

POSIBILIDADES DE UN CONTROL BOTÁNICO ANALÍTICO DE LA HIERBA DE SAN JUAN *HYPERICUM PERFORATUM* L.

por

Gloria Montenegro R.¹, Raúl C. Peña ¹, Ana María Mujica ¹, Liliana Iturriaga ¹,
Luis González ¹ y Bárbara N. Timmermann ²

Resumen

Montenegro G. R., Peña R. C., Mujica A. M., Iturriaga, L., González & B. N. Timmermann. Posibilidades de un control botánico analítico de la hierba de San Juan *Hypericum perforatum* L. Rev. Acad. Colomb. Cienc. 23 (88): 455-460, 1999 ISSN 0370-3908.

La Hierba de San Juan, es un recurso fármaco botánico que está siendo intensivamente exportado desde Chile. Se entregan los antecedentes farmacognósticos para una identificación precisa de la droga, consistente en las sumidades floridas de *Hypericum perforatum* L.

Palabras clave: *Hypericum perforatum*, Hierba de San Juan, Chile, anatomía, exina, Chile.

Abstract

Saint John's wort, a pharmaceutical crude drug is a resource for export from Chile. A monographic treatment of *Hypericum perforatum* L., besides other pharmaceutical aspects, is given.

Key words: *Hypericum perforatum*, Saint John's wort, anatomy, exine, Chile.

Introducción

Dado los ingentes requerimientos de la industria farmacéutica, tanto de producción como de control de cali-

dad (Büter et al 1998) y siendo Chile uno de los principales exportadores, es necesario un tratamiento del material obtenido de fuentes locales, de la mejor calidad (Mulry 1999). Además hay que considerar la importancia relativa del recurso dentro de la economía nacional. La exportación de Hierba de San Juan subió en un 97 % entre los años 96 y 97, con un retorno de 10 millones de dólares (ODEPA 1998).

En Chile se encuentran tres especies del género *Hypericum* todas malezas de la zona central. Matthei

1 Pontificia Universidad Católica de Chile, Departamento de Ecología, Laboratorio de Botánica Terrestre. c/o. Prof Gloria Montenegro Casilla 114 D, Santiago C P. 6513677, E-mail: gmonten@genes.bio.puc.cl., CHILE.

2 Department of Pharmacology and Toxicology, College of Pharmacy. The University of Arizona, Tucson, Arizona 85719, USA.

(1995) en su monografía sobre las malezas de Chile con-
signa *H. perforatum*, como una planta ampliamente dis-
tribuida entre las regiones sexta a la décima en el conti-
nente y en las Islas Más a Tierra y Más Afuera del Archi-
piélago Juan Fernández; además otras dos especies de
cultivo *H. androsaemum* L., en las regiones sexta y déci-
ma; y el híbrido *H. x inodorum* Miller que se encuentra
en las regiones quinta y décima.

La hierba de San Juan, *Hypericum perforatum* L., repre-
senta una planta medicinal tradicional con un amplio es-
pectro de aplicaciones propuestas. Entre esas aplicaciones,
la actividad antidepresiva de los extractos obtenidos de plan-
tas floridas y los efectos anti virales de la hipericina, un
constituyente de estos extractos son los más importantes
(Bombardelli y Morazzoni 1995, Ernst 1998). En con-
traste a muchas otras especies sugeridas en la fitoterapia
tradicional, se ha presentado abundante evidencia clínica
para probar la efectividad de los productos a base de *H.*
perforatum. De hecho, *H. perforatum* pertenece las plantas
medicinales más profusamente investigadas en el mundo.

Material y método

Muestras secas de la Hierba de San Juan *H. perforatum*
L. fueron adquiridas en el Laboratorio Homeopático
Ximena Polanco.

Se aplicó la técnica histológica consistente en deshi-
dratación con una batería de alcoholes butílicos y
terbutílicos, impregnación con parafina, Paraplast®,
tinción con safranina fast green y montaje en medio sín-
tético Entellan®.

La microscopía de barrido (MEB) se utilizó para
las muestras de polen. Las exinas de los granos de po-
len de *Hypericum perforatum* se examinaron por MEB.
Los granos se metalizaron con una capa de oro paladio
30-40 nm de espesor y se fotografiaron en un micros-
copio Autoscan Siemens siguiendo el método de Lynch
& Webster (1975). Las mediciones se obtuvieron des-
de las micrografías de baja resolución y la ornamenta-
ción de la exina se describió de las micrografías de
10000 x aumentos. Una colección de muestras perma-
nentes se conserva en el Laboratorio de la Prof. G.
Montenegro.

Monografía de *Hyperici herba* o, Hierba de San Juan

Parte usada:

La hierba de San Juan corresponde a las sumidades
floridas o las partes aéreas secas de *Hypericum perforatum*

L. recolectadas poco antes de la antesis (Schlemmer &
Hörhammer, 1939; Lam 1b). Contiene no menos de
0,04% de naftodiantronas del grupo de las hipericinas
(así llamadas hipericinas totales), calculadas como
hipericina (C₃₀H₁₆O₈ PM 504,5).

El material corresponde con los títulos de la
Farmacopea Francesa y del Codex de Medicamentos Ale-
mán (Deutschmann et al 1984).

Constitución química

Los constituyentes típicos son las naftodiantronas
(generalmente 0,11-0,15%), principalmente hipericina
y pseudohipericina. Niveles inferiores de 0,1% pueden
resultar de la cosecha de las partes inferiores de la hier-
ba (Hänsel et al. 1993) o de la variedad empleada, por
ejemplo var. *perforatum* en el Norte de Europa, vs var.
angustifolium DC. del Mediterráneo: la variedad típica
es menos tóxica que la que aparece cerca del Medite-
rráneo (Southwell & Campbell 1991). Sin embargo, las
variaciones entre diferentes partes de la misma planta
superan a las diferencias de la misma parte de la planta
de las dos variedades de *H. perforatum* observadas en
Australia (Southwell & Campbell 1991). Otras sustan-
cias características son los precursores biosintéticos de
la hipericina y pseudohipericina, es decir la protohi-
pericina y protoseudohipericina, que se transforman en
los compuestos cíclicos por exposición a la luz
(Brockmann et al. 1939; Brockmann et al., 1974). Un
componente menor es ciclo- pseudohipericina
(Häberlein et al. 1992). Otro grupo de componentes
son los flavonas y flavonoles (2-4%), principalmente
glicósidos de quercetina incluyendo hiperósido (0,7%),
quercitrina, isoquercitrina y rutina (0,3% de cada uno);
también la aglicona quercetina, kaempferol, luteolina,
y miricetina (Hölzl et al. 1987). Biflavonoides, tales
como 3, 8-biapiigenina (0,01-0,5%) se presentan princi-
palmente en las flores (Berghöfer & Hölzl 1987, 1989).
Otras constituyentes son: aceite esencial (0,1-1%), con
n-alcanos (Roth 1990); xantonas características (hasta
10 ppm), principalmente 1,3,6,7-tetra-hidroxantonas
(noratriol) (Sparenberg 1993), taninos catéquicos (6,5-
15%) (Roth 1990; Maisenbacher 1991), procianidinas
(Melzer et al. 1991) y derivados del floriglucinol, prin-
cipalmente hiperforina (2-4%), que son inestables
Maisenbacher & Kovar 1992).

El nivel de naftodiantronas se correlaciona con el de
hiperforina, flavonas, flavonoles (Ostrowski 1988) y
procianidinas (Brantner et al. 1994), y el nivel de
pseudohipericina (Brantner et al. 1994).

Antecedentes clínicos

Indicaciones: estados depresivos leves a moderados (ICD-10³ categoría F32.0, F32.1), trastornos somatoformes incluyendo síntomas como intranquilidad, ansiedad e irritabilidad (22-45).

Posología y vía de administración:

Adultos: tinturas estandarizadas o extractos fluidos (44), o extractos hidroalcohólicos secos estandarizados (43), equivalentes a 0,2-1 mg de hipericina total (determinados por métodos específicos) diarios; 2-4 g de medicamento diario para infusos (45). Mayores: la misma dosis que los adultos. Niños: de 6 a 12 años sólo bajo vigilancia médica: la mitad de la dosis adultos.

Vía de administración: oral.

Duración del tratamiento: Generalmente sin restricción.

Contra indicaciones: Ninguna conocida.

Precauciones y restricciones: Si no existe una respuesta efectiva en los trastornos depresivos dentro de 4 - 6 semanas discontinuar la medicación.

Interacciones con otros medicamentos: Ninguna informada.

Sobre - dosis: Fotosensibilidad a altas dosis, ha sido informado en tratamiento con hipericina sintética en el tratamiento de pacientes HIV. Los síntomas fototóxicos típicos incluyen rash, prurito y edema. El tratamiento consiste en evitar la exposición a la luz.

Propiedades farmacológicas

Experimentos *in vitro*:

Preparados hidroetanólicos de Hierba de San Juan inhiben selectivamente la monoaminoxidasa (MAO) (Sparenberg et al. 1993).

Por otra parte la hiperforina (Bronz et al. 1982), tiene efecto antibiótico (Hobbs 1989). Un extracto hidroalcohólico equivalente a 2,8 g fue probado en roedores por sus propiedades antiinflamatorias, en las pruebas de aceite de crotón y edema inducido en 50% comparado a los controles (Brantner et al. 1994). En el mismo estudio se concluía de los experimentos de fraccionamiento que el principio antiinflamatorio se concentraba en la

fracción lipofílica. En diferentes modelos *in vitro* e *in vivo* se ha encontrado efectos antivirales fuertes de hipericina sintética (0,5 mg/kg *in vivo*) (Hudson et al. 1993; Meruelo et al. 1988)

Genotoxicidad: La que corresponde al tenor de quercetina (Poginsky et al. 1988)

Morfología y anatomía de la Hierba de San Juan

Descripción de la planta *Hypericum perforatum* L. Fig. 1 a

Hierba de consistencia semileñosa con yemas de renuevo en la superficie del terreno. Tallos 10-100 cm de alto, ramificados, glabros, erectos o decumbentes notoriamente biaristados. Hojas 8-30 mm de largo, ovadas a elípticas, opuestas, sésiles, con punteaduras translúcidas en la cara inferior. Flores dispuestas en densas cimas dicotómicas. Cáliz formado por 5 sépalos lanceolados y agudos. Pétalos 5, de 10 mm de largo, obovados, atenuados en la base, de color amarillo. Estambres numerosos, fasciculados. Ovario trilobular, con tres estigmas. Fruto una cápsula ovoide membranácea, de 6mm de largo, con numerosas semillas de 1 mm de largo, cilíndricas y cubiertas de filas longitudinales de depresiones, placentación central.

Hoja, sección transversal Fig. 2 a

Lámina foliar. Bifacial. Epidermis monoestratificada, con gruesa cutícula de hasta 2 µm. Parénquima en empalizada monoestratificado, con abundantes cloroplastos. Parénquima esponjoso claramente diferenciado del anterior. Estomas solamente en la epidermis inferior, con pequeñas células estomáticas, cuyo ostiolo se comunica con una cavidad subestomática poco profunda.

Nervio medio. Bastante prominente por el envés. Haz vascular colateral abierto rodeado por una vaina esclerenquimática. Cambium notorio y generalmente biestratificado, colénquima escaso hacia la superficie adaxial. Más abundante hacia la superficie abaxial, donde consta de dos a tres estratos, de colénquima lacunar.

Tallo, sección transversal por un ejemplar de un año Fig. 2b

En tallos de 1 año de edad se observa una epidermis, de células tabulares, con gruesas cutículas que diferencia células estomáticas al nivel de la superficie del tallo. Hipodermis pluriestratificada esclerenquimatizada. Parénquima cortical de varios estratos, cuyas células engruesan significativamente su pared con celulosa, está li-

3 International Classification of diseases, 10th Revision Chapt. V (F). World Health Organization, 1991.

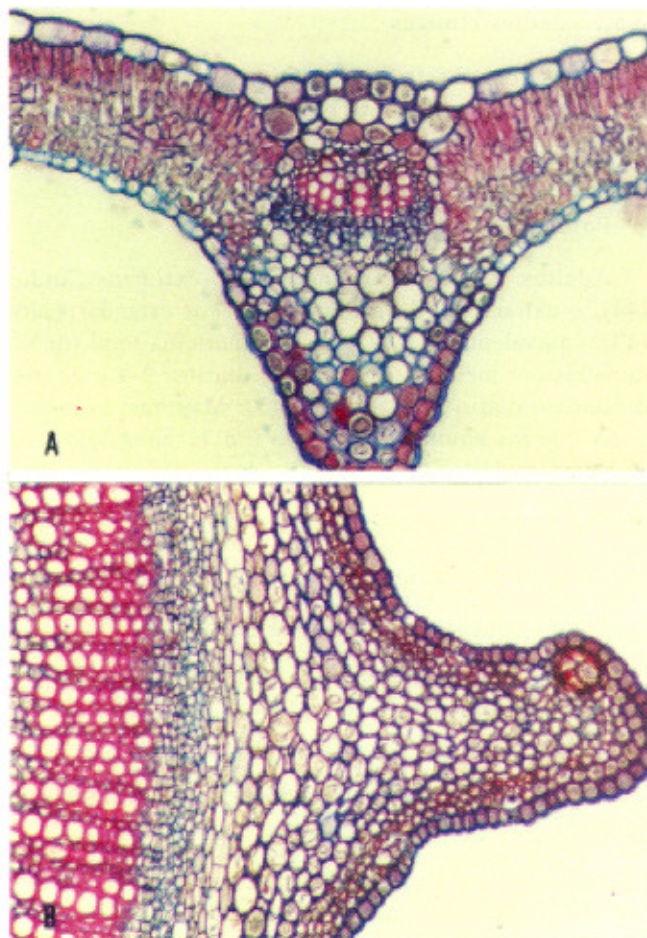


Figura 2A. Corte transversal por la lámina foliar x 600.

Figura 2B. Corte transversal por el tallo de un año mostrando una arista x 600.



Figura 1A. Hábito de la Hierba de San Juan (Hager, 1885).

Figura 1B. Droga, detalles de pétalos y tallos.

mitado por una vaina de células de paredes delgadas, continua, de periciclo. Floema conspicuo y cambium vascular de unos cuatro estratos celulares, activo al momento de la aparición de las yemas florales. Xilema de poro difuso y parénquima medular prominente, eventualmente fistuloso. La arista del tallo presenta idioblastos acumuladores de compuestos secundarios del metabolismo.

Flores Fig. 3 a, b

Ovario con estigma papiloso.

Pétalos ligeramente crenados con abundantes idioblastos con pigmento rojo, principalmente en los bordes.

Sépalos glabros con algunas glándulas.

Estambres: anteras ditecas con abundante polen.

Grano de polen Fig. 4 a, b

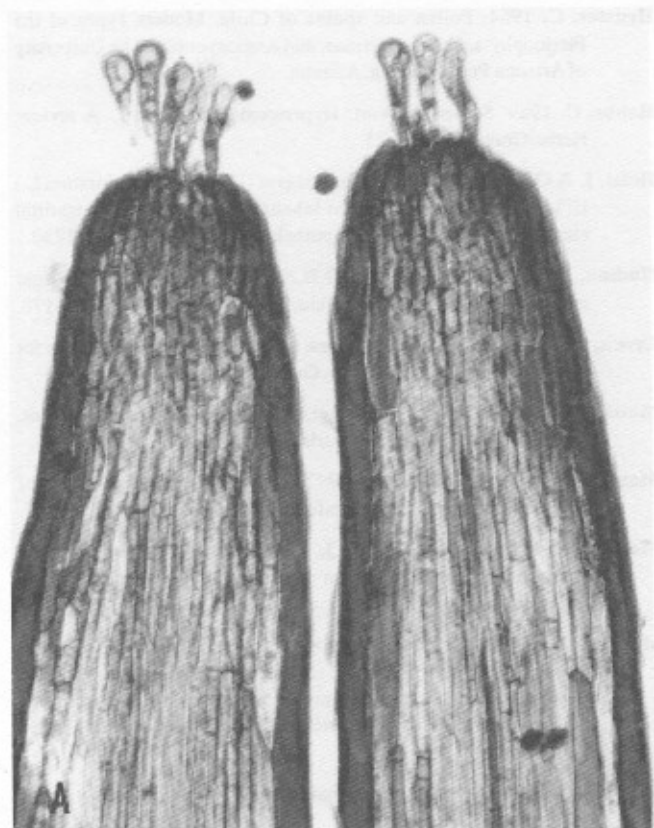


Figura 3A. Detalle del estigma papiloso x 600.
Figura 3B. Corte transversal por el ovario x 600.

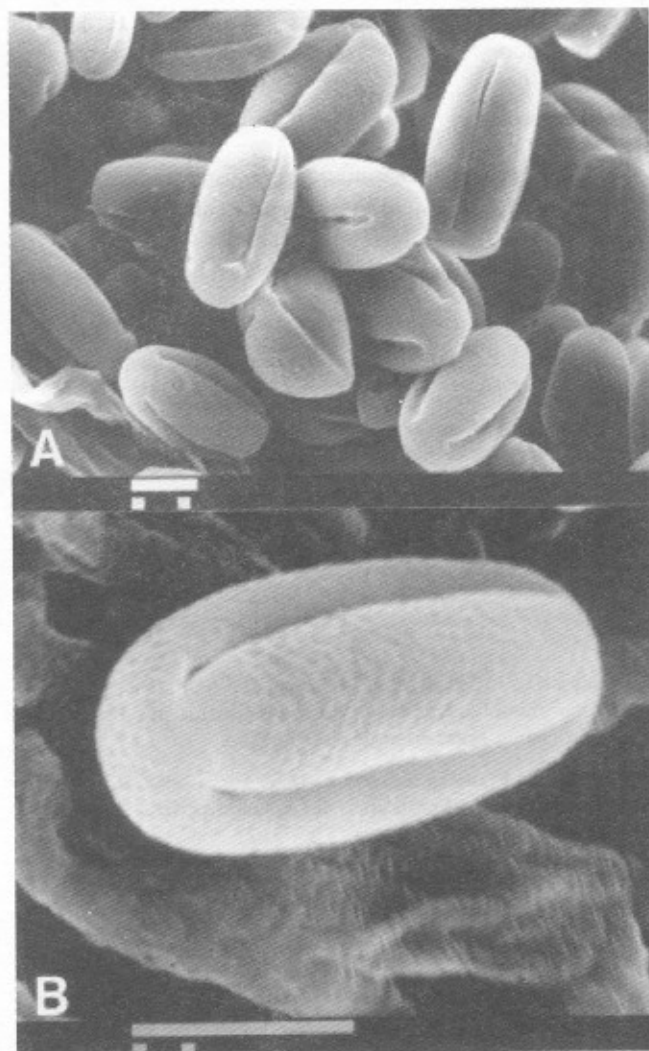


Figura 4 A, B. MEB del grano de polen de *Hypericum perforatum* x 4500, Cúmulo x 1500.

Monadas isopolares, radiosimétricas, tricolporado, colpos largos o cortos, recesos, constrictos en el ecuador, poros indistintos, subprolados a prolados, ámbito circular, exina de aprox. 1 μm de espesor, tectada, suprarreticulada, heterobrocada, retículo de 1 μm o menos, 28-36 x 19-28 μm (Heusser 1964; Erdtman 1986).

Droga Fracturada (Deutschmann et al. 1984). Fig. 1b

Pétalos pardo amarillento sueltos con puntos en bandas en los bordes (característicos). Yema floral, que al humectarla se expande dejando ver el tipo de inflorescencia. Restos de hipanto verde, enteros, punteados. Tallos amarillos, en parte lignificados, fistulosos, cilíndricos o con dos líneas longitudinal solevantadas. Al hidra-

to de cloral el contenido de las glándulas se torna rojo característico

Agradecimientos

Este artículo fue financiado parcialmente por los Proyectos Fondecyt 1980967 (G. Montenegro) y NIH 2 U01 - TW 00316 - 06 (B. N. Timmermann).

Bibliografía

Berghöfer, R. & Hölzl, J. 1987. Biflavonoids in *Hypericum perforatum* Part 1. Isolation of Biapigenin. *Planta medica* 53:216-217.

Berghöfer, R. & Hölzl, J. 1989. Isolation of Biapigenin (amentoflavone) from *Hypericum perforatum*. *Planta medica*. 55:91.

Bombardelli, E. & Morazzoni, P. 1995. *Hypericum perforatum*. *Fitoterapia* 66:43-68.

Branntner, A. Kartnig, Th., & Quehenberger, F. 1994. Vergleichende photochemische Untersuchungen an *Hypericum perforatum* L. und *Hypericum niaculatum* Crantz. *Scientia Pharmaceutica*. 62: 261-276.

Brockmann, H., Haschad, M.N., Maier, K., & Pohl, F. 1939. Hypericin, den photodynamisch wirksamen Farbstoff aus *Hypericum perforatum*. *Naturwissenschaften* 27:550.

Brockmann, H., Fraussen, V., Spitzner D., & Augustiniak, H. 1974. Zur Isolierung und Konstitution des Pseudohypericin. *Tetrahedron Letters*. 1991-4

Bronz, I., Greibokk, T., Groth, P.A. & Aasen, A.J. 1982. The relative stereochemistry of hyperforin an antibiotic from *Hypericum perforatum* L. *Tetrahedron Letters* 23:1299-1300.

Büter, B., Orlacchio, C. Soldati, A. & Berger, K. 1998. Significance of genetic and environmental aspects in the field cultivation of *Hypericum perforatum*. *Planta medica* 64: 431-437.

Deutschmann, F., Hohman, B., Sprecher, E. & Stahl, E. 1984. *Pharmazeutische Biologie*. 3. Drogenanalyse I: Morphologie und Anatomie. 2 neuarbeitete und erweiterte Auflage. Pp 452.

Erdman, G. 1986. Pollen morphology and plant taxonomy. *Angiosperms (An Introduction to Palynology)*. Leiden, E. J. Brill, Netherlands. pp. 553.

Enst, E. 1998. Complementary therapies for depression. *Archives of General Psychiatry*. 55:1026-1032

Häberlein, H., Tschiersch, K.D., Stock S., & Hölzl, J. 1992. Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.) Teil 1, Nachweis eines weiteren Naphthodianthrone. *Pharmazeutische Zeitung der Wissenschaften* 137:169-174.

Hänsel, R., Keller, K., Rimpler, H., & Schneider, D.G. (eds.) 1993. *Hypericum*. In *Hagers Handbuch der Pharmazeutische Praxis* 5th ed. Vol. 5. Drogen E-O. Berlin, Springer Verlag 474-495.

Heusser, C. 1964. Pollen and spores of Chile. Modern types of the *Peridophyta*, *Gymnospermae*, and *Angiospermae*. The University of Arizona Press, Tucson, Arizona.

Hobbs, C. 1989. St. John's Wort: *Hypericum perforatum* L. A review. *HerbalGram* 18/19:24-33

Hölzl, J. & Ostroski, E. 1987. Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.) HPLC-Analyse der wichtigen Inhaltsstoffe und deren Variabilität einer Population. *Deutsche Apotheker Zeitung*. 127: 1227-1230.

Hudson, J.B., Harris, L. & Towers G.H.N. 1993. The importance of light in the anti HIV effect of hypericin. *Antiviral Research* 20:173-178.

Lynch, S.P. & Wester, G.L. 1975. A new technique of preparing pollen for scanning electron microscopy. *Grana* 15: 127-136.

Maisenbacher, P. 1991. Untersuchungen zur Analytik von Johanniskraut. (Tesis). Tübingen Eberhard Karls-Universität.

Maisenbacher, P. & Kovar, K.A. 1992. Adhyperforin: A homologue of hyperforin from *Hypericum perforatum*. *Planta medica* 58:291-293.

Melzer, R., Fricke, U. & Hölzl, J. 1991. Vasoactive properties of procyanidins from *Hypericum perforatum* L. in isolated porcine coronary arteries. *Planta medica* 58: 291-293.

Meruelo, D., Lavie, G. & Lavie, D. 1988. Therapeutic agents with dramatic antiretroviral activity and little toxicity at effective doses: Aromatic polycyclic diones hypericin and pseudohypericin. *Proceeding of the National Academy of Science of United States of America* 85: 5230-5234.

Mulry, M. C. 1999. First International Conference on St. John's Wort. *HerbalGram* 45:60-65.

ODEPA. 1998. Mercado de plantas medicinales. El Campesino. Febrero, Marzo 4-40.

Ostrowski, E. 1988. Untersuchungen zur Analytik, 14C-Markierung und Pharmakokinetik phenolischer Inhaltsstoffe von *Hypericum perforatum* L. (Tesis). Marburg, Philipps Universität.

Poginsky, B., Westendorf, J., Prosenc, N. Kuppe, M., & Marquardt, H. 1988. Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.) Genotoxizität bedingt durch den Quercetingehalt. *Deutsche Apotheker Zeitung* 128:1364-1366.

Roth, L. 1990. *Hypericum Hypericin: Botanik, Inhaltsstoffe, Wirkung* Landberg. Ecomed Verlagsgesellschaft mbH 28-87, 97-121.

Southwell, I. & M. H. Campbell. 1991. Hypericin content variation in *Hypericum perforatum* in Australia. *Phytochemistry* 30(2):475-478.

Schlemmer, F. & Hörhammer, L. 1939 *Die Pharmakognostische Tee Analyse*. Deutsche Apotheker Verlag Dr Hans Hösel, Berlin.

Sparenberg, B. 1993. MAO-inhibierende Eigenschaften von Hypericum-inhaltsstoffen und Untersuchungen zur Analytik und Isolierung von Xanthonen aus *Hypericum perforatum* L. (Tesis). Marburg, Philipps Universität.