



30
-AÑOS-

¡Septiembre es mes de celebrar!

En Vetoquinol cumplimos 30 años de presencia en México, siendo una empresa farmacéutica veterinaria con la misión de enriquecer la vida de las personas a través de la dedicación de la salud y bienestar animal.

Agradecemos profundamente a todos los que han confiado en nosotros y que han sido parte fundamental de nuestra historia.

  @VetoquinolMX

Propiedades analgésicas y antiinflamatorias del *Harpagophytum procumbens* (harpagofito) en el manejo de la osteoartritis canina y felina.

PALABRAS CLAVE > *Harpagophytum procumbens* > analgésico > antiinflamatorio > osteoartritis > cartílago

M en C. MVZ Angel Jiménez García de León
Gerente de producto y técnico en pequeñas especies
Vetoquinol de México
angel.jimenez@vetoquinol.com

Resumen

La Osteoartritis (OA) es un trastorno articular crónico sistémico en el cual su origen o etiología se puede clasificar como osteoartritis primarias o secundarias; esta se caracteriza por la degradación progresiva del cartílago articular junto con cambios en el hueso subcondral, membrana sinovial, menisco, tendones, ligamentos y músculos circundantes. Esta alteración es de carácter multifactorial que pueden ser divididos en factores no genéticos (edad, género, obesidad, estrés mecánico, estilo de vida, traumatismos) y genéticos (expresión genética alterada del cartílago y hueso subcondral). Estos pueden afectar cualquier articulación, sin embargo, afecta de manera significativa a aquellas se soportan más peso corporal y esto puede causar dolor y disminución en el funcionamiento.

La OA puede llegar a afectar a más del 20% de la población de perros mayores de un año, siendo la enfermedad osteoarticular más común. El sobrepeso se considera uno de los factores de riesgo más importantes para la osteoartritis canina; no solamente porque el peso excesivo provoca mayor presión en las articulaciones, sino porque también el tejido adiposo se considera metabólicamente activo y pro-inflamatorio. Existen otros factores de riesgo como la inestabilidad, laxitud o displacia de la articulación, traumatismos, estrés y tensiones excesivas, así como predisposición genética y la edad en algunas razas.

La obesidad es uno de los predictores más sólidos del desarrollo de la OA. El aumento de peso altera la carga articular y daña la articulación, pero las características inflamatorias y metabólicas de la obesidad también afectan la salud de las articulaciones. Por otro lado, el envejecimiento es un factor de riesgo clave para la OA y un área activa de investigación tiene como objetivo resolver los mecanismos que contribuyen a la OA asociada a la edad. Si bien todos los tejidos de la articulación cambian con la edad, la mayoría de los estudios que tienen como objetivo resolver el vínculo entre la OA y el envejecimiento se centran en el envejecimiento del cartílago y la senescencia de los condrocitos.

La OA se define como una inflamación y daño de las articulaciones y sus estructuras causando dolor y disfunción. Algunos cambios son reversibles en etapas tempranas del curso de la enfermedad; sin embargo, la inflamación crónica conduce a cambios irreversibles de los componentes de la articulación. El mecanismo de la OA es complejo y variable, donde un daño a la membrana sinovial o al cartílago inducen la activación de la respuesta inflamatoria en la cápsula articular y en el hueso subcondral.

La OA produce un daño en el cartílago y eventualmente en el hueso; el problema principal es el incremento en la degradación de la matriz extracelular del cartílago articular con la subsecuente liberación de mediadores de la inflamación y enzimas que producen una mayor degeneración e inflamación. Las citocinas pro-inflamatorias interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-6 juegan un papel clave en este proceso. En la última fase de la enfermedad, conforme se erosiona el cartílago, existe un mayor sustento de que el hueso subcondral también tiene un papel importante en la activación de las vías del dolor.

Particularmente la enzima COX-2, se produce de forma inducible en presencia de la inflamación; citocinas como TNF y la IL-1 estimulan la expresión de la COX-2 en una gran variedad de células, tales como las sinoviales, endoteliales, condrocitos, osteoblastos, monocitos y macrófagos. Los procesos artríticos en los perros y en los gatos son dolorosos y tienen un efecto negativo en la calidad de vida y su actividad diaria.

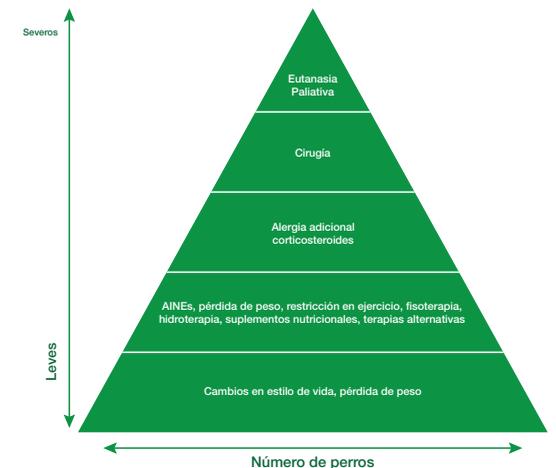


Figura 1. Abordaje terapéutico para pacientes con OA de acuerdo con el grado de severidad de la enfermedad.¹
* Beale B. Artritis en gatos y perros: Tratamiento. Banfield Journal. 2010

Manejo de la osteoartritis

La estrategia del tratamiento para el manejo de la OA, dependerá de la etapa en la cual se encuentre; en las etapas tempranas de la enfermedad, el tratamiento médico podrá requerirse solo ocasionalmente, pero conforme la enfermedad progresa podría ser necesario administrarlo de manera permanente (Figura 1).

Para mitigar el dolor, los fármacos más usados son los AINES; existe una variedad importante que se pueden utilizar en perros, sin embargo,

para gatos solo se puede utilizar un número limitado de ellos y con mucha precaución.

Existen varios factores para la elección de un AINE como terapéutico que tienen que ver tanto como la condición y edad del paciente, como las características del fármaco, teniendo en cuenta los efectos secundarios que pueda tener, sobre todo si existe alguna enfermedad renal, hepática o gastrointestinal concurrente.

Por su parte, el uso de nutraceuticos aportan un nivel de beneficios en el tratamiento de la OA, y como ejemplos conocidos se pueden emplear: sulfato de condroitina, sulfato de glucosamina, clorhidrato de glucosamina, ácidos grasos esenciales y azúcares antioxidantes (vitamina C, vitamina E).

“Para mitigar el dolor, los fármacos más usados son los AINES.”



Léalo en web



Para un correcto manejo de la osteoartritis es importante comenzar con una adecuada determinación de las causas primarias que la originan para así poder dar un tratamiento apropiado. La osteoartritis se caracteriza entonces, por cambios en los componentes estructurales del cartílago articular que involucran desde la pérdida de proteoglicanos de la matriz extracelular debido a un incremento en su destrucción; la ruptura y pérdida de colágeno y condrocitos ocurre conforme avanza la enfermedad lo que conlleva a cambios irreversibles. Una lesión crónica a los condrocitos puede resultar en un ciclo vicioso de inflamación que conduce a un daño al cartílago articular, a la membrana sinovial y al hueso subcondral desencadenando dolor en el paciente y reducción de la movilidad de la articulación. El manejo de la osteoartritis se debe considerar de manera integral, donde se corrijan los factores predisponentes, controlar los mediadores de la inflamación, mitigar el dolor y mantenimiento de la salud articular.

Propiedades antiinflamatorias del *Harpagophytum procumbens*

El Harpagofito (*Harpagophytum procumbens*) es una planta originaria del sur de África que pertenece a la familia Pedaliaceae; es una planta herbácea perenne, con una raíz principal que puede alcanzar hasta 1.5 m de longitud. La parte del harpagofito empleada son las raíces tuberizadas que contiene diferentes principios activos, destacando los heterósidos monoterpénicos, del grupo de los iridoides (harpagósido, harpágidos, procumbósido) y compuestos triterpénicos, derivados del fenilpropano, flavonoides, entre otros¹². Dentro de las propiedades terapéuticas del harpagofito, está aprobado por sus propiedades antiinflamatorias en situaciones de artritis tanto en medicina humana como veterinaria.

Laudahn *et al*, realizaron un estudio para valorar la eficacia y tolerabilidad de un extracto de harpagofito, en 130 pacientes que padecían dolor de espalda no radicular. Estos autores concluyen que el extracto de esta planta, a dosis de 480 mg por día, fue eficaz en el tratamiento crónico del dolor de espalda, además de observar excelente cumplimiento y tolerabilidad.

Por su parte, Chrubasik *et al*¹⁴, realizaron un estudio comparando un extracto de harpagofito con un inhibidor selectivo de la COX-2, en 44 pacientes con una dosis de 60 mg por día de harpagofito, y otros 44 con una dosis de 12.5 mg por día de rofecoxib. En este estudio se concluyó que la eficacia del harpagofito lo hace recomendable para tratar un dolor crónico no específico (Figura 2).

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de las propiedades antiinflamatorias del harpagofito ha sido demostrado en diversos estudios. El extracto del harpagofito inhibe la liberación de TNF α así como IL-6, IL-1 β y PGE2. Usando diferentes dosis, los parámetros de estas citocinas fueron inhibidos de manera dosis dependiente. Se alcanzaron los máximos efectos usando 500 mg/ml del extracto (Figura 3)

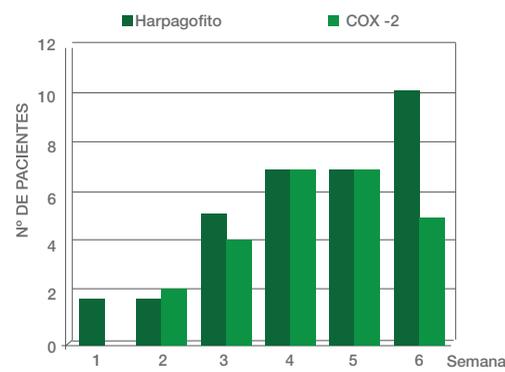


Figura 1. Número de pacientes sin dolor durante el tratamiento. *Chrubasik S, Model A, Black A, et al. A randomized double-blind pilot study comparing Dolotefin an Vioxx in the treatment of low back pain. *Rheumatology* 2003; 42:141-8

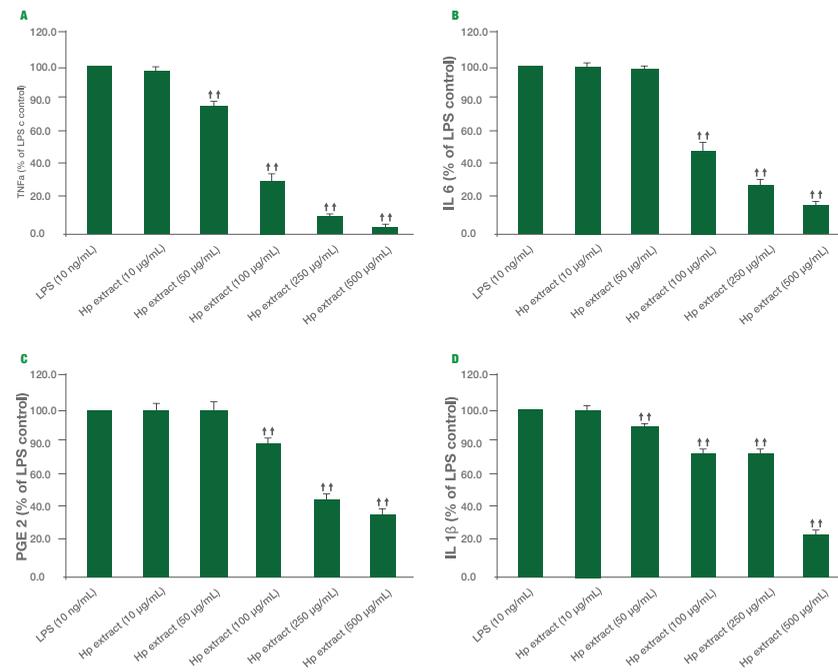


Figura 1. Extracto de Harpagophytum inhibe la liberación de TNF α (A), IL-1 β (B), IL-6 (C), PGE 2 inducida por LPS en monocitos. Las células fueron estimuladas con LPS (10 ng/ml) y un grupo control sin estimular. *p<0.05, **p<0.01³. Fiebich B, Muñoz E, Rose T, et al. Molecular targets of the antiinflammatory Harpagophytum procumbens (Devil's claw): Inhibition of TNF α and COX-2 gene expression by preventing activation of AP-1. *Phytother Res.* (2011)

Con UC-II® que ayuda a mejorar el metabolismo de las articulaciones mediante un proceso fisiológico llamado tolerancia inmunológica oral.

Un nuevo nivel de movilidad articular

Flexadin®
Advanced Original

Mejora la movilidad y alivia la sensación de dolor.

Una sola dosis para todos los tamaños y tallas de perros

Fácil administración, como darle un premio una vez al día.





En este mismo estudio, se evaluó el efecto antiinflamatorio del harpagofito a niveles transcripcionales, realizando una prueba de Western blot usando muestras de cDNA de TNF α e IL-6. Posterior a una incubación con el harpagofito, se detectó inhibición de los niveles de mRNA de TNF α a una dosis de 50 μ g/ml y una inhibición máxima a 500 μ g/ml. Los niveles de mRNA de IL-6 también decrecieron, pero en menor proporción que TNF α . Por otro lado, el efecto del harpagofito sobre la expresión de COX-2 se inhibió en presencia del harpagofito desde una concentración inicial de 25 μ g/ml y con un efecto máximo a una concentración de 50 μ g/ml. Estos resultados, sobre la inhibición de citocinas confirman lo demostrado en otros estudios realizados en monocitos humanos y en macrófagos de ratón¹⁶; mientras que la inhibición de la expresión de COX-2 coincide con otro reporte publicado donde se describe la inhibición por un extracto acuoso de harpagofito sobre la inducción de COX-2 y síntesis de PGE2 en células de fibroblasto de ratón estimuladas con LPS.

Conclusiones

Para un correcto manejo de la osteoartritis es importante comenzar con una correcta determinación de las causas primarias que la originan para así poder dar un tratamiento apropiado. La osteoartritis se caracteriza entonces, por cambios en los componentes estructurales del cartílago articular que involucran desde la pérdida de proteoglicanos de la matriz extracelular debido a un incremento en su destrucción; la ruptura y pérdida de colágeno y condrocitos ocurre conforme avanza la enfermedad lo que conlleva a cambios irreversibles. Una lesión crónica a los condrocitos puede resultar en un ciclo vicioso de inflamación que conduce a un daño al cartílago articular, a la membrana sinovial y al hueso subcondral desencadenando dolor en el paciente y reducción de la movilidad de la articulación. El manejo de la osteoartritis se debe considerar de manera integral, donde se corrijan los factores predisponentes, controlar los mediadores de la inflamación, mitigar el dolor y mantenimiento de la salud articular. El uso de antiinflamatorios no esteroidales (AINES) es recurrente, sin embargo, en algunas condiciones del paciente, no sean candidatos al uso de estos fármacos o el riesgo de reacciones secundarias sea considerable. Debido a esto, se han buscado otras opciones antiinflamatorias y analgésicas que reduzcan el riesgo durante su uso y que brinden la seguridad para pacientes con salud comprometida. Por un lado, los coxibs son una opción ya que estos principios activos son inhibidores selectivos de COX-2, teniendo un perfil de seguridad alto. Los nutraceuticos por su parte, también son auxiliares para controlar los mediadores de la inflamación y mantener la salud articular.

Los extractos de *Harpagophytum procumbens* (Harpagofito) han tomado relevancia para el manejo del dolor e inflamación articular, por la seguridad que brinda al momento de su administración, a su mecanismo de acción y por los efectos benéficos que tienen sobre los pacientes que padecen esta enfermedad. El control del dolor también incide directamente en la calidad de vida tanto del paciente como del propietario, sobre todo en aquellos casos donde el dolor se manifiesta de manera crónica. Los efectos del harpagofito han sido ampliamente estudiados en medicina humana y se han demostrado sus beneficios en medicina veterinaria, resultando una opción segura tanto para perros, como para gatos; considerando la limitante existente del uso de AINES en esta última especie ■

Referencias

1. Lark MW, Bayne EK, Flanagan J, et al. Aggrecan degradation in human cartilage: Evidence for both matrix metalloproteinase and aggrecanase activity in normal, osteoarthritic, and rheumatoid joints. *J Clin Invest.* 1997;100(1):93-106.
2. Chrusasik S, Model A, Black A, et al. A randomized double-blind pilot study comparing Doloteffin an Vioxx in the treatment of low back pain. *Rheumatology* 2003; 42:141-8
3. Fiebich B, Muñoz E, Rose T, et al. Molecular targets of the anti-inflammatory *Harpagophytum procumbens* (Devil's claw): Inhibition of TNF α and COX-2 gene expression by preventing activation of AP-1. *Phytother Res.* (2011)
4. Inaba K, Murata K, Naruto S, Matsuda H. 2010. Inhibitory effects of devil's claw (secondary root of *Harpagophytum procumbens*) extract and harpagoside on cytokine production in mouse macrophages. *J Nat Med* 64: 219–222.
5. Jang MH, Lim S, Han SM et al. 2003. *Harpagophytum procumbens* suppresses lipopolysaccharide-stimulated expressions of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in fibroblast cell line L929. *J Pharmacol Sci* 93: 367–371.
6. Scanzello, C., Plaas, A. and Crow, M. (2008) Innate immune system activation in osteoarthritis: is osteoarthritis a chronic wound? *Curr Opin Rheumatol* 20: 565–572.
7. Loeser RF, Shanker G, Carlson CS, et al. Reduction in the chondrocyte response to insulin-like growth factor 1 in aging and osteoarthritis: Studies in a nonhuman primate model of naturally occurring disease. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2110-2120.
8. Denoble, A., Huffman, K., Stabler, T., Kelly, S., Hershfield, M., McDaniel, G. et al. (2011) Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108: 2088–2093.
9. Sokolove, J., Lepus CM. (2013). Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Ther Adv Musculoskel Dis* 5(2) 77 - 94