASE

Director

Farm. ANDREA CLAUDIA PAURA

Secretario de Redacción

Farm. DANIEL E. DOMOSBIAN

Diseño y Diagramación

DIANA M. CHEREAU

Publicación cuatrimestral:
BIFASE: Edición y propiedad intelectual del COLEGIO DE FARMACEUTICOS DE LA
PROVINCIA DE BUENOS AIRES. Protegidos todos los derechos. Hecho el depósito que
previene la Ley 11.273 I.S.S.N: 1515-5560. Propiedad intelectual Nº 431826. Impreso en
Talleres Gráficos ALFA BETA S.A.C.I.F. y S., Melián 3136/38, (1430) Buenos Aires.

Volumen 28- N°3
Septiembre/Diciembre 2015

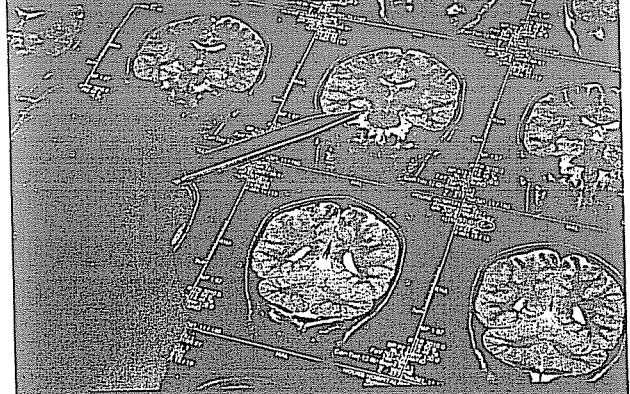
ISSN 1515-5560

BIFASE

BIBLIOGRAFIA FARMACEUTICA SELECCIONADA

Resúmenes e

Informes de Interés Pág. 3



Nuevas Drogas

Vacuna contra varicela zoster, cepa OKA/MERCK ... Pág. 21

Preguntas al GIMF

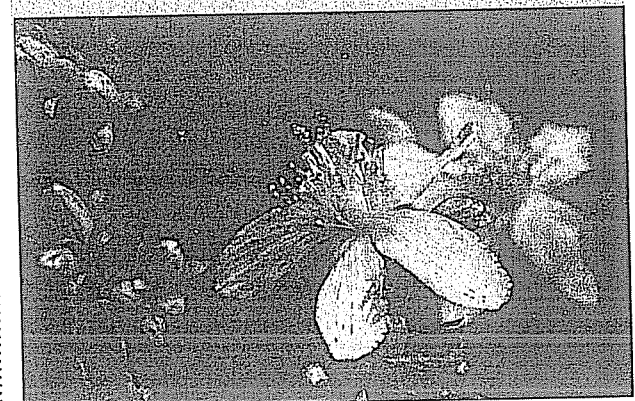
¿Cómo es la técnica de aplicación de
inyecciones de hierro? Pág. 23

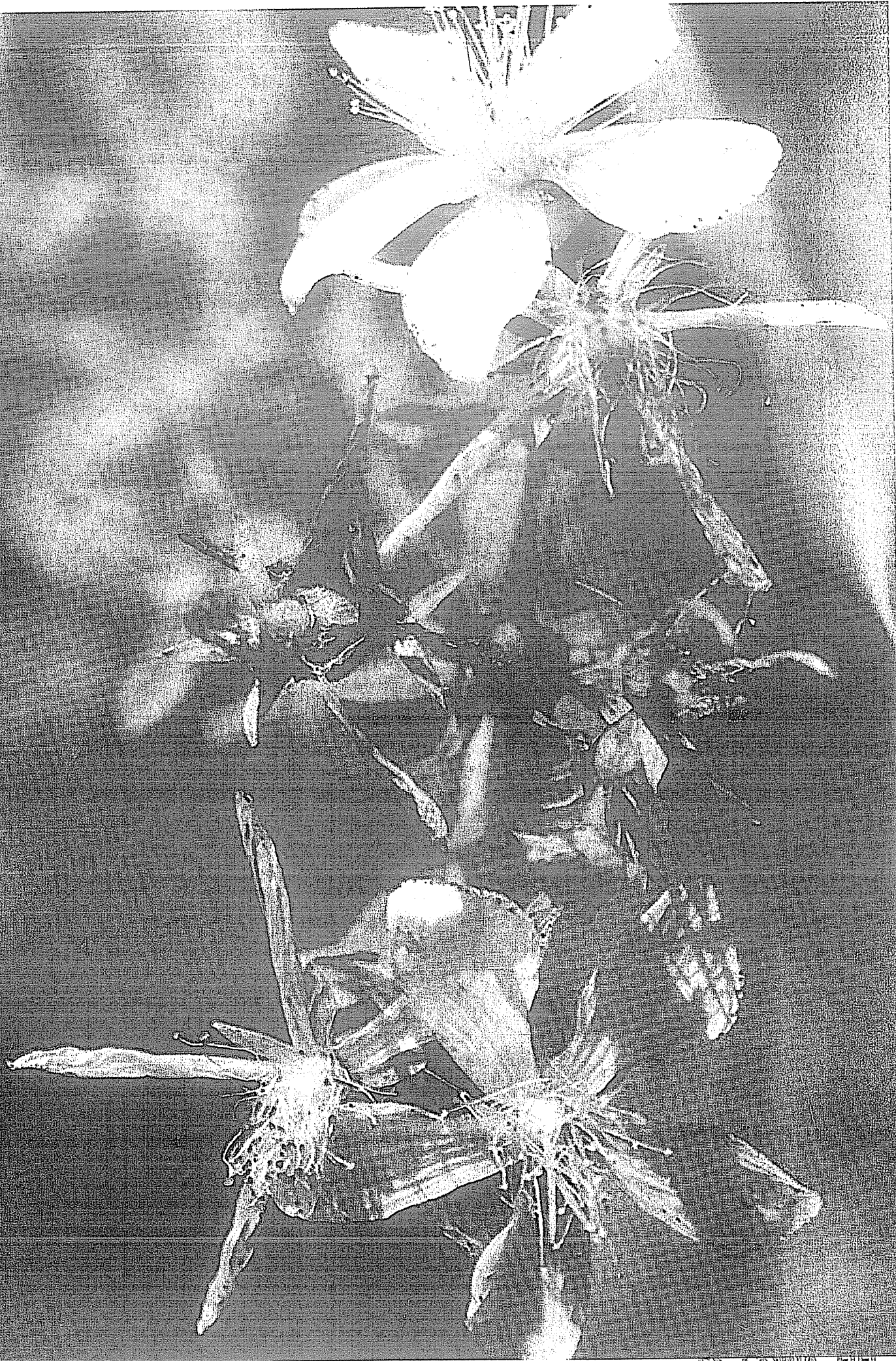
Farmacovigilancia Pág. 27

Libros Pág. 39

Farmoplantas

Hypericum perforatum L Pág. 41





25 CORRA RIEL
ERNESTO FERNANDEZ
Supervisor Resp. Area Enseñanza
MODULO DE BIOQUIMICA y FARMACIA
FCEQYN UNAM

Hypericum perforatum L

Universidad Nacional de Misiones. Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales.

Rozicki, Adriana P.(1); Pergher, Gabriela(2); De Battista, Gabriela A.(1,2)

1Cátedra de Farmacognosia y 2Cátedra de Calidad de los Medicamentos. Módulo de Farmacia y Bioquímica. Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales. Universidad Nacional de Misiones. Avda. Mariano Moreno 1375. Argentina CP 3300.

(1) adriro24.1@gmail.com; (1,2) gadebattista@fceqyn.unam.edu.ar

Año: 2015.



Nombre común o vulgar: hipérico o hierba de San Juan.

Nombre científico o latino: *Hypericum perforatum* L.

Familia: Hypericaceae.

I. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA:

El hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum* L.) es una planta herbácea perenne. Según Farmacopea Argentina 7ª edición (FA 7ª), está constituido por las partes aéreas superiores incluyendo hojas, botones florales y flor, desecadas, recogidas durante la floración de *Hypericum perforatum* L. (*Hypericaceae*). Según Farmacopea Europea 5ª edición (FE 5ª) se compone de flores secas, enteras o fraccionadas de *Hypericum perforatum* L., recolectadas durante el tiempo de floración. Sin embargo, para preparaciones homeopáticas se encuentra codifica-

da la planta entera fresca que ha sido recolectada al comienzo del período de floración.

La planta del hipérico es glabra (sin pelos ni tricomas), perenne, erecta y leñosa generalmente en la base; puede alcanzar un porte de hasta 60 cm, según las distintas bibliografías varían desde 0,20m a 1m de altura. La raíz tiene forma de huso y rizoma ramificado. El tallo es cilíndrico, hueco y erguido, es leñoso en la base, mide hasta 1 m de largo, en la parte superior es ramificado y desnudo, en toda su longitud muestra dos costillas longitudinales más o menos prominentes. Sus hojas son pequeñas y muy abundantes, opuestas, sésiles, oblongas-ovadas, de 15 a 35 mm de longitud, son láminas de bordes lisos con glándulas que se observan a simple vista como puntos negros, además presentan «puntos glandulares transparentes» en toda la superficie que al observar al trasluz parecen perforaciones, de allí su nombre “*perforatum*”. Dichos puntos son glándulas aceitosas constituidas por una fina capa de resinas y aceites esenciales incoloros. Las flores son numerosas de color amarillo dorado y sus pedúnculos cortos, están en el ápice del tallo disponiéndose en corimbos racimosos regulares y presentan cinco sépalos verdes en su cáliz y cinco pétalos de color amarillo persistente fulminantes en su corola, tienen una forma oval, oblicua, uno de los márgenes es entero y el otro dentado y se observan salpicados de puntitos negros o púrpura cerca de los márgenes; que cuando se frota entre los dedos los dejan teñidos de rojo. Es ese líquido rojo el que contiene los principales compuestos biológicamente activos: hipericina e hiperforina. Florecen entre los meses de mayo y mediados de primavera, siendo su máxima floración cercano al día de San Juan. En esta época debe ser cosechada y sometida al secado inmediatamente para evitar la degradación de sus compuestos bioactivos, especialmente la hiperforina que es inestable. El fruto es una cápsula ovoide con tres cámaras en su interior o valvas que contienen numerosas semillas pequeñas y redondas de color negro. La droga seca posee un olor aromático, balsámico, frágil y tiene un sabor amargo, agrio (FE 5°; Martínez Poveda y Cols., 2006; Medina y Cols., 2006; Saddiqe y Cols., 2010; Saz Peiró y Cols., 2010; FA 7°).



Figura 1. Flor y fruto de *H. perforatum*. Extraído de Dibujos adaptados de Boelcke y Vizini, 1987 por Daniel Cian

II. DESCRIPCIÓN DE LA ESPECIE:

El género *Hypericum* L pertenece a la familia *Hypericaceae* que en principio también se las denominó indistintamente *Clusiáceas* o *Gutíferas* incluidas al orden *Malpighiales*. Sin embargo, se puede observar que *Clusiaceae* e *Hipericaceae* están separadas pero en un mismo clado [*Ochnaceae* [[*Clusiaceae* + *Bonnetiaceae*] [*Calophyllaceae* [*Hypericaceae* + *Podostemaceae*]]], según la bibliografía, tiene sólo un apoyo débil, aunque su composición es consistente con la morfología (Stevens, 2012). *Hypericum* representa uno de los 100 géneros más grandes del mundo de las angiospermas con más de 496 especies incluyendo otros géneros de la familia (árboles, arbustos y hierbas). Es el género más estudiado por su importancia en la medicina y el más antiguo como sugiere su registro fósil que data de 37 a 34 Millones de años (Ma) atrás. Apoyándose en un análisis filogenético y un estudio de la evolución temporoespacial, Robson sugiere que el género se originó en África. Se distribuye en casi todos los continentes y ecosistemas, estando ausente sólo en los polos, en los desiertos y en las áreas tropicales de baja altitud (Mesenguer y Cols., 2013).

Hypericum es uno de los pocos géneros numerosos con un tratamiento taxonómico casi completo; donde la especie de mayor renombre es *H. perforatum* L. (Hierba de San Juan) (Schmitt y Cols., 2001), que es de importancia en la farmacología debido a sus compuestos activos hipericina, pseudohipericina, e hiperforina que se utilizan como analgésicos, antidepresivos o en tratamientos contra el cáncer (Mesenguer y Cols., 2013).

Los escritos más antiguos del hipérico datan del 79 a.C. donde se manifiesta el uso por los Griegos y Romanos que lo colocaban encima de (del griego “hiper”) las imágenes (“eikon”) o íconos para protegerse de los malos espíritus. Además el nombre vulgar que lleva esta planta se debe a la época de cosecha cercana al día de San Juan el Bautista, que coincide con el “solsticio de verano” (en oriente) a fines de junio y a un hecho histórico, que en Europa acostumbraban colgar ramas de la “Hierba de San Juan” sobre todas las puertas protegiéndose de los hechizos, enfermedades y otros males (Martínez Poveda y Cols., 2006). Los Primeros Cristianos también creían que la planta tenía propiedades místicas. Según una leyenda, se obtiene mayor efecto cuando la planta se cosecha el día de San Juan (24 de Junio). Otra leyenda sostiene que la planta libera su aceite de color rojo sangre el 29 de agosto, día de la decapitación de San Juan (Saz Peiró y Cols., 2010).

III. ORIGEN Y LOCALIZACIÓN:

Es una especie de origen Europeo, Asiático y Norte Africano, donde crece preferentemente en los claros de los bosques y en suelos forestales no muy húmedos. Natura-

lizada en Estados Unidos de América, Australia y Nueva Zelanda, fue introducida a Chile en 1940, encontrándose hoy asilvestrada en ese país; también en Argentina, en la zona lacustre de Nahuel Huapi, formando manchones cercanos a los lagos. En la provincia de Buenos Aires se la cultiva por sus propiedades medicinales, además se distribuye en Chubut y La Pampa (Martínez Poveda y Cols., 2006; Schmitt y Cols., 2001; Medina y Cols. 2006).

IV. COMPOSICIÓN QUÍMICA:

La variación cuali-cuantitativa en el contenido de metabolitos secundarios en *H. perforatum* está influenciada por efectos ecológicos y ambientales, así como los factores fisiológicos y genéticos (Tatsis y Cols., 2007).

En los extractos hidroalcohólicos producidos a partir de la sustancia vegetal por un procedimiento adecuado haciendo uso de etanol (50-80% v/v) o metanol (50-80% v/v) se obtienen los siguientes componentes principales (Anzewska y Cols., 2010; Kusari y Cols., 2009).

1. Naftodiantronas (hipericina, pseudohipericina).
2. Floroglucinoles (hiperforina, adhiperforina).
3. Flavonoides (rutina, hiperósido, isoquercitrina, quercitrina, quercetina).

Y en menores cantidades taninos, xantonas, aceites esenciales y aminoácidos. A la vez todos estos compuestos representan los principales componentes de *H. perforatum* como hierba seca.

IV.1 NAFTODIANTRONAS:

Estos compuestos son típicos del género *Hypericum*, presentan un color verde oscuro, y se aislaron por primera vez del *H. perforatum* L. por Brockmann y sus compañeros de trabajo en 1939 y la elucidación de la estructura química fue publicada en 1950 (Tawaha y Cols., 2010). Presentan propiedades fotosensibilizantes, aunque no tienen acción purgante (Martínez Martínez, 2012) como muchas antraquinonas. Existen dos precursores llamados protohipericina y pseudoprotohipericina aislados de la planta, pero debido a su naturaleza inestable, en presencia de luz se convierten eficazmente a los productos estables hipericina y pseudohipericina respectivamente. Estos compuestos son los responsables del color rojo amarillado de las tinturas, y/o extractos hidroalcohólicos (Tatsis y Cols., 2007).

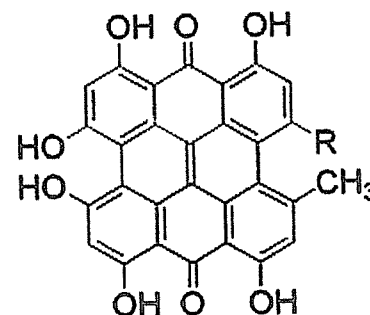
Las naftodiantronas puras muestran una solubilidad limitada en casi todos los disolventes, especialmente la hipericina, que es casi insoluble en agua a temperatura ambiente. Son sólidos coloreados (amarillos, anaranjados, rojizos) más solubles en agua caliente y mezclas hidroalcohólicas en caliente (Kuklinski, 2000). Más del 40% del contenido de naftodiantronas es extraíble de la hierba cruda cuando se prepara una infusión con agua a 60-80

°C (aprox. 35% pseudohipericina y 6% de hipericina). El aumento de la solubilidad sugiere la presencia de coefectores en el material vegetal que influyen modificando tal propiedad. Las sales de potasio de hipericina y pseudohipericina han sido identificadas como pigmentos solubles de las especies de *Hypericum* (Saddiqe y Cols., 2010). Además son hidrófobos y solubles en bases orgánicas, soluciones acuosas alcalinas, y disolventes orgánicos polares (ej. etanol y metanol). Como estos compuestos han sido encontrados solamente en las especies de *Hypericum*, se los considera importantes marcadores quimio-taxonómicos para el género (Tawaha y Cols., 2010).

La hipericina en disolventes orgánicos polares da soluciones de color rojo que muestran bandas de absorción en el espectro visible con máximos a 550 y 588 nm y bandas de emisión de fluorescencia alrededor de los 600 nm, ambos en etanol. En cambio, en soluciones acuosas la hipericina no se disuelve y forma agregados de alto peso molecular que no son fluorescentes debido a que las moléculas empaquetadas pierden la posibilidad de rotar y emitir energía en forma de fluorescencia (Rezusta y Cols., 2012; Tawaha y Cols., 2010).

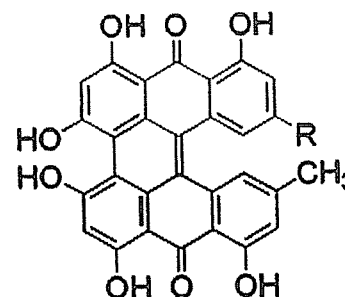
La Hipericina de fórmula $C_{30}H_{16}O_8$ cristaliza en agujas de color violeta oscuro con fluorescencia roja y se descompone cerca de los 300°C (Salaverry García y Gibaja, 1998).

Figura 2: Naftodiantronas presentes en *Hypericum perforatum*.



R = CH₃ Hipericin (13)

R = CH₂OH Pseudohipericin (14)



R = CH₃ Protohipericin (15)

R = CH₂OH Protopseudohipericin (16)

Figura 2: Naftodiantronas presentes en *Hypericum perforatum*.
Extraído de Tatsis y Cols., 2007

V. USOS ETNOMEDICINALES:

Esta planta se utiliza en la medicina tradicional desde la antigüedad (Saddiqe y Cols., 2010), como astringente, antiséptico y cicatrizante por vía externa, y por vía oral como tratamiento de las alteraciones del sueño, la depresión, la ansiedad entre otros.

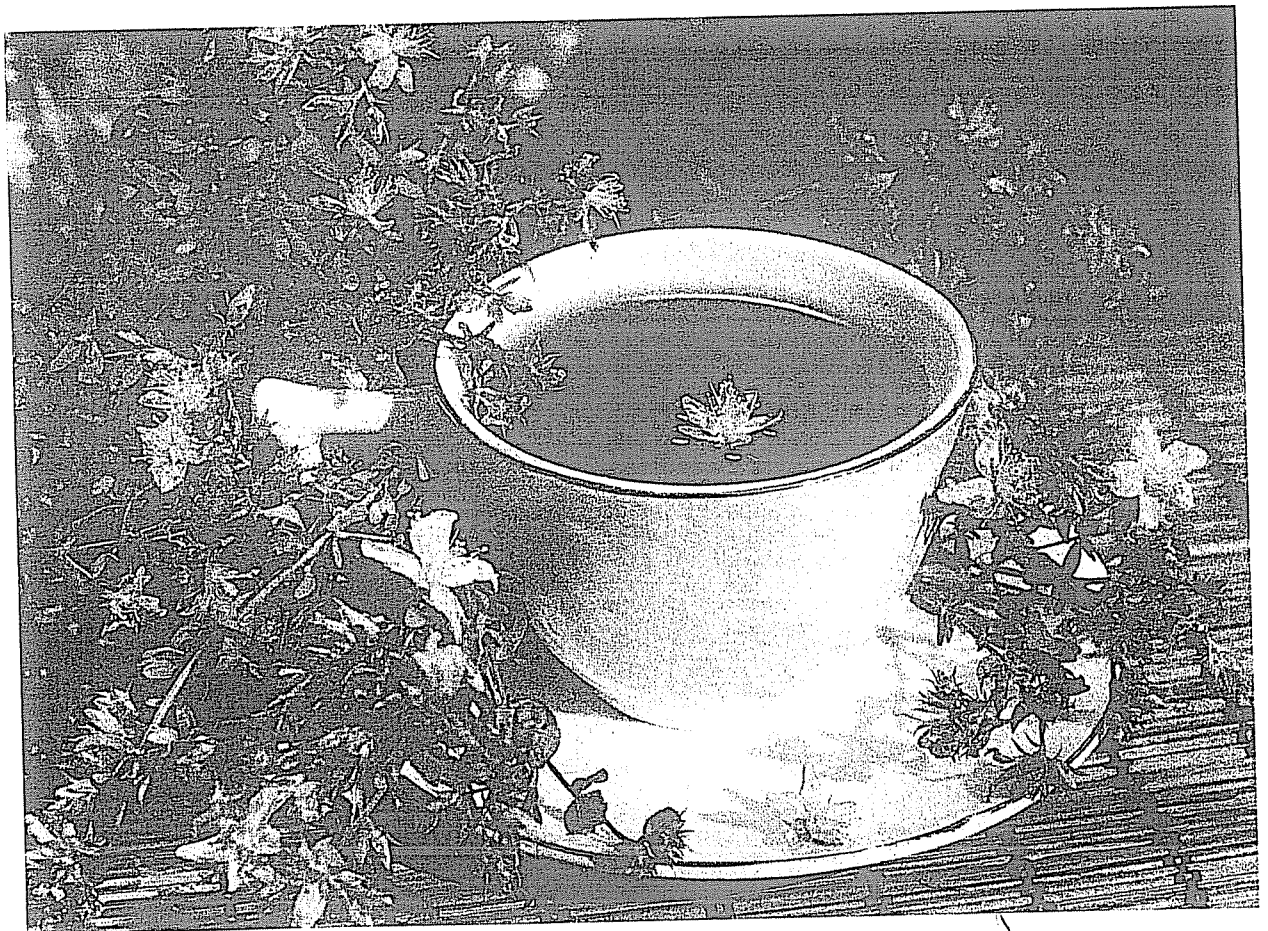
VI. ESTUDIOS FARMACOLÓGICOS IN VIVO E INVITRO (y mecanismo de acción):

En la actualidad esta hierba es considerada para el tratamiento de la depresión leve a moderada; también se utiliza para la ansiedad, el desorden afectivo estacional y las alteraciones del sueño. El hipérico es un fitofármaco de receta autorizado desde 1984 en Alemania, país donde los médicos lo recetan más que otros antidepresivos, como fluoxetina (Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina-ISRS), uno de los más ampliamente utilizados para este tipo de manifestaciones psicológicas. El hipérico tiene la misma eficacia que los antidepresivos estándares en el tratamiento de la depresión leve a moderada (Schneider y Lovett, 2009).

Así mismo, se han realizado estudios clínicos evaluando los efectos de dichos extractos comparando con los

fármacos antidepresivos como maprotilina, imipramina, sertralina y fluoxetina. En este sentido, se observó que en pacientes con depresión leve a moderada diagnosticada de acuerdo con el DSM-III-R (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Tercera Edición Revisada), al administrarles el extracto de hipérico durante 6 semanas mostraron una evolución en sus estados de ánimo en una medida muy similar a los efectos del tratamiento con imipramina, ya que, según la escala de depresión de Hamilton, pasaron de una depresión severa a una ligeramente menor (de 20,2 antes del tratamiento a 8,8 puntos y de 19,4 a 10,7 respectivamente) con la importante diferencia de que el extracto de *H. perforatum* produce menos efectos adversos, al igual que cuando se lo compara con el uso de sertralina. El mayor efecto antidepresivo se logró con extractos de alto contenido de hiperforina, por lo que la eficacia del extracto dependería de la concentración de este compuesto activo (Rodríguez-Landaa y Contreras, 2003).

En otras investigaciones se ha comparado hipérico con paroxetina, observando que el extracto del primero tiene por lo menos la misma eficacia que la paroxetina y en concordancia con los estudios antes expuestos es mejor tolerado en el tratamiento de la depresión mayor moderada a grave. Analizando el conjunto de datos se puede concluir que el hipérico tiene la misma eficacia que los antidepresivos estándares en el tratamiento de la depre-



sión leve a moderada (Schneider y Lovett, 2009).

Entrando en mayores detalles, se encuentran estudios neuroquímicos en animales donde manifiestan que los constituyentes de *H. perforatum* ejercen múltiples acciones en los receptores de la membrana y sobre procesos enzimáticos neuronales. Muchos de estos constituyentes han demostrado unirse a neuroreceptores en el cerebro e inhibir la recaptación de varios neurotransmisores involucrados en la depresión. Se logró observar que el extracto de *H. perforatum* tiene una alta afinidad por los receptores GABA-A (ácido gamma-aminobutírico tipo A) y los GABA-B, así como por los de benzodiazepinas, e inhibe la degradación de catecolaminas, lo que conlleva a un aumento de la disponibilidad de estos neurotransmisores en la hendidura sináptica. Sin embargo, la hipericina purificada muestra afinidad sólo por los receptores N- Metil D- Aspartato (NMDA), (Rodríguez-Landaa y Contreras, 2003; Schneider y Lovett, 2009; Borrás Blasco y Cols., 2001).

La actividad antidepresiva de *H. perforatum* L. se atribuyó primero a las naftodiantronas hipericina, pseudohipericina, protohipericina y protopseudohipericina. Estudios recientes revelaron que la hiperforina y su derivado adhiperforina, inhiben una amplia gama de neurotransmisores inhibiendo la recaptación de serotonina, dopamina, noradrenalina, glutamato y GABA (Tawaha y Cols., 2010, Filippini y Cols., 2010).



El extracto de la Hierba de San Juan puede reducir la expresión de las citoquinas, en especial la interleukina 6, por lo tanto la producción de cortisol, lo cual puede ocasionar un efecto antidepresivo indirecto adicional (Borrás Blasco y Cols., 2001; Piera Fernández, 2003).

La hipericina, además de sus acciones antidepresivas cuenta con propiedades fotosensibilizantes (causando hipericismo como efecto adverso en el tratamiento antidepresivo). Al respecto, hay prometedores estudios para utilizarla como indicador de células cancerígenas ya que es su principal sitio de acumulación, y podría hacerse visible con luz espectro-específicas de lámparas especializadas (Šemeláková y Cols., 2012); por lo tanto se la cuenta como el fotosensibilizador natural más potente hasta ahora descrito, con potencial aplicación en la terapia fotodinámica (TFD) antitumoral, mientras que la pseudohipericina no provoca fototoxicidad (Medina y Cols., 2006). Su otro componente hiperforina, es citotóxico, pero su acción no es dependiente de la luz (Šemeláková y Cols., 2012). Otra prometedora actividad se relaciona con el tratamiento contra la psoriasis (Tatsis y Cols., 2007; Tawaha y Cols., 2010).

VII. POSOLOGÍA:

La dosis diaria recomendada para adultos con depresión media a moderada es de 0,9 a 2,7 mg de hipericina al día, esto equivale a 300-900 mg de extracto seco de *Hypericum perforatum*. Habitualmente se administra una dosis de entre 600-900 mg/día dividida en tres tomas diarias, junto a las comidas. Dosis mayores (1.800 mg/día) se han empleado en pacientes con depresión severa. En pacientes con mala adherencia al tratamiento se puede administrar la Hierba de San Juan en dosis única junto a alimentos, ya que la vida media de la hipericina y pseudohipericina es de 24 a 26,5 y de 16 a 36 horas respectivamente. En caso de tomar la Hierba de San Juan en forma de infusión, entre 1 o 2 cucharadas (2-4g) de la planta deben hervirse en 240 ml de agua durante diez minutos y consumirse en una sola dosis diaria (Borrás Blasco y Cols., 2001). De acuerdo al vademécum de prescripción de plantas medicinales (Arteche García, 1999) y en concordancia con la Agencia Europea del Medicamento (EMeA, 2009), en el caso de tinturas 1:10 con etanol al 45% se debe administrar 84 gotas (equivalentes a 4,2 ml) una a tres veces al día. Pero en tinturas 1:2 la dosis recomendada es de 2,4 a 3,6 ml diarios repartidos en tres tomas de 0,8-1,2 ml; es de importancia que su almacenamiento y conservación se realice en frascos inactivos por las particulares de sus componentes activos. En cambio, para el extracto seco 5:1, se indica dosis de 0,3 a 1 g/día.

Niños y adolescentes: Como no hay datos de seguridad sobre el uso tradicional en los niños y adolescentes, no se recomienda su uso en menores de 18 años de edad (EMeA, 2009).

VIII. REACCIONES ADVERSAS:

Los efectos adversos encontrados en el tratamiento a corto y largo plazo son esencialmente los mismos: problemas de tipo gastrointestinal, sequedad de boca, náuseas, mareos, fatiga, confusión y sedación; además de los problemas de fotosensibilidad (hiperisismo), (Šemeláková y Cols., 2012), por lo tanto se debe ser cauto a la hora de exponerse a los rayos solares, ya que existen estudios en los que se indica que esta planta es capaz de producir fotodermatitis en animales, de ahí que el uso concomitante de la Hierba de San Juan con fármacos fotosensibilizantes como por ejemplo la tetraciclina o el piroxicam no está recomendado; la presencia de pseudohiperícinas no provoca fototoxicidad (Medina y Cols., 2006). La hiperforina actúa de modo independiente de la luz (Šemeláková y Cols., 2012).

Se encontró una mayor proporción de abortos espontáneos en las mujeres que estuvieron expuestas al tratamiento con extractos de *H. perforatum*, (Moretti y Cols., 2009) por lo tanto es imprescindible saber que el uso del hipérico como planta medicinal está totalmente contraindicado durante el embarazo debido a sus potenciales propiedades abortivas (Borrás Blasco y Cols., 2001).

IX. INTERACCIONES:

Fármaco	Interacción	Implicación clínica	Recomendaciones
Antidepresivos	Cuadro de dolor de cabeza, fatiga, diarrea, debilidad muscular o incluso una agudización de síntomas depresivos	Aparición de síndrome serotoninérgico	Realizar control y seguimiento del paciente
Digoxina	Disminución del valor de AUC y de su concentración valle	Riesgo de arritmias	Control de niveles plasmáticos del paciente
Teofilina ²	Disminución de su concentración plasmática	Falta de efectividad terapéutica	Control de niveles plasmáticos de teofilina
Fármacos antirretrovirales	Reducción en su efectividad terapéutica por inducción de su metabolismo	Disminución efecto antiviral	Evitar uso conjunto
Ciclosporina	Disminución de sus niveles sanguíneos	Posible rechazo trasplante renal	Evitar uso conjunto
Warfarina	Disminución del valor AUC	Falta de efecto	Control y seguimiento de los valores de INR
Anticonceptivos orales	Aparición de sangrados de abstinencia	Disminución de eficacia anticonceptiva	Evitar uso conjunto

Extraído de Borrás Blasco y Cols, 2001

X. CONDICIÓN DE VENTA:

Por las interacciones clínicamente significativas que han sido descritas en la Tabla 2, debería ser dispensada en su condición de "venta bajo receta".

Para las tinturas oficinales deben ser indicados en el rótulo todos los requerimientos de la normativa vigente para este tipo de preparados (ANMAT; Rozicki y Cols., 2014).

I. BIBLIOGRAFÍA:

- Anyzewska, M.; Kowalczyk, A.; Lozak, A.; Jablczynska, R.; Fijalek, Z. 2010. Determination of Total Hypericins in St. John's Wort and Herbal Medicinal Products. En: Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research. 67 (6), p. 587-593.
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación, ANMAT. Farmacopea Argentina (7° Ed.). 2003-2013. Buenos Aires. Imprenta del Congreso de la Nación. Volumen 1, Capítulo 1050, p.415. Volumen 3, Capítulo 630, p. 487-490.
- Artech García, A.1999. Fitoterapia. Vademecum de Prescripción. Tercera edición. Primera reimpresión. Masson, S. A. p. 270-271.
- Beerhues, L. 2006. Molecules of Interest: Hyperforin. En: Phytochemistry. 67 (20), p. 2201-2207.
- Bilia, A. R; Bergonzi, M. C.; Morgenni, F; Mazzi, G; Vincieri, F. F. 2001. Evaluation of chemical stability of St. John's wort commercial extract and some preparations. En: International Journal of Pharmaceutics. 213, p. 199-208.
- Borrás Blasco, J.; Navarro Ruiz, A.; González Delgado, M. 2001. Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum sp*). En: Farmacia Hospitalaria. 25 (6), p. 356-362.
- Brattström, A. 2009. Long-term effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) treatment: A 1-year safety study in mild to moderate depression. En: Phytomedicine. 16, p. 277-283.
- Council of Europe. European Pharmacopoeia Commission. 2005. Farmacopea Europea 5° Edición. Francia. Volumen 1. Capítulo 15, p.894-899. Capítulo 16, p.2485-2486.
- European Medicines Agency. Committee On Herbal Medicinal Products.2009. London, p. 15.
- Filippini, R.; Piovan, A.; Borsarini, A.; Caniato, R. 2010. Study of dynamic accumulation of secondary metabolites in three subspecies of *Hypericum perforatum*. En: Fitoterapia. 81, p. 115-119.
- Gröning, R.; Breikreutz, J.; Müller, R. S.2003. Physicochemical interactions between extracts of *Hypericum perforatum* L. and drugs. En: European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 56 (2), p. 231-236.
- Kuklinski, C. 2000. Farmacognosia. Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural. Primera reimpresión 2003. Ediciones Omega, S.A. Capítulo 14, p. 106-108; Capítulo 16, p. 120-123.

- Kusari, S.; Zühlkea, S.; Borschb, T.; Spitteller, M. 2009. Positive correlations between hypericin and putative precursors detected in the quantitative secondary metabolite spectrum of *Hypericum*. En: *Phytochemistry*. 70, p. 1222-1232.
- López Revuelta, A.; Sánchez Gallego, J.I.; Hernández Hernández, A.; Sánchez Yagüe, J. y Llanillo, M. 2006. Membrane cholesterol contents influence the protective effects of quercetin and rutin in erythrocytes damaged by oxidative stress. En: *Chemico-Biological Interactions*. 161, p. 79-91.
- Martínez Martínez, A. 2012. Quinonas y compuestos relacionados. Disponible en farmacia.udea.edu.co/~ff/quinonas.pdf. Capturado el 14/03/2013.
- Martínez Poveda, P.; Amores Sánchez, M. I.; Rodríguez Quesada, A.; Medina, M. A. 2006. El hipérico: una fuente de compuestos bioactivos con un amplio espectro de acción. En: *An. R. Acad. Nac. Farm.* 72, p. 583-598.
- Medina, M. A.; Martínez Poveda, B.; Amores Sánchez, M. I.; Quesada, A. R. 2006. Hyperforin: More than an antidepressant bioactive compound. En: *Life Sciences*. 79, p. 105-111.
- Meseguer, A. S.; Aldasoro, J. J.; Sanmartín I. 2013. Bayesian inference of phylogeny, morphology and range evolution reveals a complex evolutionary history in St. John's wort (*Hypericum*). En: *Molecular Phylogenetics and Evolution* xxx. P. 1-29.
- Moretti, M. E. Maxson, A.; Hanna, F.; Koren, G. 2009. Evaluating the safety of St. John's Wort in human pregnancy. En *Reproductive Toxicology* 28. p. 96-99.
- Oliveira, A. E. y Dalla Costa, T. 2004. Interações Farmacocinéticas entre as Plantas Medicinais *Hypericum perforatum*, *Ginkgo biloba* e *Panax ginseng* e Fármacos Tradicionais. *Acta Farmacéutica Bonaerense*. 23(4), p. 567-78.
- Piera Fernández, M. 2003. En: *Fitoterapia, psicoterapia y depresión*. Alternativas. Disponible en <http://http://www.elsevierciencia>. Descargado el 12/03/2013.
- Rezusta, A.; López-Chicón, P.; Paz Cristobal; M. P.; Alemany Ribes, M.; Royo Díez, D.; Montserrat, A.; Semino, C.; Nonell, S.; Revillo, J.; Aspiroz, C.; Gilaberte, Y. 2012. In Vitro Fungicidal Photodynamic Effect of Hypericin on *Candida* Species. En: *Photochemistry and Photobiology*. 88, p. 613-619.
- Rodríguez-Landaa, J.F y Contreras, C.M. (2003). A review of clinical and experimental observations about antidepressant actions and side effects produced by *Hypericum perforatum* extracts. En: *Phytomedicine*. 10, p. 688-699.
- Rozicki, A.; Pergher, G.; De Battista, G., A. (2014). Control de calidad de preparados farmacéuticos de *Hypericum perforatum* L. comercializados en Argentina de uso como psicoanalépticos. En: *RECYT*. Año 16 / Nº 22 / 16-21.
- Saddiqe, Z; Naeem, I; Maimoona, A. (2010). A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. En: *Fitoterapia*. 81, p. 115-119.
- Salaverry García, O. y Gibaja, S. (1998). Pigmentos Naturales Quinónicos. Primera edición. Universidad de San Marcos. Capítulo 3, p. 132-133. Disponible en https://books.google.com.ar/books?id=dYmFO6lpsmsC&pg=PA132&lpg=PA132&dq=hipericina+%2B+punto+de+fusi%00f3n&source=bl&ots=QeTQGr9_c6&sig=wbFzN8msm-RTRh8jCQce7sKMfDA&hl=es-419&sa=X&ved=0CB0Q6AEwAGoVChMIsrDY3rzYxwIVA5SQCh3O8Ar4#v=onepage&q=hipericina%20%2B%20punto%20de%20fusi%00f3n&f=false. Capturado el 02/09/2015.
- Sz Peiró, P.; Gálvez Galve, J. J.; Ortiz Lucas, M. (2010). Monográfico de *Hypericum perforatum* L. En: *Medicina Naturista*. 4 (2), p. 57-62.
- Schmitt, A.C; Ravazzolo, A.P; Von Poser, G.L. (2001). Investigation of some *Hypericum* species native to Southern of Brazil for antiviral activity. En: *Journal of Ethnopharmacology*. 77 (2) y (3), p. 239-245.
- Schneider, C y Lovett, E. (2009). Depresión. *Medicina integrativa*. Capítulo 9, p. 75-85.
- Šemeláková, M.; Mikes, J.; Jendzelovsky, R.; Fedorocko, P. (2012). The pro-apoptotic and anti-invasive effects of hypericin-mediated photodynamic therapy are enhanced by hyperforin or aristoforin in HT-29 colon adenocarcinoma cells. En: *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 117, p. 115-125.
- Stevens, P. F. (2001 onwards). *Angiosperm Phylogeny Website*. Version 12, July 2012.
- Tawaha, K.; Gharaibeh, M.; El-Elimat, T.; Alali, F. Q. (2010). Determination of hypericin and hyperforin content in selected Jordanian *Hypericum* species. En: *Industrial Crops and Products*. 32, p. 241-245.
- Tatsis E. C.; Boeren, S; Exarchou, V; Troganis, A. N.; Vervoort, J; Gerothanassis, I. P. (2007). Identification of the major constituents of *Hypericum perforatum* by LC/SPE/ NMR and/or LC/MS. En: *Phytochemistry*. 68, p. 383-393.

ES COPIA FIEL
 ERNESTO FERNANDEZ
 Supervisor Resp. Área Enseñanza
 MÓDULO DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA
 FCEQYN UNAM