

Últimos conocimientos en plantas medicinales para el tratamiento del Sobrepeso: El caso de *Hoodia*

María Emilia Carretero Accame

En el año 2008 publicamos una serie de artículos en esta revista dedicados a las plantas medicinales empleadas en la prevención y tratamiento del sobrepeso. Entre ellas se incluyó *Hoodia gordonii* (Masson) Seet ex Decne (= *Stapelia gordonii*, *Hoodia barklyi*, *H. burkei* o *H. longispina*), planta de aspecto similar a un cactus pues es espinosa y suculenta, que pertenece a la familia Apocynaceae (subfamilia Asclepodoideae) y que es empleada en sus lugares de origen del continente Africano como fuente de alimento y de agua. Esta especie es conocida con diferentes nombres vulgares como “Reina de Namibia” o “Sombrero de los bosquimanos”; los indígenas la reconocen como “*Xhoba*”.

Desde entonces se han presentado a la comunidad científica diversos trabajos en los que se analizan y confirman algunas de sus propiedades saludables. Sin embargo, su empleo generalizado en Europa está viéndose afectado por las políticas de restricción impuestas por los países productores (son plantas protegidas amparadas por las legislaciones de diferentes países), y por la pérdida de interés por parte de las multinacionales farmacéuticas occidentales debido, según algunos autores, a problemas en cuanto a eficacia y seguridad. Tanto la recolección como el cultivo y la exportación deben obtener el preceptivo permiso de la Convención sobre el Comercio Internacional de Especies Amenazadas de Fauna y Flora Silvestres (CITES *Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora*, <http://www.cites.org>).



Hoodia gordonii y otras plantas pertenecientes al mismo género botánico son originarias de regiones áridas de Sudáfrica, oeste de Namibia, Botswana, Zimbabwe y sudeste de Angola.

Aunque inicialmente el interés científico se centró en la especie *H. pilifera* (= *Trichocaulon piliferum*) por ser la más empleada como fuente de alimentación por las tribus indígenas, su escasa distribución y pequeño tamaño originó la búsqueda de una especie alternativa. El resultado de la elección fue *H. gordonii*, especie más ampliamente distribuida, de mayor porte y de cultivo más fácil y rentable, aunque el sabor sea algo más amargo y

persistente.

H. gordonii posee tallos carnosos de color gris-verdoso a pardo-verdoso rodeados de filas de pequeñas espinas muy semejantes a los cactus. Aunque en el inicio de su desarrollo solo emerge un único tallo, cuando la planta madura, de la misma base pueden desarrollarse hasta 50 vástagos distintos. Puede alcanzar el metro de altura. Las flores se disponen en la parte superior de los tallos, son de gran tamaño, en ocasiones muy numerosas, de color pardo claro o a veces rojo-púrpura y despiden un olor fuerte, desagradable, parecido al de carne en descomposición, estrategia que utiliza la planta para conseguir la atracción de insectos para la polinización. La floración ocurre durante los meses de agosto y septiembre. Los frutos son cápsulas en forma de cuernos de

antílope y en su interior se encuentran numerosas semillas planas de color pardo claro con pelos sedosos en un extremo.

Además de las especies *H. gordonii* y *H. pilifera*, otras especies pertenecientes a este género, con 13 especies descritas (*H. currorii*, *H. parviflora*, *H. rushii*, etc.), se encuentran distribuidas por el continente africano, algunas contienen principios activos similares.

Los estudios científicos sobre esta planta y otras muchas de similar origen geográfico, comenzaron a principios de los años 60 del siglo pasado promovidos por el *Council of Scientific and Industrial Research* –CSIR- sudafricano a través de su Instituto Nacional de Investigación Alimentaria. Aunque los efectos supresores del apetito y la disminución de la ganancia ponderal de *H. gordonii* se pusieron de manifiesto en 1963, hasta la década de los 80s no se dispuso de los recursos suficientes para la continuación el proyecto, identificándose a partir de entonces los principios activos responsables de la actividad, heterósidos esteroídicos.

En base a esos descubrimientos, a partir de 1998, se inicia un programa de desarrollo de productos de *H. gordonii* para el control del peso que incluye importantes mejoras para su producción agrícola y para la obtención industrial de extractos, con objeto de no solo obtener cantidad suficiente y de calidad para los ensayos preclínicos y clínicos, sino también para llevar a cabo un sistema sostenible de producción y favorecer su conservación. Todo lo anterior, controlado por las autoridades administrativas de Bostwana, Namibia y Sudáfrica (Fig. 1).

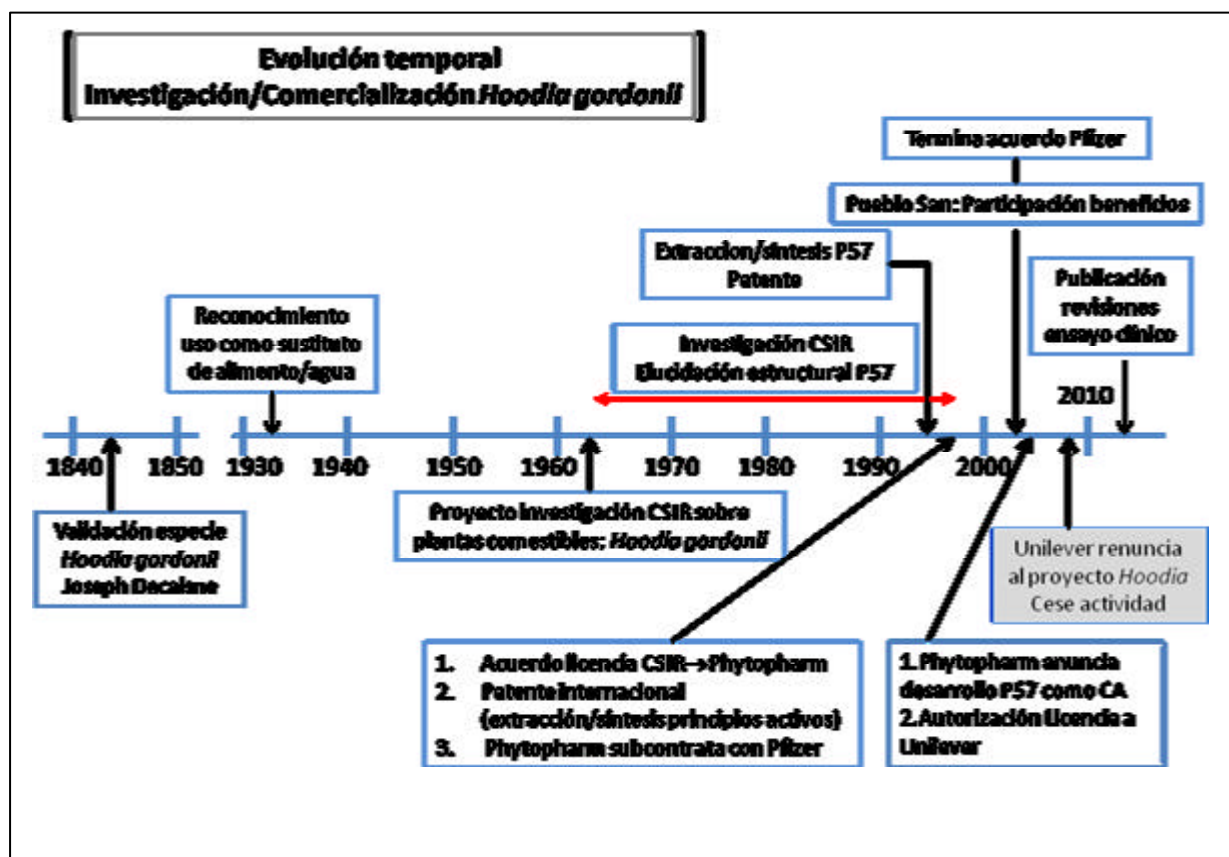


Figura 1.- Evolución temporal del conocimiento, investigación y desarrollo de *Hoodia gordonii*, sus extractos y principios activos aislados. Modificado de Vermaak y cols. 2011. CA (complemento alimenticio); CSIR (*Council of Scientific and Industrial Research*, Sudáfrica)

En la actualidad lo que se debe emplear es un extracto metanólico obtenido a partir de la parte aérea desecada de esta especie vegetal, perfectamente identificada, y posterior

purificación con heptano y heptano/metil etil cetona. Sin embargo, no todos los productos comercializados en Europa y EEUU responden a este criterio, tanto en cuanto a la identificación de la planta medicinal como al procedimiento de extracción/purificación.

En este extracto mas de un 70% corresponde a heterósidos esteroídicos con una genina hidroxipregnánica común: 12 β -*O*-tigloil-3 β ,12 β ,14 β trihidroxi-pregn-5-en-20-ona, conocida como HoodigogeninaA. El heterósido mas abundante (10%), denominado en la mayoría de estudios como P57AS3 (= P57) o *H.g.*-12 (patentado WO 98/46243), y al que consideran responsable de la mayoría de las actividades farmacológicas, posee sobre el hidroxilo del C-3 una cadena trisacarídica (cimarosa-cimarosa-tevetosa) (Fig. 2). El resto de los componentes se diferencian entre sí por la longitud y naturaleza química de esa cadena de azúcares y por la estructura de la genina (hoodigenina, calogenina, hoodistanal, etc.). Además se han identificado heterósidos pregnánicos (hoodigósidos L-Z; hoodistanalósidos A-B) y heterósidos esteroídicos (gordonósidos A-I).

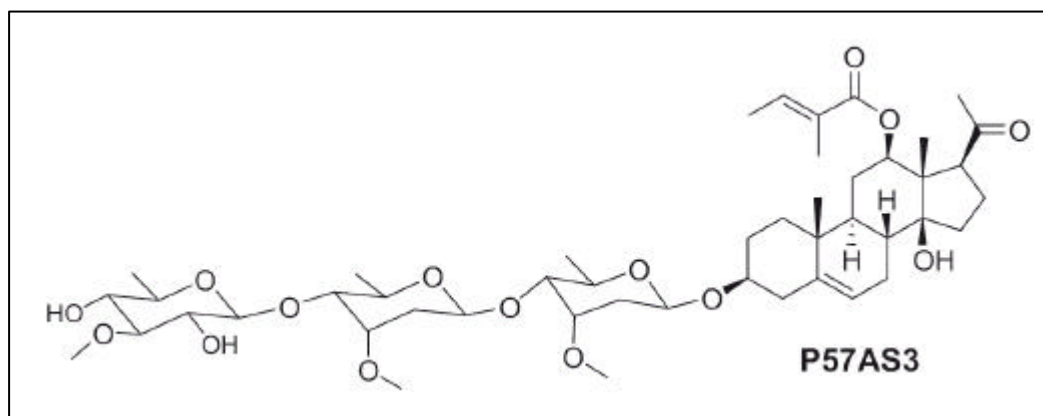


Fig. 2. Estructura química de P57AS3

Las especies de *Hoodia* (*H. flava*, *H. gordonii* y *H. pilifera*) se han empleado tradicionalmente por algunas tribus de bosquimanos (los *San*, *Khoi-san*) para saciar el hambre y calmar la sed durante sus prolongadas jornadas de caza y en periodos de carencia de alimentos como recurso alimentario y reserva de agua. Los tallos frescos se pelan para retirar las espinas y se mastican reteniendo el contenido en la cavidad bucal antes de ser tragados.

Hoodia currori se ha empleado para el tratamiento de diferentes afecciones digestivas como dolores abdominales e indigestiones; hipertensión arterial y diabetes. *H. officinalis* subsp. *officinalis*, para tratar la tuberculosis.

Estudios realizados en diferentes animales de experimentación (ratón, rata, pollo, conejo) normales y obesos, parecen confirmar su eficacia para suprimir el apetito y como consecuencia reducir el peso corporal de forma dosis-dependiente. En los primeros estudios realizados se apreció que el efecto era superior en animales obesos frente a lo que ocurría en animales normales. En ratones se consiguió normalizar el peso tras 2 a 3 semanas de tratamiento, apreciándose una disminución del tejido graso.

El heterósido *H.g.*-12 ha demostrado ejercer un efecto supresor del apetito en ratas hembra, cuando es administrado por vía oral mediante sonda nasogástrica, a diferentes dosis (6,25 a 50 mg/kg) durante 3 días consecutivos. Igualmente, en un modelo de ratas obesas (Zucker) se comprobó el efecto anorexígeno y antidiabético mantenido durante un tratamiento de 8 semanas. También otros ensayos han demostrado que la pérdida de apetito y disminución del peso corporal son independientes de la dieta, manteniéndose incluso en animales sobrealimentados.

Entre los mecanismos de acción propuestos figura el efecto modulador que podrían ejercer los heterósidos sobre la producción de ATP y su acumulación en las neuronas hipotalámicas encargadas de la regulación del apetito. Este mecanismo se ha verificado mediante la administración intracerebroventricular del heterósido mayoritario en animales y el tratamiento de neuronas hipotalámicas fetales *in vitro* con este mismo compuesto. En el primer caso se observó una reducción (40-60%), dosis-dependiente, en la ingesta de alimentos en los animales tratados y en el segundo, un incremento significativo (50-150%) en la acumulación de ATP en las neuronas en cultivo.

Pero la actividad de estos principios activos no debe circunscribirse al SNC, sobre todo teniendo en cuenta su baja biodisponibilidad para traspasar la BHE. Otros sistemas periféricos reguladores del apetito podrían estar implicados. Por ejemplo, la activación de la función vagal o el efecto anorexígeno de la colecistocinina sobre las terminaciones vagales de la pared intestinal.

Se ha comprobado que el heterósido P57 (= *H.g.*-12) promueve la secreción de CCK *ex vivo* en intestino de rata e *in vitro* en células enteroendocrinas humanas. También se ha comprobado que este heterósido es capaz de activar selectivamente receptores del sabor amargo (TAS2R7 y TAS2R14) en las paredes intestinales.

Estudios *in vitro* descartan actividad citotóxica y antioxidante de los hoodigósidos A-K y del P57.

Aunque el heterósido P57 parece tener actividad gastroprotectora, de potencia similar a cimetidina, e inhibidora de la secreción y motilidad gástrica, los estudios farmacocinéticos parecen indicar su rápida y total degradación por parte del fluido gástrico por lo que son necesarios mas estudios que avalen esa actividad.

Son pocos los estudios clínicos realizados sobre los efectos de esta especie en el tratamiento del sobrepeso. Las empresas farmacéuticas que se interesaron por el producto llevaron a cabo algunos estudios preliminares en individuos obesos observando una reducción del apetito y pérdida de peso corporal de diferente magnitud. Sin embargo la publicación científica de los resultados no es accesible en la actualidad.

El pasado año, Blom y cols. (2011) publicaron un estudio, aleatorizado y controlado frente a placebo en el que se empleó un extracto purificado de esta planta. Se administraron 1.110 mg de extracto o placebo, dos veces al día, una hora antes del desayuno y una hora antes de la cena, a un grupo de mujeres con sobrepeso, durante 15 días. No se apreciaron reducciones significativas del apetito y del peso corporal en comparación al placebo y por el contrario, el tratamiento con el extracto fue peor tolerado que el placebo pues se detectó una mayor incidencia de efectos adversos (nauseas, vómitos, incremento de la presión arterial, del ritmo cardíaco y de los niveles de bilirrubina y fosfatasa alcalina).

Modelo exp.	<i>Hoodia gordonii</i> /P57 Forma administración	Efecto	Referencias
Ratas	Homogenado acuoso. Exto. Semipurificado (oral)	Reducción: apetito/peso corporal/grasa gonadal Reduce glucosa plasmática	Tulp y Harbi, 2001, 2002
Ratas	P57 (sonda nasogástrica)	Reducción: apetito/peso corporal	Van Heerden y col., 2002; 2007
Ratas	P57 (inyección i.c.v.)	Reducción apetito	McLean y Luo, 2004
Ratón grávido	Exto. <i>Hoodia</i>	Reducción: apetito/ganancia ponderal	Dent y col., 2012a
Pollos	<i>H. gordonii</i> (con alimentos)	Reducción depósitos grasos	Mohlapo y col., 2009
Conejo grávido	Exto. <i>Hoodia</i>	Reducción: apetito/ganancia ponderal	Dent y col., 2012b
Varones obesos (20)	Exto. <i>Hoodia</i> (oral)	Reducción: apetito/peso corporal/glucemia/triglicéridos	En: Vermaak y col., 2011
Obesos: 2 hombres/6 mujeres	Capsulas® <i>Hoodia gordonii</i> pulverizada (oral)	Reducción: apetito/peso corporal	En: Vermaak y col., 2011
Sobrepeso (7)	Capsulas® <i>Hoodia gordonii</i> pulverizada (oral)	Reducción en peso corporal e ingesta calórica	En: Vermaak y col., 2011
Mujeres Sobrepeso (25/24)	Exto. Purificado (<i>HgPE</i>) (oral)	No eficaz. Efectos adversos	Blom y col., 2011

Tabla 1.- Ensayos farmacológicos y clínicos *in vivo* realizados con *Hoodia gordonii*. (Modificado de Vermaak y col., 2011).

Aunque los problemas de abastecimiento de la planta y de la propiedad intelectual de sus efectos por parte de las tribus Khoi-San son una realidad indiscutible, ¿podrían ser estos resultados negativos en cuanto a eficacia y seguridad, una de las causas de la pérdida de interés por parte de los laboratorios farmacéuticos y de la retirada de las publicaciones de los primeros ensayos clínicos realizados?, ¿influirá en la eficacia la diferente forma de utilización: masticada como planta fresca o en forma de droga seca pulverizada, extracto purificado o producto puro?

A diferencia de lo detectado en este estudio clínico, en animales, la droga, sus extractos y principios activos aislados son bien tolerados, no apreciándose efectos adversos de consideración.

Sobre el desarrollo embrionario y fetal, los ensayos realizados en conejo y ratón indican que el extracto purificado de *Hoodia gordonii* no parece afectar al desarrollo fetal directamente, si bien el deterioro físico provocado en las madres como consecuencia de

la inhibición del apetito y falta de alimento, origina un efecto negativo en la evolución de las crías (desarrollo general y osificación). En ratón se ha establecido un NOAEL (*no observed adverse effect level*) de 5 mg/kg/día. La valoración de la genotoxicidad también ha resultado negativa.

Es necesario advertir que en el caso de *Hoodia gordonii* no todos los preparados que existen en el mercado, especialmente los comercializados a través de Internet, ofrecen garantía de calidad, seguridad y eficacia, probablemente debido al desequilibrio que existe entre la todavía escasa producción de la droga y la demanda en Europa y Estados Unidos. Se ha detectado la utilización de otras especies de *Hoodia* e incluso de otras especies de composición química muy diferente como *Opuntia ficus-indica*. Por supuesto, en muchos de los preparados analizados no se consiguió detectar el principio activo P57.



Se han realizado estudios preliminares *in vitro* e *in vivo* en animales de experimentación, sobre las propiedades farmacocinéticas de los extractos de *Hoodia gordonii* y de algunos de sus componentes.

Tras la administración de una dosis única del extracto metanólico purificado (equivalente a 25 mg/kg del heterósido P57) a ratones hembra por vía oral mediante sonda nasogástrica o por vía intravenosa, se ha comprobado que el

heterósido presenta una biodisponibilidad moderada, eliminándose con rapidez. Por el contrario la genina (hoodigonenina A) resulta ser más estable en modelos experimentales de fluido gástrico e intestinal. Los resultados parecen indicar que tras la hidrólisis del heterósido, esta genina podría ser transportada por difusión pasiva uniéndose a proteínas plasmáticas, siendo metabolizada en el hígado. Esta unión a proteínas y su metabolización hepática podrían ser factores limitantes para su acceso al SNC aunque la genina sea capaz de atravesar la barrera hematoencefálica.

En cuanto a la absorción a través de mucosa gástrica e intestinal, se ha comprobado que la absorción del heterósido *H.g.12* es menor cuando se administra puro que cuando se administra incluido dentro del extracto, probablemente debido a la presencia en él de alguno/s inhibidores de las bombas de eflujo que controlan el proceso de absorción.

También se ha comprobado que tanto la genina como el heterósido inhiben de forma moderada el isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, aspecto que habría de tenerse en cuenta para establecer posibles interacciones con otros medicamentos.

Como conclusión se puede afirmar que el efecto anorexígeno de *Hoodia gordonii* es evidente, a pesar de encontrarse publicados trabajos contradictorios, si bien es preciso continuar con los ensayos sobre su composición química, para intentar confirmar la naturaleza química de los principios activos, así como con ensayos farmacológicos y clínicos bien planteados y controlados, y estudios farmacocinéticos de diversos preparados, que incluyan tanto extractos como compuestos aislados, que permitan conocer la mejor forma de administración y la posología más adecuada para poder utilizar esta especie con garantías de seguridad y eficacia. Por otra parte, es evidente la necesidad de adquirir productos de calidad, dentro de los canales sanitarios.

Bibliografía

- ? **Blom WA, Abrahamse SL, Bradford R et al.** Effects of 15-d repeated consumption of *Hoodia gordonii* purified extract on safety, *ad libitum* energy intake, and body weight in healthy, overweight women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011, **94**(5): 1171-81.
- ? **Dent MP, Wolterbeek AP, Russell PJ, Bradford R.** Safety profile of *Hoodia gordonii* extract: Mouse prenatal developmental toxicity study. *Food Chem Toxicol* 2012a, **50** Suppl 1: S20-5.
- ? **Dent MP, Wolterbeek AP, Russell PJ, Bradford R.** Safety profile of *Hoodia gordonii* extract: Rabbit prenatal developmental toxicity study. *Food Chem Toxicol* 2012b, **50** Suppl 1: S26-33.
- ? **Knight TL, Swindells CM, Craddock AM et al.** Cultivation practices and manufacturing processes to produce *Hoodia gordonii* extract for weight management products. *Food Chem Toxicol* 2012, **50** Suppl 1: S1-5.
- ? **Le Nevé B, Foltz M, Daniel H, Gouka R** The steroid glycoside *H.g.*-12 from *Hoodia gordonii* activates the human bitter receptor TAS2R14 and induces CCK release from HuTu-80 cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010, **299**(6): G1368-75.
- ? **MacLean D, Luo L-G.** Increased ATP content/production in the hypothalamus may be a signal for energy-sensing of satiety: studies of the anorectic mechanism of a plant steroidal glycoside. *Brain Res* 2004, **1020**(1-2): 1-11.
- ? **Madgula VL, Avula B, Pawar RS et al.** Characterization of *in vitro* pharmacokinetic properties of hoodigogenin A from *Hoodia gordonii*. *Planta Med* 2010, **76**(1): 62-9.
- ? **Madgula VL, Ashfaq MK, Wang YH et al.** Bioavailability, pharmacokinetics, and tissue distribution of the oxypregnane steroidal glycoside P57AS3 (P57) from *Hoodia gordonii* in mouse model. *Planta Med* 2010, **76**(14):1582-6.
- ? **Russell PJ, Swindells C.** Chemical characterisation of *Hoodia gordonii* extract. *Food Chem Toxicol* 2012, **50** Suppl 1: S6-S13.
- ? **Scott AD, Orsi A, Ward C, Bradford R.** Genotoxicity testing of a *Hoodia gordonii* extract. *Food Chem Toxicol* 2012, **50** Suppl 1: S34-40.
- ? **van Heerden FR.** *Hoodia gordonii*: a natural appetite suppressant. *J Ethnopharmacol* 2008, **119**(3): 434-7.
- ? **Vermaak I, Viljoen AM, Chen W, Hamman JH.** *In vitro* transport of the steroidal glycoside P57 from *Hoodia gordonii* across excised porcine intestinal and buccal tissue. *Phytomedicine* 2011, **18**(8-9): 783-7.
- ? **Vermaak I, Hamman JH, Viljoen AM.** *Hoodia gordonii*: an up-to-date review of a commercially important anti-obesity plant. *Planta Med* 2011, **77**(11): 1149-60.
- ? **WHO.** Protecting traditional knowledge: the San and hoodia. *Bull Health World Organ* 2006, **84**(5): 345.