



FIGURA 1. Planta florida de *Harpagophytum procumbens*. Foto: A. Ryser (Cortesía Bioforce España).

La raíz de harpagofito en el tratamiento de afecciones reumáticas

M^a Esperanza Crespo Gil
M^a Concepción Navarro Moll

Departamento de Farmacología
Facultad de Farmacia
Universidad de Granada

Dirección de contacto:

M^a Esperanza Crespo Gil
Departamento de Farmacología
Facultad de Farmacia
Campus Universitario de Cartuja, s/n
18071 Granada
crespog@ugr.es

Resumen

La raíz de harpagofito es la droga vegetal más utilizada en terapéutica para el tratamiento de dolores asociados a artrosis, artritis, lumbalgia y otras afecciones osteoarticulares de origen reumático. Numerosos estudios preclínicos han puesto de manifiesto la actividad antiinflamatoria de su principal componente, el harpagósido, vía inhibición de la activación del factor NF- κ B. Además, recientemente se ha demostrado que el 8-*p*-cumaroil-harpágido y el verbascósido poseen también actividad antiinflamatoria, mientras que el harpágido se comporta como pro-inflamatorio al incrementar la expresión de la COX-2. Los metanálisis realizados concluyen que el tratamiento con preparados de raíz de harpagofito con un determinado contenido en harpagósido, es eficaz en la reducción del dolor y mejora de la movilidad en lumbalgias y osteoartritis. No obstante, sería conveniente realizar ensayos adicionales, con un mayor número de pacientes para confirmar su eficacia y seguridad a largo plazo.

Palabras clave

Harpagofito, harpago, *Harpagophytum procumbens*, *Harpagophytum zeyheri*, iridoides, harpagósido, reumatismo, lumbalgia, osteoartritis.

A raiz de harpagófito no tratamento de doenças reumáticas

Resumo

A raiz de harpagófito é o fármaco vegetal mais vulgarmente utilizado para o tratamento da dor associada a artrose, artrite, lombalgias e outras doenças osteoarticulares de origem reumática. Numerosos estudos pré-clínicos demonstraram a actividade anti-inflamatória do seu constituinte principal, o harpagosido, via inibição da activação do factor NF- κ B. Além disso, foi recentemente demonstrado que o 8-*p*-cumaroil harpagido e o verbascosido também possuem actividade anti-inflamatória, enquanto o harpagido se comporta como pro-inflamatório, aumentando a expressão da COX-2. As metanálises efectuadas concluíram que o tratamento feito com preparações da raiz de harpagófito com um determinado teor de harpagosido, é eficaz na redução da dor e melhoria da mobilidade em casos de lombalgias e osteoartrites. No entanto, seria conveniente a realização de estudos adicionais com um maior número de doentes para confirmar a sua eficácia e segurança a longo prazo.

Palavras-chave

Harpagófito, Garra-do-Diabo, *Harpagophytum procumbens*, *Harpagophytum zeyheri*, iridóides, harpagosido, doenças reumáticas, lombalgia, osteoartrite.

Introducción

La raíz de harpagofito ha sido muy utilizada en medicina popular en el sur del continente africano para facilitar las digestiones, reducir la fiebre y aliviar los dolores del parto, dismenorreas y reumatismos. Posteriormente, a partir de los estudios realizados en los años 20 del siglo pasado por G.H. Mehnert, un colono alemán afincado en Namibia, llegó a Europa en la década de los 50, donde se convirtió en un tratamiento básico para los dolores asociados a la artritis reumatoide, artrosis, tendinitis, así como dolores de cabeza, espalda y dolores menstruales.

Su utilización en terapéutica se ha incrementado enormemente en los últimos años ⁽¹⁾.

El gran interés farmacológico de esta droga originó su recolección masiva a partir de la flora espontánea, llegando a poner a la especie en peligro de extinción. Hubo propuestas de inclusión como planta protegida bajo la Convención sobre el Comercio Internacional de Especies Amenazadas (CITES, *Convention of International Trade in Endangered Species*). Sin embargo, fueron desestimadas ya que los Es-

Devil's claw in the treatment of rheumatic conditions

Abstract

Devil's claw is the herbal drug most commonly used in the treatment of pain associated with osteoarthritis, arthritis, low back pain and other musculoskeletal disorders of rheumatic origin. Numerous preclinical studies have shown anti-inflammatory activity of its main constituent, harpagoside, via the inhibition of the activation of nuclear factor NF- κ B. Recently it has been described that 8-O-*p*-coumaroil-harpagide and verbascoside also contribute to the anti-inflammatory activity, while harpagide seems to have a pro-inflammatory action by increasing the expression of COX-2. Meta-analyses performed concluded that the treatment with devil's claw preparations with a certain content of harpagoside is effective in reducing pain and improving mobility in osteoarthritis and back pain. Nevertheless, it would be advisable to perform additional studies, with higher number of patients, in order to confirm its efficacy and long-term safety.

Keywords

Devil's claw, *Harpagophytum procumbens*, *Harpagophytum zeyheri*, iridoids, harpagoside, rheumatism, low-back pain, osteoarthritis.

tados del área pusieron en marcha medidas de recolección sostenible y se promovió el cultivo. Con todo, en la actualidad, la mayor parte de la producción sigue procediendo de la flora espontánea y sólo una pequeña parte de cultivos, localizados en Namibia y en menor proporción en Sudáfrica y Bostwana.

El harpagofito se conoce también con los nombres populares de raíz de Windhoek o garra del diablo. La droga consiste en la raíz secundaria tuberizada, cortada y desecada, de *H. procumbens* DC y/o *H. zeyheri* Decne (familia de las Pedaliáceas). Según la Farmacopea Europea, debe de contener como mínimo un 1,2% de harpagósido, referido a la raíz desecada ⁽²⁾.

Son plantas herbáceas perennes, específicas del sur del continente africano, que crecen espontáneamente en las zonas colindantes del desierto de Kalahari, en dónde se concentra alrededor de los puntos de agua. *H. procumbens* se encuentra principalmente en el este y sureste de Namibia, sur de Botswana y la región del Kalahari, en el norte

de Sudáfrica, y *H. zeyheri* crece en el norte de Namibia y en el sur de Angola.

El aspecto de las dos especies es muy similar, la mayor diferencia entre ambas radica en el fruto, menos aparente en *H. zeyheri*. En la parte subterránea, presentan un tubérculo primario persistente, del que surgen los tallos y una raíz principal muy larga, que puede alcanzar hasta 2 m de longitud. Da lugar a varias raíces secundarias con engrosamientos tuberizados de hasta 25 cm de largo y 6 cm de diámetro, que constituyen la parte recolectada (FIGURAS 2 Y 3). Los tallos son rastreros (el término *procumbens* hace referencia a que presenta un tallo rampante sobre el suelo) y las hojas son opuestas y duras. Llamen la atención por sus flores solitarias grandes, cuyo tubo amarillo claro, se ensancha en una corola lobulada de color rosado o violáceo intenso (FIGURA 4), y por su fruto, una cápsula leñosa provista de aguijones terminados por una corona de gan-

chos curvos y acerados (de ahí el nombre popular de garra del diablo).

La parte de la planta utilizada en terapéutica son las raíces secundarias laterales tuberizadas, que se cortan en talleolas para facilitar la desecación (contienen más del 90% de agua). Macroscópicamente se presenta en fragmentos retraídos, que tienen forma de abanico o de rodajas, más o menos gruesos, que recuerdan al aspecto de una seta desecada, de color marrón claro, con los bordes enrollados y la sección marcada por estrías radiales y concéntricas (FIGURA 3). Su sabor es especialmente amargo.

Principales constituyentes

Los constituyentes químicos más característicos de la raíz de harpagofito son los iridoides, principalmente el harpagósido (0,8-3% en *H. procumbens* y 0,7% a 1,7% en *H. zeyheri*), junto 8-*p*-cumaroil-harpágido, y con pequeñas cantidades de procúmbido y su 6'-*p*-cumaroil éster.



FIGURA 2. Raíz tuberosa secundaria de *H. procumbens*. Foto: Martin Wall.



FIGURA 3. Raíz secundaria de *H. procumbens*, troceada y desecada. Foto: S. Cañigual.

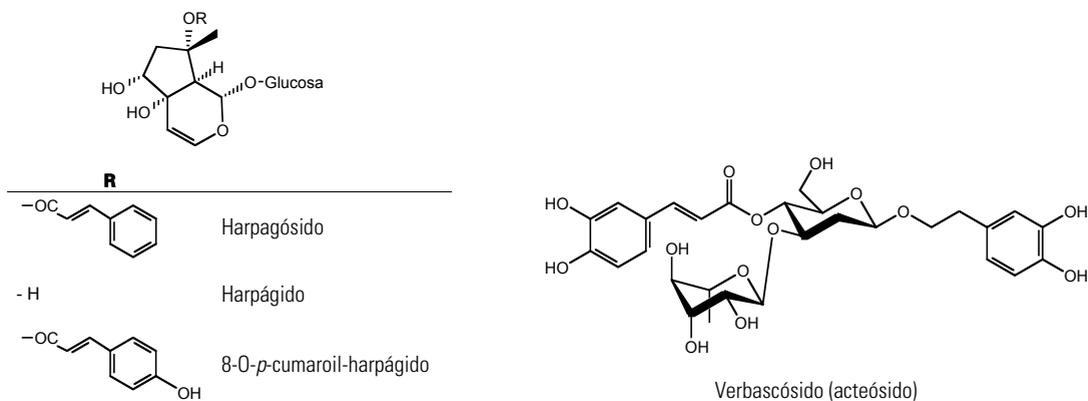


FIGURA 4. Principales componentes de la raíz de harpagofito.

Otros componentes: ésteres heterosídicos fenilpropánicos (verbascósido o acteósido, isoacteósido), flavonoides, ácidos fenólicos, azúcares (destaca el tetrasacárido estaquiosa, hasta un 46%), fitosteroles libres y heterosídicos, triterpenos tipo oleanólico, trazas de aceite esencial ⁽²⁻⁶⁾.

Acciones farmacológicas

Actividad antiinflamatoria y analgésica

Numerosos estudios experimentales *in vivo* realizados en animales con diversos extractos de raíz de harpagofito, han puesto de manifiesto su actividad antiinflamatoria (en modelos de inflamación aguda o crónica) y analgésica (frente al dolor inducido por estímulos químicos, térmicos o mecánicos), siendo el harpagósido uno de los principios responsables de dicha actividad ^(4, 7-11).

La actividad antiinflamatoria del harpagofito puede explicarse por los siguientes mecanismos:

- Inhibición en la liberación de mediadores de la inflamación: prostaglandinas (PGE_2) y NO, al inhibir la expresión de los enzimas encargados de su síntesis: COX-2 y iNOS respectivamente ^(12, 13). Recientemente se ha demostrado que el extracto metanólico de harpagofito y el harpagósido inhiben la expresión de la COX-2 inducida por TPA (12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato) en células epiteliales de mama humana y en piel de ratón ^(14, 15); así como de iNOS en líneas celulares de fibroblasto L929 estimuladas por LPS y células mesangiales de rata estimuladas por IL-1 β ^(12, 16).

- Inhibición en la liberación de citocinas proinflamatorias: el extracto etanólico normalizado de la raíz de harpagofito (denominado SteiHap 69), que contiene 2,9% de harpagósido, inhibe de forma dosis-dependiente ($IC_{50}=100$ μ g/mL) la liberación de citocinas (IL-1 β IL-6, TNF- α) en monocitos humanos estimulados por LPS ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Esta capacidad del harpagofito de inhibir la liberación de mediadores y citocinas pro-inflamatorias se debe a que impide la activación del factor de transcripción nuclear NF- κ B, al bloquear la traslocación de dicho factor al núcleo, impidiendo la transcripción de genes pro-inflamatorios. Los extractos de harpagofito ejercen este efecto al inhibir la degradación de la subunidad inhibitoria I κ B- α . Uno de los principios responsables de esta inhibición es el harpagósido ⁽¹⁴⁾ pero extractos desprovistos de harpagósido también presentan capacidad inhibitoria, lo que demuestra que otros componentes del extracto son también responsables de la actividad. Además el harpagósido inhibe de forma dosis-dependiente la transcripción del gen NF- κ B, al inhibir el promotor de dicho gen ⁽²⁰⁾. Todos estos mediadores inflamatorios juegan un papel fundamental en la degradación del cartílago articular y en la sinovitis (inflamación de la membrana sinovial) que se producen en las enfermedades reumáticas: artrosis, artritis etc., ya que promueven la liberación de metaloproteasas (MMPs) que producen la degradación de la matriz extracelular del cartílago y del hueso subcondral ⁽²¹⁾. Diversos extractos de harpagofito disminuyen significativamente la producción de IL-1 β y de MMP-1, MMP-3 y MMP-9 en cultivos *in vitro* de condrocitos humanos ⁽¹⁹⁾. Otros estudios posteriores han demostrado



Figura 5. *H. zeyheri*. Foto: B.T Wursten, Flora of Zimbabwe: www.zimbabweflora.co.zw.

que el harpagofito inhibe también la producción de metaloproteasa 2, al inhibir su expresión génica⁽²²⁾, y la elastasa de los neutrófilos que produce la degradación del tejido conectivo característico de los procesos artrósicos⁽²³⁾.

El harpagofito, al inhibir la liberación de estos mediadores, inhibe los procesos catabólicos que producen la degradación del cartílago articular, llegando a restablecer el equilibrio entre los procesos catabólicos y los procesos anabólicos de la matriz extracelular en la articulación. También se ha postulado que activa al inhibidor de las metaloproteasas (TIMP-2). Además, los flavonoides y otros compuestos fenólicos de la raíz de harpagofito actúan como captadores de radicales libres (O_2^- / OH^- / NO)^(24, 25) e incrementan la actividad de sistemas enzimáticos antioxidantes (SOD, CAT, GPX)⁽²⁶⁾, lo que origina una disminución de radicales libres y, por lo tanto, una reducción en el daño celular mediado por la peroxidación lipídica⁽²⁵⁾.

El harpagofito y su componente principal el harpagósido ejercen un efecto analgésico periférico y atenúan el dolor en artrosis de rodilla y cadera y en lumbalgias no específicas, tal y como se ha demostrado en estudios realizados en humanos. El mecanismo por el que se produce este efecto no está bien conocido, pero puede ser derivado de la inhibición de la liberación mediadores pro-inflamatorios, especialmente de la inhibición de PGE_2 ⁽¹²⁾.

Otras acciones

Se ha demostrado experimentalmente que el harpagofito presenta actividad anticonvulsivante⁽²⁷⁾, protectora cardíaca frente a diversas arritmias^(28, 29) e hipoglucemiante⁽⁹⁾. La actividad inhibidora de la expresión de la COX-2 comentada anteriormente sugiere un posible interés del harpagofito en quimioprevención del cáncer⁽¹⁴⁾. Estas acciones, sin embargo, no han sido demostradas en clínica humana.

El harpagofito se ha utilizado tradicionalmente como tónico amargo, estimulante del apetito y digestivo, ya que el gusto amargo proporcionado por los iridoides, incrementaría la producción de ácido clorhídrico en el estómago y favorecería la digestión. Sin embargo no se han realizado estudios que avalen estos efectos farmacológicos.

Existen algunas comunicaciones que alertan del posible efecto oxitócico del harpagofito, aunque no hay datos que permitan confirmar esta afirmación.

Evidencias clínicas

Se han realizado numerosos ensayos clínicos que pretenden evaluar la eficacia y la seguridad del harpagofito en el tratamiento de artrosis de cadera y rodilla y en lumbalgias no específicas. En estos ensayos se han utilizado diversas preparaciones de harpagofito: raíz pulverizada, extracto acuoso estandarizado (Dolotefin[®]) y extracto alcohólico estandarizado (Harpado[®]) así como diversas escalas internacionales de valoración del dolor y funcionalidad de la articulación: Womac, VAS, Artghus Index. También se han realizado numerosos metanálisis y estudios de revisión (los más recientes se incluyen en la TABLA 1).

De todos estos estudios, podemos obtener las siguientes conclusiones:

- Diversos ensayos clínicos demuestran que la eficacia farmacológica de las preparaciones de harpagofito presentan gran variabilidad dependiendo del procedimiento de extracción, origen geográfico de la muestra, y polaridad del extracto utilizado.
- A pesar de estas limitaciones, en muchos de estos ensayos a doble ciego y controlados con placebo, se deduce que la raíz de harpagofito reduce de forma significativa el dolor y mejora la movilidad de la articulación en diversas afecciones músculo-esqueléticas, presentando mayor actividad cuando se utilizan extractos a dosis comprendidas entre 50 y 100 mg/día de harpagósido y en periodos de tiempo superiores a 4 semanas.

Autores, año, referencia	Patología	Diseño, duración, dosis	Resultado
Chrubasik <i>et al</i> , 1999 ⁽³⁰⁾	Lumbalgia	Aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo. 197 pacientes. Se ensayan dos dosis de extracto seco de raíz de harpagofito equivalentes a 50 y 100 mg/día de harpagósido durante 4 semanas.	Se valoró el número de pacientes libres de dolor al fin del ensayo, que fué del 3% en los tratados con la dosis más baja y del 5% en los que recibieron la dosis más alta. Esta última dosis fué significativamente superior al placebo de manera dosis dependiente ($p = 0,027$). En un pequeño número de pacientes tratados con las dosis más altas se observaron, trastornos gastrointestinales menores.
Chrubasik <i>et al</i> , 2003 ⁽³¹⁾		Aleatorizado, doble ciego. Extracto acuoso seco de raíz de harpagofito (2400 mg/día) frente a Rofecoxib (Vioxx®, 12, 5 mg/día). 88 pacientes, 6 semanas.	El 40% de los pacientes tratados con el preparado de harpagofito y el 30% de los tratados con Vioxx® experimentaron una mejoría superior al 50% en la escala Arhus de dolor entre la primera y la sexta semana de tratamiento.
Gagnier <i>et al</i> , 2006 ⁽³²⁾		Revisión Medline 1966-2005. Se consideran dos ensayos clínicos de alta calidad. ^(41, 42)	Se concluye que existe una importante evidencia a corto plazo de mejora de la sensación dolorosa y disminución de la necesidad de tomar otro antiinflamatorio tras administración de 50-100 mg/día de harpagósido. Se establece la equivalencia entre 12,5 mg/día de Rofecoxib y 60 mg/día de harpagósido.
Chantre <i>et al</i> , 2000 ⁽³³⁾ Leblan <i>et al</i> , 2000 ⁽³⁴⁾	Artrosis	Aleatorizado, doble ciego. Raíz de harpagofito (2.610 mg/día, equivalente a 57 mg/día de harpagósido) comparado con Diacereína (100 mg/día). 122 pacientes con artrosis de rodilla o cadera durante 16 semanas.	Según la escala de valoración de Lequesne, se apreció mejora significativa en el dolor y en la movilidad en ambos grupos. Los pacientes que recibieron el tratamiento con raíz de harpagofito necesitaron un menor aporte de otros fármacos analgésicos (Acetaminofeno-cafeína) y AINEs (Diclofenaco). La incidencia de efectos secundarios fue menor en el grupo tratado con raíz de harpagofito.
Gagnier <i>et al</i> , 2004 ⁽³⁵⁾		Revisión de seis ensayos clínicos.	La evidencia es limitada cuando se utilizan extractos a dosis que proporcionan menos de 30 mg/día de harpagósido. A dosis que aportan más de 60 mg/día de harpagósido, se aprecia una eficacia moderada.
Chrubasik <i>et al</i> , 2007 ⁽³⁶⁾		Revisión Medline 2003-2006. Incluye 5 ensayos clínicos.	La mayor eficacia se observó en aquellos ensayos en los que los preparados se administraron a dosis equivalentes a 50 mg/día o más de harpagósido. La eficacia de los preparados de raíz de harpagofito que aportaban como mínimo 50 mg/día de harpagósido fué similar a la de otros antiinflamatorios administrados a sus dosis habituales. El efecto analgésico fué dosis dependiente.
Vlachojannis <i>et al</i> , 2008 ⁽³⁷⁾	Seguridad	Revisión Medline 1985-2007. Incluye 28 ensayos clínicos de distinta calidad metodológica en los que participaron un total de 6.892 pacientes. La mayoría de los ensayos fueron de corta duración (≤ 8 semanas.) Tan solo dos de los ensayos fueron de larga duración (un año).	En nueve de los ensayos clínicos se observó una mayor incidencia de efectos adversos en los grupos tratados con preparados de raíz de harpagofito que en los que recibieron placebo. Sin embargo la incidencia de estos efectos adversos puede considerarse baja, puesto que el porcentaje de pacientes en los que se observó, no superó el 3%. Dichos efectos adversos corresponden mayoritariamente a alteraciones gastrointestinales leves. No se dispone de ensayos en los que se evalúe la incidencia de efectos indeseables a largo plazo.

TABLA 1. Selección de estudios clínicos y revisiones realizados con diversos preparados de raíz de harpagofito.

- Ensayos a doble ciego han puesto de manifiesto la equivalencia en eficacia de determinados preparados de raíz de harpagofito con fármacos utilizados tradicionalmente en el tratamiento de procesos artrósicos: 60 mg de harpagósido/día son equivalentes en actividad a 12,5 mg de rofecoxib (Vioxx®) al día en el tratamiento de la lumbalgia durante 16 semanas ($p=0,001$); 57 mg de harpagósido/día son equivalentes en actividad a 100 mg de diacereína en artrosis de cadera/rodilla durante 16 semanas ($p=0,001$).
- Aunque los preparados de harpagofito no han manifestado toxicidad a corto plazo y la incidencia de efectos secundarios es escasa, la mayoría de los estudios de revisión y metanálisis recomiendan la realización de ensayos clínicos adicionales con un número elevado de pacientes para evaluar la seguridad y eficacia de las preparaciones de raíz de harpagofito a largo plazo, debido a que la mayoría de los ensayos se han realizado en periodos de tiempo inferiores a 8 semanas.

Debe tenerse en cuenta, además, que recientemente se ha demostrado que el harpagósido no es el único responsable de la actividad antiinflamatoria del harpagofito, sino que otros componentes como el 8-*p*-cumaroil-harpágido y el verbascósido participan también en esta actividad. En

concreto el 8-*p*-cumaroil-harpágido mostró mayor capacidad que el harpagósido para inhibir la expresión de COX-2 en piel de cerdo. Por otra parte, el harpágido presentó una marcada actividad proinflamatoria (FIGURA 6) ⁽³⁸⁾. Por ello, cabe pensar que la actividad antiinflamatoria de los distintos preparados de la raíz de harpagofito pueda depender de la concentración relativa de cada uno de estos constituyentes. Como se puede observar en la FIGURA 7, su concentración es diferente en los distintos tipos de extractos, lo que podría explicar la variabilidad en su actividad antiinflamatoria ^(39, 40).

Por lo tanto, podemos concluir que es recomendable realizar nuevos ensayos clínicos para evaluar la seguridad y eficacia de las preparaciones de harpagofito a largo plazo (periodos de tiempo superiores a 8 semanas), la posible repercusión clínica de las diferencias en composición de los extractos y la conveniencia de establecer nuevos criterios de calidad para los preparados de raíz de harpagofito que no sólo tengan en cuenta el contenido en harpagósido sino también la relación entre constituyentes antiinflamatorios y proinflamatorios. En estas condiciones la raíz de harpagofito podría ser una alternativa excelente a los AINE, especialmente a los inhibidores selectivos de la COX-2, ya que presenta mejor perfil de seguridad.

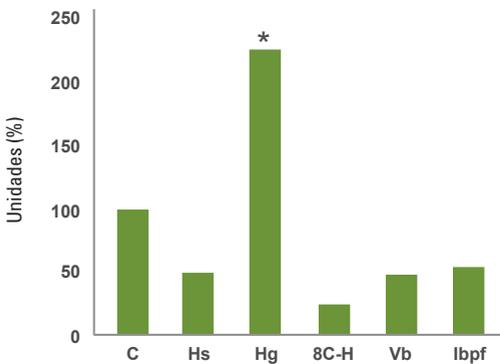


FIGURA 6. Efecto de los principales componentes de la raíz de harpagofito en la expresión de la COX-2 en piel porcina. Los resultados se normalizaron usando β -actina. Al control se le asignó un valor arbitrario del 100%. Los valores corresponden a la media \pm desviación estándar (n = 3). C: Control, Hs: harpagósido, Hg: harpágido, 8C-H: 8-Cumaroil-harpágido, Vb: verbascósido (acteósido), Ibpf: ibuprofeno ⁽³⁸⁾

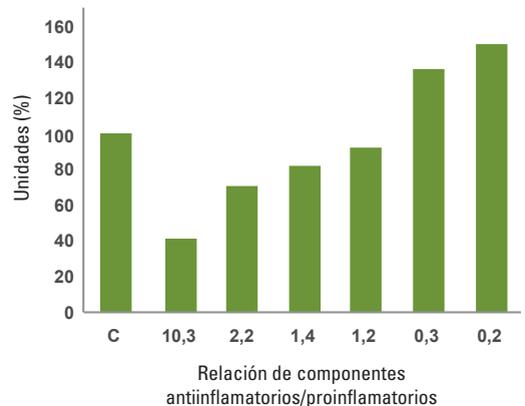


FIGURA 7. Efecto de extractos de raíz de harpagofito con diferente relación de componentes antiinflamatorios/proinflamatorios en la expresión de la COX-2 en piel porcina. Los resultados se normalizaron usando β -actina. Al control se le asignó un valor arbitrario del 100%. Los valores corresponden a la media \pm desviación estándar (n = 3). ⁽³⁹⁻⁴⁰⁾

Indicaciones y posología

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ⁽⁴¹⁾ acepta el uso tradicional de la raíz de harpagofito para el alivio de los dolores articulares y desórdenes digestivos leves, así como para la falta de apetito, indicaciones similares a las propuestas por ESCOP ⁽⁴²⁾. En la TABLA 2 se muestran las posologías descritas por estos dos organismos para las diferentes indicaciones.

Efectos secundarios

En general los preparados de raíz de harpagofito son bien tolerados y sólo suelen dar lugar a reacciones adversas leves que se manifiestan en tratamientos prolongados o en individuos especialmente sensibles. Estas reacciones adversas son sobre todo molestias gastrointestinales (con una incidencia del 3%): náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.

Precauciones

- Úlcera péptica, gastritis: aunque no existen comunicaciones que alerten de la posibilidad de que la raíz de harpagofito pueda originar úlcera péptica, debido a su contenido en principios amargos, podría incrementar la secreción de CIH, por lo se aconseja tener precaución en pacientes con historial de úlcera péptica.
- Cálculos biliares: la estimulación de la producción de bilis por parte de la raíz de harpagofito podría favorecer su eliminación, pero cuando los cálculos son bastante grandes podría ocasionar obstrucción de los conductos biliares. Por ello se aconseja tener precaución en pacientes con cálculos biliares.
- Embarazo: no se aconseja su utilización en mujeres embarazadas debido a su posible acción oxitócica.

ESCOP	EMA
Dosis diaria (adultos)	Dosis diaria (adultos)
<p>Alivio sintomático de los dolores de la osteoartritis</p> <p>2-5 g/día de raíz desecada o dosis equivalente de extracto acuoso o hidroalcohólico (máximo 60% V/V de etanol)</p> <p>Alivio de la lumbalgia</p> <p>4,5 g/día de droga como extracto seco acuoso o hidroetanólico (máximo 60% V/V de etanol).</p>	<p>Alivio de dolores articulares</p> <ul style="list-style-type: none"> - Decocción: 4,5 g de droga en 500 mL de agua, tomado en 3 dosis. - Infusión: 4,5 g de droga triturada, en 500 mL de agua, en 3 tomas. - Polvo de droga: 1,35 g en 3 dosis. - Extracto fluido (1:1 ; 30% V/V etanol): 15 mL. - Extracto blando (2,5-4,0:1; 70% V/V etanol): 10 mL. - Extracto seco (1,5-2,5:1; agua): 300 mg a 2,4 g, divididos en 2-3 dosis. - Extracto seco (5-10:1 ; agua): 600 a 800 mg divididos en 2-3 tomas. - Extracto seco (2,6-4:1; 30% V/V etanol): 460 mg a 1,6 g divididos en 2 a 4 dosis. - Extracto seco (1,5-2,1:1; 40% V/V etanol): 600 mg a 2,7 g en 2-3 tomas. - Extracto seco (3-5:1; 60% V/V etanol): 960 mg en 2-4 dosis. - Extracto seco (3-6:1; 80% V/V etanol): 300 mg divididos en 3 tomas. - Extracto seco (6-12:1; 90% V/V etanol): 90 mg en 2 dosis.
<p>Dispepsia y pérdida de apetito</p> <p>0,5 g de droga en decocción tres veces al día, o tintura (1:10 etanol, 25%) 3 mL.</p>	<p>Desórdenes digestivos leves y pérdida del apetito</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1,5 g de droga en agua, dividido en 3 tomas - Extracto blando (2,5-4,0:1; 70% V/V etanol): 10 mL.
Duración del tratamiento	Duración del tratamiento
Dolores por osteoartritis: como mínimo 2 o 3 meses	<p>Dolores articulares leves: hasta 4 semanas.</p> <p>Dispepsias y falta de apetito: máximo 2 semanas.</p>

TABLA 2. Resumen de las indicaciones, posología y duración del tratamiento propuestas en las monografías de ESCOP y la EMA.

- Lactancia: se desconoce si los compuestos del harpagofito se excretan en la leche materna, y los posibles efectos que esta excreción podría tener en el lactante.
- No se ha evaluado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes.

Interacciones

Farmacodinámicas

- Debido a que el harpagofito actúa inhibiendo el metabolismo del ácido araquidónico, podría interactuar con los anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios.
- La acción hipoglucemiante demostrada en animales, determina que se administre con precaución en enfermos diabéticos tratados con estos fármacos, debido a un posible sinergismo en la actividad.
- Los efectos antiarrítmicos demostrados para esta droga, determinan que se administre con precaución en enfermos tratados con estos fármacos, debido a un posible sinergismo en la actividad.

Farmacocinéticas

Estudios *in vitro* han demostrado que el harpagofito inhibe diversas isoformas de la enzima CYP P450: Inhibición moderada de CYP2C8/9/19 y CYP 3A4 (IC_{50} =100-350 g/mL) e inhibición mínima de la CYP2D6 (> 900 g/mL)⁽¹⁾. Aunque no existen ensayos que valoren las consecuencias clínicas de dichas interacciones, como medida de seguridad no se debe de administrar, sin control facultativo, conjuntamente con fármacos que son metabolizados por estas enzimas.

Referencias bibliográficas

1. Grant L, McBean DE, Fyfe L, Warnock AM. A review of the biological and potential therapeutic actions of *Harpagophytum procumbens*. *Phytother Res* 2007; 21: 199-209.
2. EDQM. European Pharmacopoeia, 7th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2010-2011.
3. Van Haelen M, van Haelen-Fastré R, Samaey-Fontaine J, Elchamid A, Niebes P, Matagne D. Aspects botaniques, constitution chimique et activité pharmacologique d'*Harpagophytum procumbens*. *Phytotherapy* 1983; 5: 7-13.
4. Baghdikian B, Lanhers MC, Fleurentin J, Ollivier E, Maillard C, Balansard G et al. An analytical study, anti-inflammatory and analgesic effects of *Harpagophytum procumbens* and *Harpagophytum zeyheri*. *Planta Med* 1997; 63: 171-176.
5. Eich J, Schmidt M, Betti G. HPLC analysis of iridoid compounds of *Harpagophytum* taxa: Quality control of pharmaceutical drug material. *Pharm Pharmacol Lett* 1998; 8: 75-78.

6. Burger JFW, Brant EV, Ferreira D. Iridoid and phenolic glycosides from *Harpagophytum procumbens*. *Phytochemistry* 1987; 26: 1453-1457.
7. Jadot G, Lecomte A. Activité anti-inflammatoire d'*Harpagophytum procumbens* DC. *Lyon Méditerranée Médical Médecine du Sud-Est* 1992; 28: 833-835.
8. Lanhers 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: 117-123.
9. Mahomed IM, Ojewole JA. Analgesic, anti-inflammatory and antidiabetic properties of *Harpagophytum procumbens* DC (Pedaliaceae) secondary root aqueous extract. *Phytother Res* 2004; 18: 982-989.
10. Gunther M, Laufer S, Schmidt PC. High anti-inflammatory activity of harpagoside-enriched extracts obtained from solvent-modified super- and subcritical carbon dioxide extractions of the roots of *Harpagophytum procumbens*. *Phytochem Anal* 2006; 17: 1-7.
11. Chrubasik S. Devil's claw extract as an example of the effectiveness of herbal analgesics. *Orthopade* 2004; 33: 804-808.
12. Jang M-H, Lim S, Han S-M, Park H-J, Shin I, Kim J-W et al. *Harpagophytum procumbens* suppresses lipopolysaccharide-stimulated expressions of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in fibroblast cell line L929. *J Pharmacol Sci* 2003; 93: 367-371.
13. Anauate MC, Torres LC, Veríssimo de Mello SB. Effect of isolated fractions of *Harpagophytum procumbens* D.C. (Devil's Claw) on COX-1, COX-2 activity and nitric oxide production on whole-blood assay. *Phytother Res* 2010; 24: 1365-1369.
14. Na HK, Mossanda KS, Lee JY, Surh YJ. Inhibition of phorbol ester-induced COX-2 expression by some edible African plants. *Biofactors* 2004; 21: 149-153.
15. Kundu JK, Mossanda KS, Na H, Surh Y. Inhibitory effects of the extracts of *Sutherlandia frutescens* (L.) R. Br. and *Harpagophytum procumbens* DC. on phorbol ester-induced COX-expression in mouse skin: AP1 and CREB as potential upstream targets. *Cancer Lett* 2005; 218:21-31.
16. Kaszkin M, Beck KF, Koch E et al. Downregulation of iNOS expression in rat mesangial cells by special extracts of *Harpagophytum procumbens* derives from harpagoside-dependent and independent effects. *Phytomedicine* 2004; 11: 585-595.
17. Fiebich BL, Heinrich M, Hiller K-O, Kammerer N. Inhibition of TNF- α synthesis in LPS-stimulated primary human monocytes by *Harpagophytum* extract SteiHap 69. *Phytomedicine* 2001; 8: 28-30.
18. Spellman K, Burns J, Nichols D, Winters N, Ottersberg S, Tenborg M. Modulation of cytokine expression by traditional medicines: a review of herbal immunomodulators. *Altern Med Rev* 2006; 11: 128-150.
19. Schulze-Tanzil G, Hansen C, Shakibaei M. Effect of a *Harpagophytum procumbens* DC extract on matrix metalloproteinases in human chondrocytes *in vitro*. *Arzneimittelforschung* 2004; 45: 213-220.

20. Huang TH-W, Tran VH, Duke RK, Tan S, Chrubasik S, Roufogalis BD et al. Harpagoside suppresses lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression through inhibition of NF- κ B activation. *J Ethnopharmacol* 2006; 104: 149-155.
21. Goldring SR, Goldring MB. The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 427: S27-S36.
22. Chrubasik S, Pollak S, Black A. Effectiveness of devil's claw for osteoarthritis. *Rheumatology* 2002; 41: 1332-1333.
23. Boje K, Lechtenbergh M, Nahrstedt A. New and known iridoid- and phenylethanoid glycosides from *Harpagophytum procumbens* and their in vitro inhibition of human leukocyte elastase. *Planta Med* 2003; 69: 820-825.
24. Langmead I, 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: 197-205.
25. Betancor-Fernández A, Pérez-Gálvez A, Sies H, Stahl W. Screening pharmaceutical preparations containing extracts of tumeric rhizome, artichoke leaf, devil's claw root and garlic or salmon oil for antioxidant capacity. *J Pharm Pharmacol* 2003; 55: 981-986.
26. Bhattacharya A, Bhattacharya SK. Anti-oxidant activity of *Harpagophytum procumbens* (devil's claw). *Br J Phytother* 1998; 5:68-71.
27. Mahomed IM, Ojewole JA. Anticonvulsant activity of *Harpagophytum procumbens* DC (Pedaliaceae) secondary root aqueous extract in mice. *Brain Res Bull* 2006; 69: 57-62.
28. Circosta C, Occhiuto F, Ragusa S, Trovato A, Tumino G, Briguglio F, de Pasquale A. A drug used in traditional medicine: *Harpagophytum procumbens* DC. II. Cardiovascular activity. *J Ethnopharmacol* 1984; 11: 259-274.
29. Costa de Pasquale R, Busa G, Circosta C, Lauk L, Ragusa S, Ficarra P et al. A drug used in traditional medicine: *Harpagophytum procumbens* DC. III. Effects on hyperkinetic ventricular arrhythmias by reperfusion. *J Ethnopharmacol* 1985; 13: 193-199.
30. Chrubasik S, Junck H, Breitschwerdt H, Conradt C, Zappe H. Effectiveness of *Harpagophytum* extract WS1531 in the treatment of exacerbation of low back pain: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16: 118-129.
31. 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* 2003; 42: 141-148.
32. Garnier JJ, Chrubasik S, Manheimer E. *Harpagophytum procumbens* for osteoarthritis and low back pain: A systematic review. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2004; 4: 13-23.
33. Armeje LG, Chee SS. Osteoarthritis and nutrition. from nutraceuticals to functional foods: a systematic review of the scientific evidence. *Arthritis Research & Therapy* 2006; 8:R127, 1186-2016.
34. Chrubasik JE, Roufogalis BD, Chrubasik S. Evidence of effectiveness of herbal antiinflammatory drugs in the treatment of painful osteoarthritis and chronic low back pain. *Phytother Res* 2007; 21: 675-683.
35. Garnier JJ, van Tulder M, Berman B, Bombardier C. Herbal medicine for low back pain. *Cochrane Database SYST Rev* 2006; 19: CD004504
36. Brien S, Lewith GT, McGregor G. Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*) as a treatment for osteoarthritis: a review of efficacy and safety. *J Altern Complement Med* 2006; 12: 981-993.
37. Vlachoianis J, Roufogalis BD, Chrubasik S. Systematic review on the safety of *Harpagophytum* preparations for osteoarthritic and low back pain. *Phytother Res* 2008; 22: 149-152.
38. Abdelouahab N, Heard C. Effect of the major glycosides of *Harpagophytum procumbens* (Devil's Claw) on epidermal cyclooxygenase-2 (COX-2) in vitro. *J Nat Prod* 2008; 71:746-749.
39. Abdelouahab N, Heard C. estimation of the relative antiinflammatory efficacies of six commercial preparations of *Harpagophytum procumbens* (Devil's Claw). *Phytother Res* 2009; DOI:10.1002/ptr.
40. Anauate MC, Torres LM, Veríssimo de Mello SB. Effect of isolated fractions of *Harpagophytum procumbens* D.C. (Devil's Claw) on COX-1, COX-2 activity and nitric oxide production on whole blood assay. *Phytother Res* 2010; 24: 1365-1369.
41. EMA. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community Herbal Monograph on *Harpagophytum procumbens* DC. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne, radix. London, 6 November 2008. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/251323/2006.
42. ESCOP monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2nd edition. Exeter (Reino Unido): ESCOP, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, New York: Thieme New York. 2009.