

Harpagofito

Usos

terapéuticos

■ M.^a EMILIA CARRETERO ACCAME, TERESA ORTEGA HERNÁNDEZ-AGERO, ÁNGEL M.^a VILLAR DEL FRESNO
• Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. UCM.

Este artículo constituye una revisión de los principales usos terapéuticos de *Harpagophytum procumbens* —apreciado por sus propiedades como antiinflamatorio, antirreumático, analgésico, antipirético, estimulante del apetito y tónico amargo, entre otras—, previo comentario de sus características botánicas y composición química.



Harpagophytum procumbens (Burch.) DC ex Meissn, familia Pedaliaceae, es una especie medicinal de origen africano conocida vulgarmente como harpagofito, harpago o garras del diablo, en alusión a sus frutos (cápsulas espinosas). Se conoce también como raíz de Windhoek por su procedencia geográfica. En la actualidad se emplea principalmente en afecciones reumáticas.

Se considera que la droga está constituida por las raíces laterales tuberizadas. La Real Farmacopea Española (1997) define: «la raíz de harpagofito consiste en las raíces secundarias, tuberosas cortadas y desecadas de *Harpagophytum procumbens* DC». Indica asimismo el contenido mínimo de uno de sus componentes activos: «contiene al menos un 1,2% de harpagósido ($C_{24}H_{30}O_{11}$, M_r 494,5) calculado en relación a la droga desecada».

CARACTERES BOTÁNICOS

El harpago es una planta perenne rastrera herbácea, que posee unas flores solitarias grandes, muy vistosas, de forma tubulosa, con la corola de color rosa a rojo. Sus frutos son cápsulas leñosas provistas de una especie de espinas con forma de ganchos afilados. De la raíz principal salen diversas raíces laterales que se transforman en tubérculos de reserva constituyendo la droga (fig. 1). Estos tubérculos son blandos, con la pulpa de color blanco-amarillento y de sabor muy amargo. Se cortan en taleolas para su desecación,

ya que su contenido en agua es muy elevado (90%). Una vez desecados, se observan como fragmentos duros de color pardo con el borde curvado, marcados por estrías radiales y concéntricas, y mantienen el sabor muy amargo.

Como ya se ha comentado, la especie procede de África: es originaria de las áreas desérticas del sur y sureste africano (Namibia, Botswana y África del Sur), obteniéndose la droga comercial de especies mayoritariamente espontáneas, aunque también cultivadas, en estas regiones. En ocasiones se encuentra contaminada con otras plantas africanas generalmente amargas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

La droga contiene como principios activos iridoides (0,5-3%), monoterpenos que se encuentran casi siempre en forma de glucósidos (fig. 2). El iridoide mayoritario es el harpagósido (0,5-1,6%), glucósido que se hidroliza en una genina muy inestable, la harpagogenina. Contiene además otros iridoides como son: 8-*p*-cumaroil-harpágido, procumbido y procumbósido (3,6-anhidroprocumbido). El sabor fuertemente amargo de la droga se debe a estos compuestos. La raíz de harpagofito posee además hidratos de carbono (estaquiosa y rafinosa), aminoácidos, ácidos fenólicos, heterósidos fenilpropánicos, flavonoides, grasas, ceras, fitosteroles (beta-sitosterol, estigmasterol), triterpenos, trazas de harpaquinona y trazas de aceite esencial (Bruneton, 2001).

USOS TRADICIONALES

El harpagofito se consideraba en África casi como una panacea y se empleaba en el tratamiento de diversas dolencias. Tradicionalmente, se utiliza en problemas gastrointestinales —por ejemplo, digestiones difíciles— como tónico amargo, pero también como analgésico y antipirético en dolencias reumáticas. Administrado externamente se ha aplicado para el tratamiento de ulceraciones de la piel, forúnculos y otras lesiones dermatológicas. En Europa es una droga de introducción relativamente reciente, ya que parece ser que no fue conocida hasta principios del siglo XX, cuando la introdujo un granjero alemán. La Farmacopea Europea recoge su monografía desde el año 1994.

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

El harpago presenta actividad antiinflamatoria, antirreumática y analgésica. Posee además propiedades diuréticas y cicatrizantes, así como digestivas y estimulantes del apetito. Parece poseer también cierta actividad cardiovascular.

Ensayos farmacológicos

Ensayos en animales de experimentación han confirmado para esta droga y sus principios activos un efecto antiinflamatorio y analgésico dosisdependiente, equivalente según algunos autores al de fenilbutazona e indometacina. Sin embargo, en ocasiones, los resultados han sido contradictorios llegando incluso a apuntar la posibilidad de que no sea el harpagósido, principio activo iridoídico más abundante, el

Fig. 1. *Harpagophytum procumbens*



responsable de la actividad antiinflamatoria aunque sí de su actividad analgésica periférica (Lanhers et al, 1992; Recio et al, 1994). Probablemente, esto sea debido a que los iridoides, cuando son administrados por vía oral, son hidrolizados en parte por los ácidos gástricos. Esta puede ser la razón por la que según Soulimani et al (1994) el harpagósido resulta más

Diferentes ensayos clínicos muestran la eficacia del harpagofito en el tratamiento del dolor muscular lumbar, de hombro y cuello, de ligero a moderado

efectivo por vía parenteral que oral. A pesar de ello, Chrubasik et al (2000), realizando un ensayo con jugo gástrico e intestinal artificial observaron que la concentración de harpagósido sólo disminuye un 10% durante las tres primeras horas de contacto con jugo gástrico, manteniéndose estable al menos durante 6 horas en el intestinal.

El mecanismo de acción antiinflamatorio y analgésico de esta droga no está todavía completamente aclarado. Aunque en algunos trabajos se indica que los iridoides del harpago no modifican la producción de metabolitos proinflamatorios derivados de la cas-

cada del ácido araquidónico, otros ensayos muestran como el harpagósido inhibe la biosíntesis de leucotrienos (Loew et al, 2001). Por otra parte Fiebich et al, 2000, observaron que un extracto de harpagofito era capaz de inhibir la síntesis de TNF-alfa inducida por LPS en monocitos humanos, aunque el efecto no era observable cuando lo que se empleaba eran los iridoides harpagósido y harpágido aislados.

Por otra parte se ha observado que extractos de harpagofito presentan actividad antioxidante y captadora de radicales libres, actividad que puede ser atribuida a su contenido en compuestos fenólicos (Langmead et al, 2002).

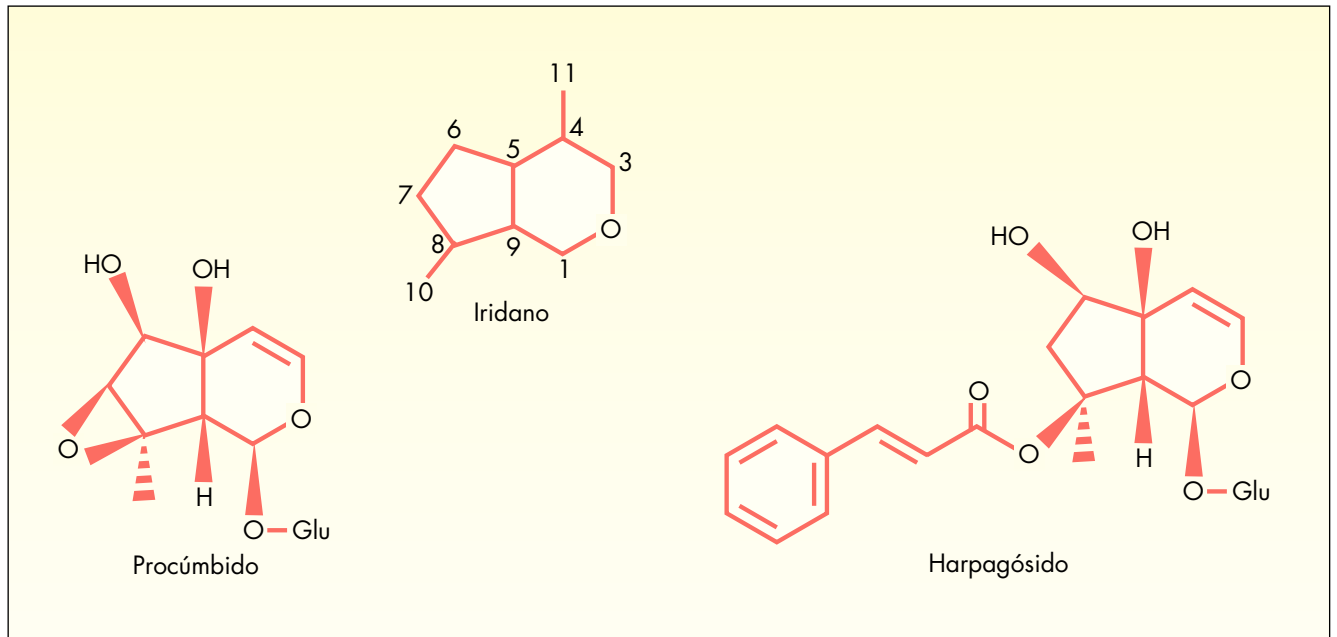
Ensayos clínicos

Diferentes ensayos clínicos aleatorizados a doble ciego muestran la eficacia de esta droga en el tratamiento del dolor muscular lumbar, de hombro y cuello de ligero a moderado, y proponen que el efecto sea debido principalmente a una acción periférica (respuestas musculares sensitivas y vasculares) más que a una acción analgésica central (Gobel et al, 2001; Laudahn y Walper, 2001; Chrubasik et al, 1999, 2002, 2003).

Igualmente se han publicado diversos ensayos clínicos, incluso megaensayos, que demuestran la efectividad de la droga en poliartritis crónica primaria, enfermedades articulares degenerativas y reumatismo extrarticular, observándose una mejoría importante en las funciones de movilidad y en la disminución del dolor, sin efectos adversos importantes.

Por ejemplo, el ensayo clínico realizado por Chrubasik et al (2002) con 250 pacientes que presentaban dolor inespecífico de espalda o debido a osteoartritis de rodilla o cadera confirmó una disminución significativa del dolor. La dosis administrada fue la equivalente a 60 mg de harpagósido/día. Parece ser que la disminución del dolor fue significativamente mayor en aquellos pacientes que tenían mas edad. Igualmente, Chantre et al (2000) observaron, mediante un ensayo realizado con 122 pacientes con osteoartritis de rodilla y cadera, una mejoría significativa de la sintomatología comparable a otros tratamientos (diacereína) pero con una mayor tolerabilidad y menor necesidad de uso de analgésicos y antiinflamatorios no esteroides, tras la administración de harpago durante 4 meses.

Sobre el sistema cardiovascular, el extracto de harpagofito ha mostrado en corazón aislado de rata y conejo un efecto antiarrítmico (Costa De Pasquale et al, 1985). En ensayos *in vivo* en

Fig. 2. Composición química de la droga de *Harpagophytum procumbens*

ratas, se ha comprobado igualmente efecto hipotensor, probablemente debido a que el harpagósido interfiere en los mecanismos implicados en la regulación de la entrada de calcio (Circosta et al, 1984).

También se ha ensayado *in vitro*, en yeyuno e íleon aislado de cobaya, la actividad tónica digestiva (Occhiuto et al, 1985).

INDICACIONES

En la actualidad el harpagofito está indicado como antiinflamatorio en afecciones reumáticas degenerativas, artritis, tendinitis y otros dolores. También como antipirético, estimulante del apetito y tónico amargo.

La raíz de harpagofito está indicada principalmente como antirreumático, en casos de artritis, gota, lumbago, mialgias. Se emplea solo o asociado a otros antiinflamatorios, lo que permite reducir sus dosis. Se recomienda que el tratamiento dure al menos dos o tres meses (artritis).

Se administran diversas formas farmacéuticas orales: infusión o decocción, cápsulas que contienen la droga pulverizada, extracto líquido, extracto seco, nebulizado o tintura. Se puede emplear por vía tópica.

Como ocurre con todos los preparados fitoterapéuticos, es necesario insistir en la necesidad de utilizar productos estandarizados. En un estudio realizado en Alemania en 1996 se comprobó una importante variación de

harpagósido (1,5 a 50 mg/día) en la dosificación diaria recomendada de esta droga (Chrubasik y Eisemberg, 1999).

Diversos trabajos indican una mayor eficacia antiinflamatoria y analgésica

Al no haber referencias

sobre sus efectos

en la mujer gestante,

se aconseja no administrar

harpagofito durante

el embarazo y la lactancia

para el extracto completo que para algunos de sus principios activos aislados. Posiblemente exista sinergismo entre los diferentes iridoides presentes en la droga, así como con otros componentes. Por ejemplo, se sabe que la droga contiene fitosteroles con actividad antiinflamatoria.

La Comisión E alemana indica para el harpagofito propiedades estimulantes del apetito, coleréticas, antiinflamatorias y analgésicas, por lo que aprueba su uso para la pérdida de apetito, dispepsia y desórdenes degenerativos del sistema locomotor. Recomienda la dosis de 1,5 g de droga/día para la pérdida de apetito y 4,5 g/día en molestias articulares (Blumenthal et al, 2000).

Por otra parte, ESCOP (*European Scientific Cooperative on Phytotherapy*), publicó la monografía de la raíz de harpago en marzo de 1996 incluyendo las siguientes indicaciones terapéuticas: artrosis dolorosas, tendinitis, pérdidas de apetito y dispepsia. La dosis que recomienda en el tratamiento de artrosis o tendinitis es de 1,5 a 3 g en decocción, tres veces al día o de 1 a 3 g de droga o extractos acuosos o hidroalcohólicos equivalentes. Para casos de pérdida de apetito o dispepsias, 0,5 g en cocimiento tres veces al día; preparaciones de amargor equivalente o 3 ml de tintura (1:10, 25% etanol). Añade que en casos de artrosis los tratamientos deben prolongarse al menos durante dos o tres meses.

TOXICIDAD

A las dosis recomendadas en terapéutica, se considera que la raíz de harpagofito carece de toxicidad. La toxicidad aguda por vía oral es muy baja, DL50 en ratón más de 13,5 g/kg. Es importante resaltar su buena tolerabili-

dad y casi nula incidencia de efectos adversos sobre el tracto gastrointestinal, a diferencia de lo que ocurre con otros antiinflamatorios (AINE). Sin embargo, por precaución, no debe administrarse en casos de úlcera gástrica o duodenal, ni en combinación con anticoagulantes (Heck et al, 2000). Dosis muy elevadas pueden interferir con la medicación para trastornos cardiovasculares (antiarrítmicos, hipo e hipertensivos). Puesto que se han descrito propiedades oxicíticas en animales y no hay referencias sobre sus efectos en la mujer gestante, se aconseja no administrar durante el embarazo y la lactancia (Newall, 1996). Puede ocasionar, especialmente en personas sensibles y a dosis elevadas, la aparición de diarreas.

Es necesario insistir en la necesidad de utilizar productos estandarizados

USOS EN VETERINARIA

Harpagophytum procumbens se emplea en preparaciones homeopáticas tanto en humanos como en veterinaria. La Unidad de Evaluación de Medicamentos Veterinarios de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMEA/MRL/670/99-final) admite su utilización en animales destinados a la producción de alimentos.

OTROS DETALLES

En el sur de Angola, norte de Namibia, África del Sur y entre Mozambique y Zimbabue crece otra especie: *Harpagophytum zeyheri* Decne, morfológica y anatómicamente semejante a *H. procumbens*. También contiene como iridoide mayoritario harpagósido, pero además contiene, en proporción semejante 8-p-cumaroil harpárido el cual se encuentra en muy pequeña cantidad en *H. procumbens*.

La relación harpagósido/8-p-cumaroil harpárido puede servir para distinguir ambas drogas. En 4 extractos comerciales disponibles en Francia se comprobó que esta relación era intermedia porque probablemente se preparó con una mezcla de las dos especies (Baghdikian et al, 1997).

Los extractos acuosos de las especies citadas presentan propiedades analgésicas y antiinflamatorias similares, luego ambas son aceptadas como fuente de la droga raíz de harpagofito (Chrubasik y Eisemberg, 1999). Por ejemplo, Namibia exporta anualmente 200 toneladas de las dos especies. □

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Baghdikian B, Lanhers MC, Fleurentin J, Ollivier E, Maillard C, Balansard G, Mortier F. An analytical study, anti-inflammatory and analgesic effects of *Harpagophytum procumbens* and *Harpagophytum zeyheri*. *Planta Med* 1997; 63(2):171-6.
- Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. Herbal medicine. Expanded Commission E Monograph. American Botanical Council. Integrative Medicine Communications, 2000.
- Chantre P, Cappelaere A, Leblan D et al. Efficacy and tolerance of *Harpagophytum procumbens* versus diacerhein in treatment of osteoarthritis. *Phytomedicine* 2000;7(3):177-83.
- Chrubasik S, Eisenberg E. Treatment of rheumatic pain with kampo medicine in Europe. Part I. *Harpagophytum procumbens*. *Pain Clinic* 1999;11(3):171-8.
- Chrubasik S, Junck H, Breitschwerdt H, Conradt C, Zappe H. Effectiveness of *Harpagophytum* extract WS 1531 in the treatment of exacerbation of low back pain: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16(2):118-29.
- Chrubasik S, Sporer F, Dillmann-Marschner R, Friedmann A, Wink M. Physicochemical properties of harpagoside and its in vitro release from *Harpagophytum procumbens* extract tablets. *Phytomedicine* 2000;6(6):469-73.
- Chrubasik S, Thanner J, Kunzel O, Conradt C, Black A, Pollak S. Comparison of outcome measures during treatment with the proprietary *Harpagophytum* extract doloteffin in patients with pain in the lower back, knee or hip. *Phytomedicine* 2002;9(3):181-94.
- Chrubasik S, Model A, Black A, Pollak S. A randomized double-blind pilot study comparing Doloteffin and Vioxx in the treatment of low back pain. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(1):141-8.
- Circosta C, Occhiuto F, Ragusa S, Trovato A, Tumino G, Briguglio F et al. A drug used in traditional medicine: *Harpagophytum procumbens* DC. II. Cardiovascular activity. *J Ethnopharmacol* 1984;11(3):259-74.

Costa De Pasquale R, Busa G, Circosta C, Iauk L, Ragusa S, Ficarra et al. A drug used in traditional medicine: *Harpagophytum procumbens* DC. III. Effects on hyperkinetic ventricular arrhythmias by reperfusion. *J Ethnopharmacol* 1985;13(2):193-9.

- Evans WC. Trease and Evans Pharmacognosy. WB Saunders, 2002.
- Fiebich BL, Heinrich M, Hiller KO, Kammerer N. Inhibition of TNF-alpha synthesis in LPS-stimulated primary human monocytes by *Harpagophytum* extract SteiHap 69. *Phytomedicine* 2001;8(1):28-30.
- Gobel H, Heinze A, Ingwersen M, Niederberger U, Gerber D. Effects of *Harpagophytum procumbens* LI 174 (devil's claw) on sensory, motor und vascular muscle reability in the treatment of unspecific back pain *Schmerz* 2001;15(1):10-8.
- Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57(13):1221-30.
- Langmead L, Dawson C, Hawkins C, Banna N, Loo S, Rampton DS. Antioxidant effects of herbal therapies used by patients with inflammatory bowel disease: an in vitro study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(2):197-205.
- Lanthers MC, Fleurentin J, Mortier F, Vinche A, Younos C. Anti-inflammatory and analgesic effects of an aqueous extract of *Harpagophytum procumbens*. *Planta Med* 1992;58(2):117-23.
- Laudahn D, Walper A. Efficacy and tolerance of *Harpagophytum* extract LI 174 in patients with chronic non-radicular back pain *Phytother Res* 2001;15(7):621-4.
- Loew D, Mollerfeld J, Schrodter A, Puttkammer S, Kaszkin M. Investigations on the pharmacokinetic properties of *Harpagophytum* extracts and their effects on eicosanoid biosynthesis in vitro and ex vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(5):356-64.
- Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines. A guide for healthcare professionals. The Pharmaceutical Press. London, 1996.
- Occhiuto F, Circosta C, Ragusa S, Ficarra P, Costa De Pasquale R. A drug used in traditional medicine: *Harpagophytum procumbens* DC. IV. Effects on some isolated muscle preparations. *J Ethnopharmacol* 1985;13(2):201-8.
- Real Farmacopea Española. 2.ª ed. 2002.
- Recio MC, Giner RM, Máñez S, Rios JL. Structural considerations on the iridooids as anti-inflammatory agents. *Planta Med* 1994;60(3):232-4.
- Soulimani R, Younos C, Mortier F, Derrieu C. The role of stomachal digestion on the pharmacological activity of plant extracts, using as an example extracts of *Harpagophytum procumbens*. *Can J Physiol Pharmacol* 1994;72(12):1532-6.
- Wegener T. Therapy of degenerative rheumatism with Devils' Claw (*Harpagophytum procumbens* DC). *Wien Med Wochensh.* 1999;149(8-10):254-7.