

## Efecto analgésico de un extracto estandarizado de harpagofito

### Estudio aleatorizado, abierto, de control activo y monocéntrico sobre la eficacia y seguridad en el tratamiento de pacientes con lumbalgia inespecífica



FIGURA 1. Planta de Harpagofito.  
Foto: Cortesía de Pascoe GmbH.

Arnd Lienert <sup>a</sup>, Sebastian Rütten <sup>a</sup>, Mirco Kuhn <sup>a</sup>, Andrea Wartenberg-Demand <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Clínica Ortopédica, Cátedra de Radiología y Microterapia de la Universidad de Witten/Herdecke, Herne (Alemania)

<sup>b</sup> Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH, Giessen (Alemania)

#### Abstract

The number of patients who suffer disturbances of the locomotive apparatus is increasing, and at the same time it is growing the distrust in the safety of the chronic use of synthetic antirheumatic drugs. For that reason we are facing an increase of the request of antirheumatic drugs with demonstrated efficacy and good tolerability. Although the extracts of devil's claw root have been evaluated positively in the monographs and its antiinflammatory and analgesic activities have been demonstrated in numerous clinical studies, they are not yet considered a standard medication against pain of the locomotive apparatus. Therefore, the present study was aimed to demonstrate that, in all the efficacy parameters, devil's claw root extract has similar therapeutic successes than conventional analgesic drugs (Voltaren<sup>®</sup>, Vioxx<sup>®</sup>), but its tolerability is better.

#### Key words

Devil's claw, *Harpagophytum procumbens*, Allya, Voltaren, Vioxx.

#### Resumen

El número de pacientes que sufren de molestias en el aparato locomotor va en aumento, al tiempo que crece la desconfianza en la seguridad del uso crónico de los antirreumáticos de síntesis. Por ello asistimos a un incremento en la demanda de antirreumáticos con eficacia demostrada y bien tolerados. Aunque los extractos de raíz de harpagofito o garra del diablo han sido evaluados positivamente en las monografías y se ha podido demostrar la acción antiinflamatoria y analgésica en numerosos estudios clínicos, aún no se considera una medicación estándar contra dolores del aparato locomotor. Por esta razón se realizó este estudio que demuestra que, en todos los parámetros de eficacia, la eficacia terapéutica del extracto de harpagofito es comparable a la de los analgésicos convencionales (Voltaren<sup>®</sup>, Vioxx<sup>®</sup>), y su tolerancia es mejor.

#### Palabras clave

Harpagofito, *Harpagophytum procumbens*, garra del diablo, Allya, Voltaren, Vioxx.

## Introducción

En Europa, más de 100 millones de personas, un 25% de los ciudadanos, sufren de dolores crónicos en el aparato locomotor, representando el mayor epígrafe de gastos en medicamentos para los sistemas de salud <sup>(1)</sup>, y siendo responsables de un elevado porcentaje de bajas e incapacidades laborales.

El número creciente de afectados y el enorme factor de coste fueron el motivo por el que la OMS bautizó la primera década de este siglo como la "década de los huesos" y las articulaciones. Novecientas sociedades científicas, instituciones y organizaciones de pacientes en el mundo entero, 60 gobiernos nacionales, así como las Naciones Unidas, la OMS y el Banco Mundial apoyan el proyecto común para mejorar la calidad de vida de los afectados <sup>(2)</sup>. El establecimiento de estrategias de tratamiento fundadas científicamente, eficaces y con una buena relación de coste-efectividad, es un objetivo importante de este proyecto. El estudio sobre la eficacia y los mecanismos de acción de los extractos de harpagofito puede considerarse como una contribución a esta iniciativa.

Para el tratamiento de dolores agudos del aparato locomotor, la primera elección es la terapia convencional, sobre todo los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), como el diclofenaco y los analgésicos tipo ibuprofeno. Al usar estos medicamentos crónicamente, se de ha contar con la posible aparición de efectos secundarios, especialmente en lo que respecta a los efectos nefrotóxicos y complicaciones gastrointestinales. En los últimos años, los inhibidores COX-2 son los medicamentos más recetados para el tratamiento de la osteoartritis. Pero también aumentan las dudas sobre su seguridad. Un ejemplo de ello lo constituye la retirada del mercado del Vioxx®, en septiembre de 2004. Debido a los motivos mencionados, los medicamentos fitoterápicos, como los derivados de la raíz de harpagofito, despiertan el interés tanto entre la población general como en los ámbitos científico y terapéutico.

## Harpagofito

El harpagofito (*Harpagophytum procumbens* DC.) o garra del diablo, es originario de África del Sur. En la medicina tradicional se usa para facilitar la digestión, como laxante, para reducir la fiebre, para el tratamiento de ulceraciones, furúnculos y lesiones cutáneas y para aliviar los dolores. Desde los años



FIGURA 2. Raíz de Harpagofito.

Foto: Cortesía de Pascoe GmbH.

50 del siglo pasado, se usa terapéuticamente en Europa, especialmente en Alemania y Francia.

Los constituyentes que se consideran responsables de la actividad de la raíz de harpagofito son iridoide heterosídicos: harpagósido (cinamato de un iridoide hidroxilado en C-8, el harpágido), presente en un 1-3%, junto con pequeñas cantidades de 8-*p*-cumaroil-harpágido, procúmbido y su 6'-*p*-cumaroil éster.

Otros componentes: azúcares (destaca la estaquiosa, hasta un 46%), fitosteroles libres y heterosídicos, triterpenos tipo ácido oleanólico, flavonoides, ácidos fenólicos, ésteres heterosídicos fenilpropánicos (acteósido, isoacteósido), trazas de aceite esencial.

Según la Farmacopea Europea, la droga seca debe contener al menos un 1,2% de harpagósido.<sup>(3-5)</sup>

ESCOP aprueba su uso para el tratamiento sintomático de la osteoartritis crónica, tendinitis y lumbalgias; también para la falta de apetito y la dispepsia <sup>(5)</sup>. Diversos estudios clínicos han corroborado la eficacia de los extractos de raíz de harpagofito en el tratamiento de la osteoartritis y otras afecciones dolorosas del aparato locomotor <sup>(3-8)</sup>.

Se ha comprobado que la raíz de harpagofito inhibe la liberación de Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) de los monocitos humanos <sup>(7)</sup>. El TNF- $\alpha$  es un mediador extracelular considerado un factor desencadenante de reacciones inflamatorias. Los macrófagos y los condrocitos liberan las citoquinas proinflamatorias tales como TNF- $\alpha$ , dentro del tejido articular. Estos inducen una cascada de procesos inflamatorios, entre cuyos mecanismos está la inducción de la expresión de la COX-2 (ciclooxigenasa-2), lo que origina un deterioro y la liberación de media-

dores que originan dolor, como las prostaglandinas. De esta forma, el TNF- $\alpha$  parece ser un mediador importante en las degeneraciones reumáticas de los huesos. En las afecciones inflamatorias crónicas se genera un exceso de citoquinas, lesionándose también el tejido sano. Para interrumpir el círculo vicioso de la inflamación, en terapéutica se usan tanto inhibidores de la COX-2 como inhibidores del TNF- $\alpha$ . Los inhibidores del TNF- $\alpha$  actúan en la cascada inflamatoria por encima de la COX-2. Actualmente se están sintetizando medicamentos bloqueadores del TNF- $\alpha$  para ser utilizados como inyectables: son los antirreumáticos de nueva generación<sup>(9)</sup>. Los inhibidores de TNF- $\alpha$  de origen natural, tales como los extractos de la raíz de harpagofito, se consideran muy eficaces, económicos y con pocos efectos secundarios.

En cooperación con la Universidad de Friburgo se está investigando actualmente los mecanismos por los cuales el extracto de raíz de harpagofito inhibe la liberación de TNF- $\alpha$ . Los primeros resultados indican que inhibe la activación de la expresión génica del TNF- $\alpha$ . La diana molecular de esta inhibición es la proteinquinasa intracelular, que ejerce su acción también como mediador intracelular del dolor en las neuronas sensitivas. Esta podría ser una explicación del efecto analgésico del harpagofito<sup>(7)</sup>.

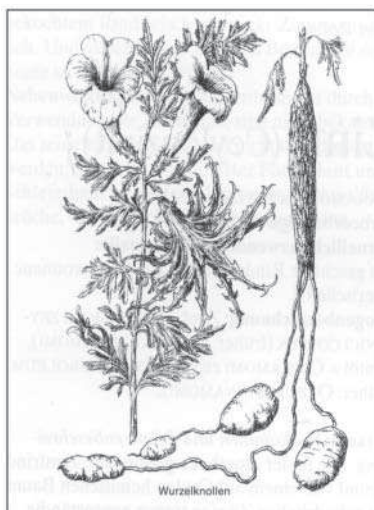


FIGURA 3. Harpagofito (*Harpagophytum procumbens* DC.)  
Cortesía de Pascoe GmbH.

A pesar de estar demostrada la eficacia terapéutica de los extractos de raíz de harpagofito, el uso de sus preparados, como Allya<sup>®</sup>, está poco establecido en la terapia médica estándar, en comparación con los medicamentos de síntesis. El presente estudio muestra que la eficacia del extracto de raíz de harpagofito Allya<sup>®</sup> es comparable a la de los AINEs (Voltaren<sup>®</sup>) e inhibidores de la COX-2 (Vioxx<sup>®</sup>).

## Métodos

### Diseño del estudio y duración del estudio

Entre junio de 2002 y marzo de 2004 se realizó, en la Clínica de Ortopedia y Traumatología del St. Anna-Hospital (Herne, Alemania), un estudio aleatorizado, abierto, de control activo y monocéntrico sobre la eficacia y tolerancia del extracto de raíz de harpagofito (Allya<sup>®</sup>, comprimidos) en comparación con diclofenaco (Voltaren<sup>®</sup>, cápsulas) y con el inhibidor de COX-2, Rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>, comprimidos).

Los comprimidos Allya<sup>®</sup> contienen 240 mg de un extracto hidroalcohólico (etanol 60%) seco (relación droga vegetal-extracto 4,5-5,5:1) valorado (1% de harpagósido) de raíz de harpagofito.

### Objeto del estudio

El objeto del estudio fue demostrar que el medicamento fitoterápico Allya<sup>®</sup> tenía una eficacia similar a la de Vioxx<sup>®</sup> y Voltaren<sup>®</sup>.

### Pacientes

Participaron pacientes ambulatorios mayores de 18 años de edad, que sufrían de dolores de espalda inespecíficos.

### Criterios de exclusión:

- Participación en otro estudio clínico en los últimos 30 días.
- Dependencia conocida de drogas o alcohol.
- Probable falta de seriedad respecto a la toma de la medicación del estudio.
- Sospecha de un carcinoma.
- Sospecha de SIDA.
- Intolerancia / hipersensibilidad / alergia conocida a medicamentos.
- Úlcera péptica activa y/o hemorragias gastrointestinales.
- Trastornos de la coagulación sanguínea.
- Trastornos de la función hepática moderados o graves.
- Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

- Enfermedades inflamatorias intestinales.
- Toma de anticonceptivos.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Medicación de prueba, transcurso del estudio.

Se administró Allya<sup>®</sup>, Voltaren<sup>®</sup> o bien Vioxx<sup>®</sup> a la posología indicada en las instrucciones de uso de cada medicamento: Allya<sup>®</sup> 2 comprimidos filmtab (240 mg cada uno), 2 veces al día; Voltaren<sup>®</sup> 1 cápsula (75 mg), 2 veces al día o bien Vioxx<sup>®</sup> 1 comprimido (12,5 mg), 1 vez al día.

#### Parámetros de la eficacia

El objetivo principal del estudio fue demostrar que el extracto de raíz de harpagofito (Allya<sup>®</sup>, comprimidos) tiene una eficacia terapéutica similar a la de otros analgésicos estándar en el alivio de los dolores, en las lumbalgias inespecíficas.

Para este fin se analizó de forma estadística descriptiva, como variable primaria de la eficacia, la alteración de escala de la North American Spine Society (NASS Cervical and Lumbar Spine Outcome Assessment), después de 6 semanas de tratamiento.

Además, se analizaron, como variables secundarias de la eficacia:

- La alteración de la escala de la North American Spine Society (NASS) a las 2 y 4 semanas.
- La alteración de la intensidad de los dolores a las 2, 4 y 6 semanas.
- La alteración del índice de Arhus de dolor lumbar (Arhus Low Back Pain) a las 2, 4 y 6 semanas.
- Alteración del SF-12 a las 6 semanas.
- Escala de impresión clínica global (CGI) y sensación de bienestar a las 2, 4 y 6 semanas.

Parámetros	Inicio	Control 1 (2 semanas)	Control 2 (4 semanas)	Control 3 (6 semanas)
Declaración de conformidad	x			
Criterios de in/exclusión	x			
Aleatorización	x			
Anamnesis / enfermedades acompañantes	x	x	x	x
Medicación concomitante	x	x	x	x
Reconocimiento físico / exploración de la columna vertebral	x			x
Signos vitales	x	x	x	x
Parámetros de laboratorio	x			x
Registro de la medicación de urgencia		x	x	x
Escala de evaluación de la North American Spine Society (NASS)	x	x	x	x
Escala visual analógica del dolor	x	x	x	x
Índice de Arhus (Low Back Pain)	x	x	x	x
CGI / Sensación de bienestar	x	x	x	x
Registro de la calidad de vida (SF-12)	x			x
Distribución de medicamentos	x	x		x
Evaluación del seguimiento		x		x
Evaluación de la tolerancia		x	x	x
Efectos adversos indeseados		x	x	x
Documentación de fin del estudio				x

TABLA 1. Esquema de la evaluación de los parámetros estudiados durante el estudio.

- Evaluación de la tolerancia a las 2, 4 y 6 semanas.
- Consumo de medicación de urgencia a las 2, 4 y 6 semanas.
- Cantidad de sucesos indeseados a las 2, 4 y 6 semanas.

#### Análisis estadístico

Todos los datos obtenidos se sometieron a un análisis estadístico descriptivo. Para los parámetros mayores se calcularon los coeficientes de Mann-Whitney y un intervalo de confianza del 95%. Para dictaminar clínicamente todos los valores de laboratorio, se establecieron además los gráficos de evolución.

Los cálculos se hicieron principalmente con la ayuda de los paquetes de programas estadísticos SPSS para Windows (versión 12.0.2) y Testimate de IDV, Gauting (versión 6.2.00).

Todos los datos se evaluaron en un análisis por protocolo y en un análisis "intent-to-treat".

#### Resultados

##### Pacientes y realización del estudio

La evaluación estadística se basa sobre los datos de 97 pacientes. Un 53,6% eran varones y un 46,4% mujeres. La edad media fue de 53 años. Las edades abarcaron desde 18,6 hasta 79,5 años. 66 pacientes terminaron el estudio; 31 pacientes no lo completaron, debido a los siguientes motivos:

- Cambio, durante la fase de estudio, en el cumplimiento de los criterios iniciales de inclusión: Allya® 27%, Voltaren® 50%).
- Deseo del paciente o bien revocación de la conformidad del paciente: Allya®, 18%; Vioxx®, 33%.

En relación a la dosis recomendada, los pacientes tratados con Allya® tomaron como media un 98,8% de la dosis durante las seis semanas que duró el estudio. Los pacientes tratados con Voltaren®, una media del 99,5% de la dosis recomendada y los pacientes tratados con Vioxx®, un 125,0% de la dosis recomendada.

En un total de 36 pacientes se observaron graves incumplimientos del protocolo que originaron la exclusión de los análisis (por ejemplo la toma de dosis de medicación inferiores al 70% o superiores al 130%).

Se definieron dos muestras de análisis al azar: La muestra al azar "intent-to-treat" (itt) para los análisis de la tolerancia abarcó a los 97 pacientes que, al

menos inicialmente, fueron tratados con la medicación de prueba. La muestra al azar "per protocolo" (pp) para el análisis de los parámetros de la eficacia abarcó a 61 pacientes que, al menos inicialmente, fueron tratados con la medicación de prueba y cumplieron más bien el protocolo.

#### Eficacia

En la muestra al azar, los valores medios en la escala de la NASS, a las 6 semanas, disminuyeron en un 15,5% bajo tratamiento con Allya®; un 18,9% bajo con Voltaren®, y en un 20,2% con Vioxx®.

En la muestra al azar itt, los valores medios de la escala NASS, a las 6 semanas, se redujeron un 20,7% (LOCF: 13,4%) bajo el tratamiento con Allya®; un 17,0% (LOCF: 17,0%) con Voltaren® y un 20,6% (LOCF: 17,7%) con Vioxx®.

Los valores medios característicos de ambas muestras al azar indican que la eficacia del tratamiento fue similar.

Sin embargo no es posible una interpretación final de los intervalos de confianza debido a que el número de muestras al azar fue insuficiente, lo que generó una gran dispersión de datos.

Al interpretar los resultados también debe tenerse en cuenta el consumo, como hemos señalado anteriormente, de dosis mayores en los integrantes de la muestra al azar de Vioxx®.

#### Efectos secundarios

Con el tratamiento con Allya® se observaron efectos adversos en un 59,4% de los pacientes, con Voltaren® en un 62,5% y con Vioxx® en un 51,5%.

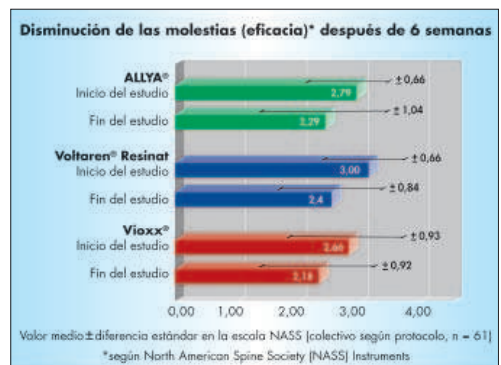


FIGURA 4. Disminución de las molestias tras seis semanas de tratamiento con Allya, Voltaren y Vioxx.



Considerando los efectos adversos relacionables con la medicación del estudio, bajo el tratamiento con Allya® se presentaron efectos indeseados en un 15,6% de los pacientes, con Voltaren® en un 56,25% y con Vioxx® en un 33,3% de los pacientes. En cuanto a los signos vitales (tensión sistólica, diastólica y pulso) a lo largo de todo el periodo de tratamiento no se observaron alteraciones relevantes en ninguno de los grupos de tratamiento.

Todos los pacientes tratados con Allya® valoraron la tolerancia, al final del estudio, como excelente (aproximadamente un 70%) o bien como buena (aproximadamente un 30%).

La tolerancia del tratamiento con Voltaren® fue valorado al final del estudio como excelente por un 40 % de los pacientes, como bueno por un 44 % y como deficiente por un 16%.

Al final del estudio, un 64% de los pacientes consideraron la tolerancia del tratamiento con Vioxx® como excelente, un 32% como bueno y un 5% (un paciente) como deficiente.



FIGURA 5. Porcentaje de efectos adversos relacionables con la medicación.

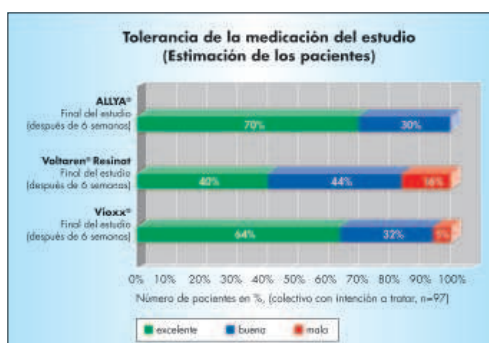


FIGURA 6. Grado de tolerancia de la medicación, según estimación de los pacientes.

### Discusión

El estudio clínico presente demuestra que el extracto de raíz de harpagofito estandarizado de los comprimidos de Allya® tiene una eficacia similar a la del Vioxx® y Voltaren® en el tratamiento de dolores de la espalda inespecíficos, pero mejor tolerancia.

Se puede concluir que los comprimidos de Allya® son una alternativa segura y eficaz en la terapia de los dolores de la espalda no específicos. En este estudio se corroboran los ensayos clínicos anteriores, en los que se demostró la eficacia de Allya® en enfermedades del aparato locomotor <sup>(10)</sup>. Además del tratamiento de las enfermedades reumáticas degenerativas, Allya®, podría jugar un papel importante en la terapia de las enfermedades reumáticas inflamatorias, teniendo la ventaja de su buena tolerancia.

### Direcciones de contacto

Arnd Lienert, Sebastian Rütten, Mirco Kuhn  
 Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie,  
 St. Anna-Hospital Herne, Deutschland,  
 Universität Witten/Herdecke,  
 Hospitalstr. 19, 44649 Herne, Deutschland.

Andrea Wartenberg-Demand

Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH,  
 Schiffenberger Weg 55, 35383 Giessen, Deutschland.

### Referencias bibliográficas

- Bolten WW, Zeidler H, Frölich JC. Schmerzen des Bewegungssystems und deren Behandlung in Deutschland. MMW-Fortschr Med Originalien II/2005.
- www.boneandjointdecade.org
- Büechli S, Wegener T. Harpagophyti radix (Teufelskrallenwurzel): Pharmakologische, toxikologische und Klinische Aspekte. Phytotherapie 2002 4: 28-33.
- Vanaclocha B, Cañigüeral S. Fitoterapia, Vademécum de Prescripción. Barcelona: Elsevier-Masson, 2003.
- ESCOP-Monographs on the medical uses of plant drugs Harpagophyti radix. Exeter: European Scientific Cooperative on Phytotherapy. 1996
- Fiebich BL, Zimmermann A, Ibig Y, McGregor GP. Harpagophytum procumbens inhibits synthesis of TNF-alpha by endotoxin-stimulated human monocytes at the transcriptional level. FACT 2003; 8 (4): 517.
- Gagnier J, Vantulder M, et al. Herbal medicine for low back pain. Cochrane Database Syst Rev 2006(2): CD004504.
- McGregor GP, Fiebich B, et al. (2005): Devil's Claw (Harpagophytum procumbens): An anti-inflammatory herb with therapeutic potential. Phytochemistry Reviews 4: 47-53.
- Olsen NJ, Stein CM. New Drugs for Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2004; 350: 2167-79.
- Rütten S, Schäfer I. Einsatz der afrikanischen Teufelskralle (ALLYA®) bei Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung. Acta Biologica 2000; Jahrgang XXXIX, Nr. 2.