

# Raíz de harpagofito, una actualización

María Emilia Carretero Accame

## RESUMEN

*Entre las especies vegetales mas utilizadas por sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias puede destacarse Harpagophytum procumbens (Burch.) DC. ex Meissn., planta de origen africano perteneciente a la familia Pedaliaceae, familia constituida por plantas en su mayoría herbáceas, integradas en unos 16-18 géneros y unas 90 especies.*

Aunque en el siglo XIX fue conocida por científicos europeos, esta droga no llegó a Europa hasta mediados del siglo XX de la mano de un colono alemán que aprendió el uso medicinal que hacían de ella algunas tribus indígenas. La Farmacopea europea incluyó su monografía desde el año 1994.

La droga (*Harpagophyti radix*) viene definida en la Farmacopea europea como: "Raíces secundarias tuberosas cortadas y desecadas de *Harpagophytum procumbens* DC. y/o *Harpagophytum zeyheri* Decne". Debe contener como mínimo un 1,2% de harpagósido referido a droga desecada.

La Farmacopea incluye también el extracto seco de harpagofito (*Harpagophyti extractum siccum*): extracto seco obtenido de las raíces de la planta que debe contener

como mínimo 1,5% de harpagósido. El extracto se prepara con agua o disolvente hidroalcohólico.

El nombre de la droga en español es harpagofito, harpago, ganchos o garras del diablo, en alusión a sus frutos, cápsulas que llevan prolongaciones en forma de ganchos que se clavan en las pezuñas de los animales produciéndoles dolor, pero favoreciendo su propagación. También se denomina raíz de Windhoek en referencia a su procedencia geográfica. En inglés se conoce como *Devil's claw*.

El harpagofito es una especie herbácea, perenne, casi rastrera que crece espontánea en el desierto del Kalahari y en las estepas de Namibia y zonas próximas (entre 15° y 30° de latitud Sur). También se cultiva en estas áreas. Los mayores productores son Namibia,

Bostwana y Sudáfrica. El aumento de su demanda hizo que se recolectaran grandes cantidades de la especie lo que llevó a una disminución importante de la densidad de la planta espontánea. Los países productores iniciaron su cultivo así como técnicas *in vitro*, aunque en la actualidad la mayor parte de la droga sigue procediendo de recolección espontánea. La inclusión de *H. zeyheri* en la Farmacopea europea ocurrió en 2003, esta especie tiene menor valor económico.

Las hojas de harpagofito son de color verde grisáceo, opuestas, duras y lobuladas. Las flores, solitarias y de tamaño grande son vistosas, con forma tubulosa, corola de color rosa a rojo y la parte correspondiente al tubo, amarillenta. Los frutos son cápsulas leñosas y, como ya se ha indicado, van provistos de una especie de espinas con forma de ganchos afilados. Posee una raíz principal larga de la que salen raíces laterales que se tuberizan y son las que constituyen la droga. Estas almacenan gran cantidad de agua, no son duras, con el interior blanco-amarillento y muy amargas.

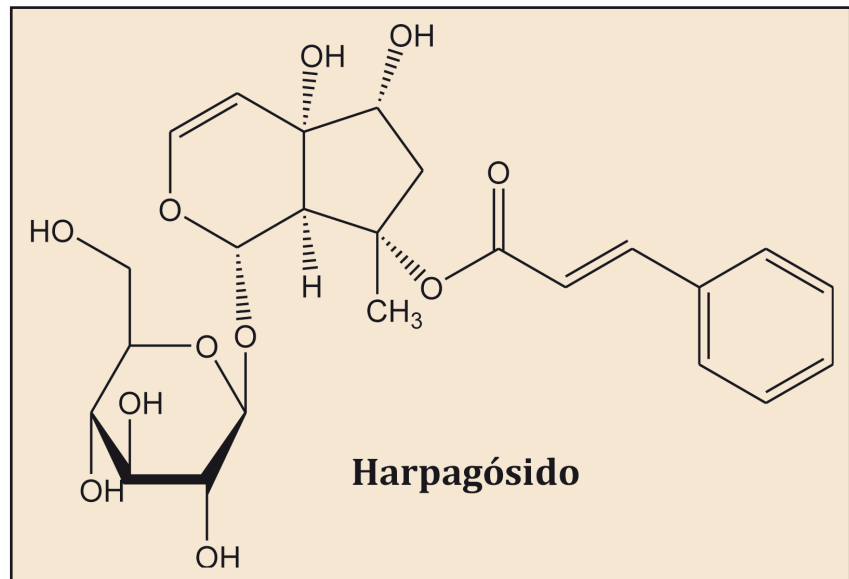
Los principios activos del harpago se consideran los iridoides, casi siempre en forma de glucósidos, principalmente el harpagósido (0,8-3,0% en *H. procumbens* y 0,7-1,7%, en *H. zeyheri*) acompañado de harpágido, 8-*p*-cumaroil-harpágido, procumbido, procumbósido, etc. El harpagósido se hidroliza dando una genina muy inestable, harpagogenina. La droga contiene también flavonoides (flavonas y flavonoles), ácidos fenólicos y derivados de los mismos (verbascósido, isoacteosido), fitosteroles, (beta-sitosterol, estigmasterol), diterpenos, triterpenos, aceite esencial, glúcidos (estaquiosa, rafinosa y monosacáridos), lípidos, etc. Las dos especies de *Harpagophytum* tienen una composición semejante pero *H. zeyheri*



contienen menor proporción de principios activos, de ahí su menor valor económico. Además *H. procumbens* contiene 6-acetilacteósido compuesto que no se encuentra en *H. zeyheri* y podría servir para diferenciar las dos especies. Las raíces laterales tuberizadas tienen aproximadamente el doble de harpagósido que las primarias.

La medicina tradicional en África utiliza las raíces de harpagofito como tónico general, para tratar problemas gastrointestinales; como analgésico, antipirético y antiinflamatorio. También en problemas de la piel como forúnculos y ulceraciones, en uso tópico. Otros empleos tradicionales son en el tratamiento de diabetes, diarreas (pequeña dosis), estreñimiento (dosis elevadas), enfermedades de la sangre, dolores de la menstruación y postparto, etc.

Se han llevado a cabo numerosos estudios tanto *in vitro* como *in vivo*, principalmente para verificar la actividad antiinflamatoria y analgésica de la raíz de harpagofito así como su mecanismo de acción. Respecto a los ensayos clínicos, la mayor parte de los mismos se publicaron durante la última década del siglo XX y los primeros 7 u 8 años del siglo XXI. Se encuentran también publicadas varias revisiones que abarcan todos los aspectos de esta droga. Toda esta investigación ha puesto de manifiesto su actividad en procesos inflamatorios como artrosis, artritis, lumbago, y en general en afecciones inflamatorias así como en dispepsias y pérdida de apetito, y alguna otra actividad. Llama la atención la ausencia de ensayos clínicos en los últimos años, a pesar de las recomendaciones de muchos de los publicados con anterioridad.

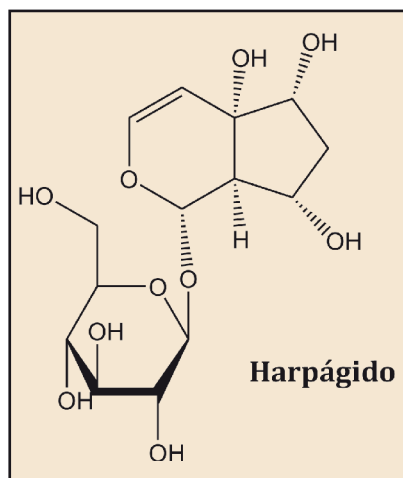


El primer ensayo de la actividad antiinflamatoria de la droga en animal se efectuó en 1957, comprobando que una infusión de harpagofito reducía significativamente la inflamación de articulaciones artríticas de ratas con artrosis inducida experimentalmente. La mayor parte de los ensayos se hicieron bastantes años después. En rata y ratón se han observado en diversos modelos experimentales las propiedades antiinflamatorias dosis-dependiente de la droga en inflamación aguda y crónica. Igualmente se ha comprobado la actividad analgésica mediante la inducción de dolor por métodos térmicos y químicos. Se han evaluado extractos de la raíz así como algunos de sus principios activos aislados como el harpagósido, siendo el extracto más activo que dichos compuestos aislados. Por otra parte, extractos desprovistos de harpagósido han dado también resultados positivos. Esto quiere decir que el harpagósido no es el único responsable sino que puede haber otros compuestos que intervengan en la actividad. Otros iridoides como el 8-*p*-cumaroil-harpágido o derivados

fenólicos como el acteósido también son activos. La reducción de la expresión de COX-2 es superior para harpagósido y 8-*p*-cumaroil-harpágido que para acteósido. Por el contrario, el harpágido parece incrementar significativamente la expresión de COX-2. Flavonoides y fitosteroles podrían también contribuir a la actividad. Por tanto, y a pesar de ciertas contradicciones, la actividad antiinflamatoria de la raíz de harpagofito dependerá de la diferente concentración de los principios activos.

Respecto al mecanismo de acción se encuentran también numerosas publicaciones en las que se demuestra la implicación de diversos mecanismos. Por una parte, los extractos de la droga inhiben la liberación de citocinas proinflamatorias inducida por LPS, y de PGE2 en monocitos humanos. En condrocitos humanos inhiben la producción de IL-1 $\beta$  y de MMPs. Inhiben la expresión de COX-2 y de iNOS por lo que inhiben la liberación de PGE2 y de NO. En células epiteliales humanas de mama inhiben la expresión de COX-2 inducida por TPA.

Recientemente se ha demostrado en ratas que el extracto de harpagofito puede ser útil en el tratamiento del dolor postoperatorio y neuropático. En este sentido, este mismo año 2015 se ha observado que el harpagofito



puede actuar sinérgicamente con morfina mejorando la hiperalgesia y alodinia, síntomas característicos del dolor neuropático.

Los ensayos clínicos han demostrado la eficacia y seguridad del empleo de la droga, y su equivalencia con fármacos de síntesis como algunos AINEs, siendo mejor tolerada que éstos últimos. Uno de los últimos estudios clínicos fue publicado por Warnock y cols. (2007), para valorar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de un preparado oral de harpagofito. Realizaron un estudio abierto de ocho semanas de duración. Participaron en el estudio 259 pacientes ambulatorios entre un amplio rango de edades (18-75 años), que habían padecido dolor articular o en alguna otra parte del cuerpo al menos dos días por semana en las 8 semanas previas al ensayo. Se excluyeron del estudio pacientes con diabetes, úlceras gástricas o duodenales, cálculos, alergias a plantas de la familia Pedaliaceae, o enfermedades graves, tratados con corticoides intraarticulares o fisioterapia. Tampoco se incluyeron pacientes con tratamiento para afecciones digestivas (antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones) o sometidos a tratamiento potencialmente antiinflamatorio con cualquier fármaco, tanto de origen natural como sintético.

La dosis diaria administrada fue de 960 mg de un extracto seco de harpagofito, repartido en dos tomas diarias (mañana y tarde). La aplicación de escalas normalizadas (WOMAC) para la valoración de la sintomatología reumática mostró una clara reducción de los síntomas en rodilla y cadera ya desde la cuarta semana. Se destaca una reducción significativa del dolor que contribuyó a la disminución en la toma de analgésicos (AINEs) o incluso a su suspensión total al finalizar el ensayo (semana ocho) en un 60% de los pacientes tratados con harpagofito. Esta disminución significativa del dolor contribuyó significativamente a mejorar la calidad de vida en los enfermos tanto desde el punto de vista físico como emocional.

Al final del tratamiento un 63,1% de los pacientes mostraron su conformidad total con el mismo. La mayoría percibió una reducción significativa del dolor y rigidez articular, mejorando la funcionalidad por lo que manifestaron considerar el tratamiento como eficaz para alteraciones reumáticas en general. De hecho, un 74% de los pacientes manifestó estar de acuerdo con el tratamiento y su intención de repetirlo en caso necesario. No se observaron modificaciones en los parámetros sanguíneos ni hepáticos y los efectos adversos fueron leves, en su mayoría gastrointestinales. Solamente un paciente manifestó que la tolerabilidad era mala.

En el año 2014 se ha publicado un estudio multicéntrico, observacional, prospectivo y abierto, que se llevó a cabo en ocho centros de reumatología, en el que se evaluó el efecto en el dolor producido por artrosis, no del harpagofito solo, sino de una mezcla de éste con cúrcuma y bromelaína. Cada una de estas drogas ha mostrado por separado actividad antiinflamatoria y analgésica por lo que pueden ser eficaces en el dolor articular agudo o crónico. En el estudio participaron 42 pacientes divididos en dos grupos, uno con artrosis crónica y otro con aguda, a los que se administró 650 mg del producto dos o tres veces al día según fueran pacientes crónicos o agudos, respectivamente. Los resultados se evaluaron usando diversas escalas de valoración a los 15 días (artrosis aguda) y a los 60 (artrosis crónica). Se apreció una mejoría importante del dolor articular en los dos casos, además de ser perfectamente tolerado, por lo que se deduce que puede ser una alternativa segura a los AINEs para estos pacientes.

La raíz de harpagofito posee además otras actividades, entre ellas se ha comprobado la actividad antioxidante en ensayos tanto *in vitro* como *ex vivo*. Esta actividad puede estar relacionada con la antiinflamatoria. Los principios responsables pueden ser los flavonoides y otros compuestos fenólicos como el verbascósido.

También ha mostrado actividad anticonvulsivante en ratón frente a las convulsiones inducidas por diversos compuestos, lo que puede justificar el empleo popular de la droga en el tratamiento de epilepsia y convulsiones en niños en algunas comunidades de Sudáfrica. En ratas con diabetes inducida por estreptozotocina se ha comprobado el efecto antidiabético de un extracto acuoso de la raíz (50-800 mg/kg).

A nivel cardiovascular los extractos acuoso y metanólico de la raíz de harpagofito mostraron propiedades antiarrítmicas e hipotensoras en experimentación animal.

El proceso inflamatorio está muy ligado con la carcinogénesis. En la búsqueda de posibles drogas quimiopreventivas se estudió un extracto metanólico de harpagofito que mostró dicha actividad en piel de ratón por inhibición de la expresión de COX-2 inducida por TPA.

Por último, en medicina tradicional en algunas zonas de África se ha utilizado esta droga para acelerar el parto. Un estudio realizado en tiras musculares uterinas de ratas jóvenes preñadas y no preñadas, permitió observar que el extracto acuoso de harpagofito posee actividad espasmogénica y uterotónica.

Las indicaciones del harpagofito reconocidas por la EMA en base a su empleo tradicional son: alivio del dolor articular leve y de trastornos digestivos leves como distensión abdominal y flatulencia y en casos de pérdida de apetito. ESCOP añade en casos de dolor lumbar.

La posología diaria recomendada por la EMA para adultos en el tratamiento de dolores articulares es: 4,5 g de raíz desecada en 500 ml de agua en forma de infusión, repartido en tres tomas o 1,35 g de droga igualmente en tres veces.

También indican la dosis del extracto fluido (1:1, etanol al 30% V/V): 15 ml; del extracto blando (2,5-4,0:1; etanol al 70% V/V): 10 ml y de diversos extractos secos en agua o etanol. Para esta indicación debe administrarse hasta cuatro semanas.

Si se utiliza en problemas digestivos la dosis diaria recomendada es de 1,5 g de droga en agua repartido en tres tomas o 10 ml de un extracto blando (2,5-4,0:1; etanol al 70% V/V). Se debe administrar un máximo de dos semanas.

Por otra parte, ESCOP recomienda en el tratamiento sintomático de dolores artrósicos en adultos, una dosis diaria de 2 a 5 g de droga o la cantidad equivalente del extracto seco acuoso o hidroalcohólico (máximo 60% V/V de etanol). En caso de lumbalgia la dosis de extracto seco será la equivalente a 4,5 - 9 g de droga. La administración se prolongará durante al menos 2 o 3 meses. Para combatir la pérdida de apetito o dispepsias, recomienda 0,5 g de droga en decocción 3 veces/día o 3 ml de tintura (1:10, 25% de etanol). Al no haber datos específicos no se recomienda su administración a menores de 18 años, ni tampoco durante el embarazo y lactancia.

La raíz de harpagofito ha mostrado muy baja toxicidad. La  $DL_{50}$  de los extractos acuoso, metanólico y butanólico, vía oral o iv fue superior a 4,6 g/kg y 1,0 g/kg, respectivamente. La  $DL_{50}$  de la droga en ratón es superior a 13,5 g/kg de animal. La administración de dosis repetidas (toxicidad subaguda) no muestra resultados significativos de toxicidad ni hepatotoxicidad. Los ensayos de tolerabilidad indican una baja incidencia de efectos adversos y éstos son leves, principalmente de tipo gastrointestinal. No obstante debe tenerse precaución en casos de úlcera gástrica o duodenal. Puede haber interacciones con fármacos anticoagulantes y con los utilizados en afecciones cardiovasculares como antiarrítmicos y antihipertensivos.

Como en la mayor parte de los casos en los que se emplean drogas de origen vegetal como fitofármacos, se recomienda utilizar productos de calidad que garanticen su seguridad y eficacia. En el caso del harpagofito,

diversos estudios han comprobado las importantes variaciones de principios activos que existen entre los diferentes preparados comerciales. Aparte de la forma de preparación, sabemos que en Europa se admiten tanto *H. procumbens* como *H. zeyheri* y como se ha publicado recientemente, en un análisis de 241 muestras de la primera y 107 de la segunda, únicamente el 41% de las muestras de *H. procumbens* y el 17% de la segunda, cumplen las normas que dicta la Farmacopea europea sobre el contenido que deben tener de harpagósido. De hecho, en las muestras de *H. zeyheri* solo se detectó harpagósido en el 25% de las mismas. El problema radica en que tanto las dos especies de harpagofito existentes como sus cinco subespecies, de taxonomía equivalente, son conocidas como garras del diablo aunque desde el punto de vista químico sean diferentes, y como consecuencia pueden diferir también en su eficacia y seguridad.

## BIBLIOGRAFÍA

- **Conrozier T, Mathieu P, Bonjean M, et al.** A complex of three natural anti-inflammatory agents provides relief of osteoarthritis pain. *Altern Ther Health Med* 2014, **20** Suppl 1: 32-7.
- **Crespo Gil ME, Navarro Moll MC.** La raíz de harpagofito en el tratamiento de afecciones reumáticas. *Rev Fitoterapia* 2012, **12**(1): 5-14.
- **ESCOP Monographs.** The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Second edition. Supplement 2009, ESCOP 2009.
- **European Medicines Agency (EMA).** Assessment report on *Harpagophytum procumbens* DC. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne, radix. EMEA/HMPC/251324/2006 Corr.1, London, 12 March 2009.
- **European Medicines Agency (EMA).** Community herbal monograph on *Harpagophytum procumbens* DC. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne, radix. EMEA/HMPC/251323/2006, London, 6 November 2008.
- **Fiebich BL, Muñoz E, Rose T, et al.** Molecular targets of the antiinflammatory *Harpagophytum procumbens* (devil's claw): inhibition of TNF $\alpha$  and COX-2 gene expression by preventing activation of AP-1. *Phytother Res* 2012, **26**(6): 806-11.
- **Grant L, McBean DE, Fyfe L, Warnock AM.** The inhibition of free radical generation by preparations of *Harpagophytum procumbens* in vitro. *Phytother Res* 2009, **23**(1): 104-10.
- **Kundu JK, Mossanda KS, Na HK, Surh YJ.** Inhibitory effects of the extracts of *Sutherlandia frutescens* (L.) R. Br. and *Harpagophytum procumbens* DC. on phorbol ester-induced COX-2 expression in mouse skin: AP-1 and CREB as potential upstream targets. *Cancer Lett* 2005, **218**(1): 21-31.
- **Lim DW, Kim JG, Han D, Kim YT.** Analgesic effects of *Harpagophytum procumbens* on postoperative and neuropathic pain in rats. *Molecules* 2014, **19**(1): 1060-8.
- **Mahomed IM, Ojewole JA.** Anticonvulsant activity of *Harpagophytum procumbens* DC (Pedaliaceae) secondary root aqueous extract in mice. *Brain Res Bull* 2006, **69**(1): 57-62.
- **Mahomed IM, Ojewole JA.** Uterotonic effect of *Harpagophytum procumbens* DC (Pedaliaceae) secondary root aqueous extract on rat isolated uterine horns. *J Smooth Muscle Res* 2009, **45**(5): 231-9.
- **Mncwangi N, Chen W, Vermaak I, et al.** Devil's Claw – A review of the ethnobotany, phytochemistry and biological activity of *Harpagophytum procumbens*. *J Ethnopharmacol* 2012, **143**(3): 755-71.
- **Mncwangi N, Viljoen AM, Zhao J, et al.** What the devil is in your phytomedicine? Exploring species substitution in *Harpagophytum* through chemometric modeling of 1H-NMR and UHPLC-MS datasets. *Phytochemistry* 2014, **106**: 104-15.
- **Parenti C, Aricó G, Pennisi M, et al.** *Harpagophytum procumbens* extract potentiates morphine antinociception in neuropathic rats. *Nat Prod Res* 2015, **20**: 1-8.
- **Warnock M, McBean D, Suter A, et al.** Effectiveness and safety of Devil's Claw tablets in patients with general rheumatic disorders. *Phytother Res* 2007, **21**(12): 1228-33.