

# CALAGUALINA

## Su ensayo en el tratamiento de la Psoriasis\*

*Hernán Corrales P. - Héctor Lainez N. - Jorge Pacheco*

La psoriasis, es una enfermedad crónica de la piel, a veces muy severa y que suele producir una reacción emocional muy intensa en el paciente.

Múltiples tratamientos se han empleado, algunos con efectos secundarios tan importantes que limitan su aplicación.

Gubner (1) observó por primera vez en 1951 la acción de los antimetabólitos. en la psoriasis, empleando aminopterín sódico.

Van Scott y Ekel (2) demostraron elevación del número de las mitosis en la epidermis de psoriáticos con aumento de 4 veces el volumen normal de la epidermis y 3 veces el de las papilas dérmicas. Es por tanto razonable esperar respuesta favorable de la psoriasis a drogas que supriman la hiperplasia epidérmica.

Edmundson y Guy (3) informaron en 1958 el efecto beneficioso del Methotrexate en 17 casos de Psoriasis. Posteriormente se han producido múltiples informes sobre el efecto beneficioso de los antagonicos del ácido fólico en psoriasis (4-12) siendo el methotrexate comúnmente empleando en la actualidad en el tratamiento de casos severos.

Pero, por otra parte, ocurren algunas veces efectos indeseables con dosis cercanas o ligeramente superiores a la terapéutica. Van Scott y Col. (9) informaron leucopenia, trombocitopenia, úlceras bucales, eritema y función hepática anormal en pacientes tratados con Methotrexate. Similares efectos informaron Black y Col. (13) y además un caso fatal que mostró embolismo pulmonar y necrosis hepática. Otro caso fatal informaron Shrank y Blendis (14) con Methotrexate y la autopsia reveló necrosis tubular de riñones y Klebsiella pneumonia. O'Rourke y Eckert (15) y Col. y Bull (16) han informado cirrosis hepática.

Muller y Col. (17) informaron dos casos con cirrosis post necrótica y 5 casos más con hepatotoxicidad revelada por biopsia. Epstein y Craft (18) informaron también un caso fatal de cirrosis hepática y Dubin y Ugel (10) recientemente han informado una cuidadosa evaluación de la afección hepática asociada al tratamiento con Methotrexate.

Aunque el porcentaje de pacientes que presentan tales complicaciones es bajo, la severidad de los mismos ha planteado una reevaluación de su uso y la búsqueda de fármacos menos tóxicos.

Un nuevo antimetabolito, la Hidroxiurea ha sido ensayada por Yarbro (20) en 1965 y posteriormente Yarbro y Leavell (21) informaron magníficos resultados. La Hidroxiurea es un ácido hidroxámico y los estudios realizados sugieren que inhibe la síntesis de ADN por varios mecanismos, por lo menos uno de los cuales es la inhibición de la reducción de ribonucleótido desoxiribunocleótido.

---

\* Sección de Dermatología, Departamento de Medicina. Escuela de Medicina  
Universidad Nacional de Honduras.

Leavel y Yarbro (22) trataron diez casos de psoriasis severa y nueva, mostraron respuesta clínica e histológica favorable. Probablemente es menos tóxica que el Methotrexate, siendo necesario un estudio comparativo doble ciego para determinar la eficacia y la toxicidad relativa de ambas drogas. Igual que el Methotrexate debe ser usada solamente en casos refractarios y con observación cuidadosa del recuento de glóbulos blancos y de otros parámetros.

Nosotros tratamos pacientes de psoriasis con calagualina pensando en la posibilidad de que ofrezca ventajas en términos de toxicidad.

### CALAGUALINA, QUÍMICA Y EFECTOS METABOLICOS

Droga aislada por **Horvath**, Alvarado y Cols, en el Departamento de Fisiología de la Escuela de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

De la fracción hidrofílica de los rizomas desmenuzados y desecados de la Calaguala (*Polypodium leucotomos*) se aisló en forma cristalina un heterósido, formado por las azúcares glucosa y fructosa y un aglicón triterpénico.

En el respirómetro de Warburg esta sustancia inhibe la incorporación del aminoácido valina en proteínas y del precursor ácido orótico en las nucleoproteínas, en cortes de tumores malignos humanos. Estos resultados apuntan a una acción citostática en los cortes estudiados.

Estudios con cortes tumorales en presencia de dicha sustancia y utilizando glucosa marcada uniformemente, revelaron que existe también una disminución del transporte de este azúcar a través de la membrana. Mientras, controles de cortes de hígado de rata., no mostraron este efecto bloqueador; antes bien, hubo un aumento del transporte.

Al inyectar Calagualina en ratas por vía intraperitoneal simultáneamente con el aminoácido valina marcada, se estudió la incorporación del mismo en las proteínas de diversos tejidos. Se encontró que esta sustancia en concentración de 0.3 mg /gramo de peso corporal, aumentó la incorporación de la valina en las proteínas del hígado, bazo, riñón, músculo y cerebro. Por lo tanto su acción en el animal normal es más bien anabólica.

La ingestión prolongada de la Calagualina en ratas y ratones no produjo inhibición de la fertilidad y no se notaron alteraciones teratológicas en los fetos.

### MATERIAL Y MÉTODO

Treinta y seis pacientes, veinte hembras y once varones de seis a setenta y tres años de edad con psoriasis severa de un mes a veinticuatro años de duración fueron incluidos en este estudio, de los cuales treinta y uno completaron todo el protocolo, habiendo sido sometidos a un estudio en el que la mitad de ellos tomó un placebo por cuatro semanas y Calagualina por cuatro semanas en secuencia alternante. En ningún momento el paciente ni el médico estuvieron enterados de cual tableta específicamente estaba siendo ingerida.

La dosis fue de 20 tabletas estandarizadas al día (cada tableta corresponde a 0.5 ml de una solución de hidróxido de sodio 0.1 N).

Los pacientes fueron evaluados una vez por semana y se les pidió un juicio sobre el resultado del tratamiento según se notaron mejor, peor o igual y nosotros **juzgamos** objetivamente sobre tal resultado (cambio en la coloración, descama-

ción, grosor y tamaño de las lesiones). Los grados del cambio fueron clasificados en ninguno, ligero, mediano, bueno, excelente. En todos, los pacientes se tomó una biopsia al inicio del tratamiento y en siete se tomó también al final del tratamiento con cada droga. Se tomaron fotografías de las mismas lesiones antes y después del tratamiento y se hicieron determinaciones de biometría hemática, de química sanguínea y de pruebas de funcionamiento hepático.

En los pacientes en quienes se observó beneficio al final del estudio, se continuó administrando Calagualina por diversos periodos de tiempo hasta alcanzar el máximo efecto terapéutico; entonces se discontinuó el tratamiento y se continuó la observación para determinar la duración de la remisión sin tratamiento.

Otros pacientes fueron tratados por el método simple ciego.

## RESULTADOS

La tabla 1 muestra los datos clínicos y patológicos de los casos individualmente así como los tratamientos previos.

La tabla 2 muestra los resultados de la evaluación realizada por el propio paciente, la realizada por el dermatólogo y los cambios en la biopsia producidos por el tratamiento con el fármaco. Muestra también la duración del tratamiento subsecuente con Calagualina y la duración de la respuestas después de la discontinuación del tratamiento. Cambio ligero experimentaron tres, mediano tres y veintidós mostraron resultado bueno o excelente. Tres pacientes no experimentaron ningún cambio. En siete de los pacientes que experimentaron cambio éste se comprobó con biopsia.

Con el placebo veintitrés de los treinta y uno no mostraron ningún cambio o revelaron progreso de la enfermedad observado por el paciente y el dermatólogo.

Al término de las ocho semanas, veinte y ocho de los pacientes que recibieron Calagualina mostraron algún grado de mejoría y el grado más alto de esta mejoría se percibió en términos generales, a las nueve semanas de tratamiento.

Aún es temprano para evaluar el efecto de la droga a largo plazo, pero podemos decir que los once pacientes que se "limpiaron" completamente, permanecieron "limpios" por periodos de tiempo que se consignan en la tabla 2. Los pacientes que mejoraron pero que no obtuvieron remisión total de la dermatosis, mostraron a su vez, progreso de la enfermedad en el tiempo que se consigna también en dicha tabla.

No se observaron manifestaciones tóxicas concernientes al aparato gastrointestinal, hígado y riñones.

Las determinaciones hematológicas fueron normales.

Las figuras 1 a 3 muestran fotografías representativas de lesiones antes y después del tratamiento. Se observa disminución de la hiperqueratosis, de la paraqueratosis, de las mitosis, del grosor de la epidermis y de la elongación de las prolongaciones epidérmicas.

### COMENTARIOS

La investigación sugiere que la Calagualina es un agente útil para el tratamiento de la psoriasis. Aparentemente actúa como inhibidor de la proliferación epitelial. El Methotrexate, ampliamente usado, tiene toxicidad muy conocida, lo que ha obligado a continuar la búsqueda de un agente que a la vez que sea efectivo, no sea tóxico. La Hydroxiurea es también eficaz y relativamente menos tóxica que el Methotrexate.

En la búsqueda de un tratamiento simple, para la psoriasis, que sea efectivo y no tóxico, la Calagualina ofrece una buena opción.

### RESUMEN

En un estudio doble ciego, veinte y ocho de treinta y un casos de psoriasis severa, revelaron respuesta clínica e histológica a la Calagualina. De éstos veintiocho pacientes, veintidós mostraron respuesta buena o excelente, tres, mediana y otros tres sólo mejoraron ligeramente. Con placebo veintitrés pacientes no experimentaron ningún cambio.

TABLA I

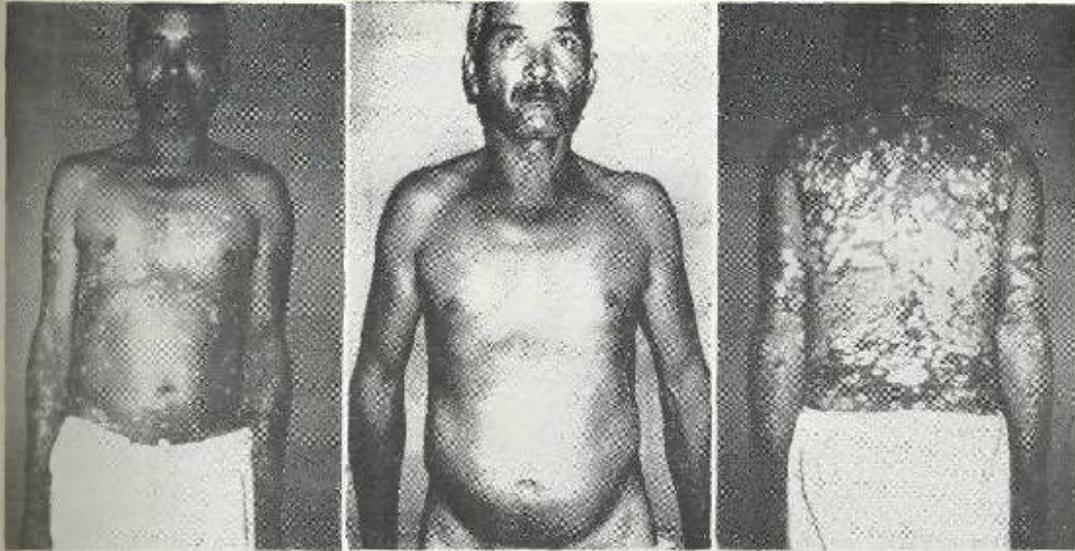
DATOS CLINICOS DE 31 PACIENTES

Pte.	Edad años	Sexo	Duración años	Areas interesadas	Tratamientos previos
1	41	M	1	Cráneo, MsSs, tronco, piernas, genitales	No
2	6	F	1 mes	Cara, MsSs, tronco, MsIs	No
3	36	F	7	Manos, pies	Alquitrán, esteroides tópicos
4	44	M	16	Manos, codos, antebrazos, piernas	Metotrexate
5	15	M	10	Tronco, MsSs, muslos, rodillas	Alquitrán
6	37	F	10	Torax Ant. lumbosacro, muslos, codos, rodillas, piernas	DDS
7	37	F	3	Cráneo, torax, abdomen, MsSs MsIs	No
8	42	F	24	Cráneo, codos, manos, genitales, costolubar	No
9	21	F	1	Antebrazos, piernas, plantas	Esteroides tópicos
10	51	F	6	Cráneo, orejas, torax, abdomen, perineo	Metotrexate
11	3	M	1/4	Cráneo, cara, tronco	Pomadas diversas
12	14	F	1/4	Codos; pies, rodillas	No
13	26	F	2	Generalizado	DDS esteroides locales
14	48	F	5	Torax, abdomen, piernas, antebrazos	Pomadas diversas
15	32	F	2	Tronco, cuello, MsSs, MsIs	No
16	27	M	6	Codos, muslos, piernas, glande	Metotrexate
17	19	F	1 1/2	Cráneo, cara, miembros superiores, piernas	DDS
18	19	F	1 1/2	Antebrazo Izq. mano derecha pierna, pic, cráneo	No
19	27	M	1/2	Universal	DDS, queratolíticos
20	58	F	10	Codos, rodillas, pierna Izq. torax Ant. abdomen, manos	DDS
21	73	F	1/4	Abdomen, glúteos, muslos	Azufre (pomada)
22	65	M	22	Torax, torso, abdomen, glúteos manos, piernas, cráneo	Acido salicílico, alquitrán, Resorcina, Metotrexate
23	14	F	4 1/2	Universal	No
24	34	M	1 1/2	Antebrazos, piernas	Alquitrán, esteroides locales
25	19	M	5	Cráneo, tronco, codos, rodillas	Queratolíticos
26	46	F	1	Antebrazos, codos, piernas, rodillas, muslos, caderas	DDS
27	64	M	4	Retroauricular ambos miembros	Metotrexate
28	20	F	1	Frente, cráneo	Pomadas diversas
29	43	F	5	Cráneo, párpados, codos, rodillas, manos	Esteroides local
30	39	M	1	Cráneo, frente, torax Ant. y Post. lumbosacro, MsIs	No
31	28	F	3	Rodillas, piernas, muslos, codos	No

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON CALAGUALINA

	<i>Respuesta subje- tiva a Calagualina</i>	<i>Respuesta subje- tiva al placebo</i>	<i>Respuesta subje- tiva a Calagualina</i>	<i>Respuesta obje- tiva al placebo</i>	<i>Duración del tratamiento sub- secuente (semanas)</i>	<i>Duración de respuesta des- pués de des- continuado (semanas)</i>
1	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna		20
2	Excelente	Ninguna	Excelente	Ninguna	Mejoría	4
3	Buena	Ligera	Buena	Ligera	Mejoría	10
4	Mediana	Ninguna	Ninguna	Ninguna		10
5	Mediana	Ninguna	Mediana	Ninguna		10
6	Excelente	Mediana	Excelente	Mediana	Mejoría	12
7	Excelent	Ninguna	Excelente	Ninguna		6
8	Buena	Ninguna	Buena	Ninguna		10
9	Buena	Ligera	Buena	Ligera		8
10	Ligera	Ninguna	Ligera	Ligera	Mejoría	8
11	Excelente	Ninguna	Excelente	Ninguna		8
12	Excelente	Ligera	Excelente	Ligera		6
13	Mediana	Ninguna	Mediana	Ninguna	Mejoría	10
14	Buena	Ligera	Buena	Ninguna		5
15	Excelente	Ligera	Excelente	Ninguna		4
16	Mediana	Ligera	Mediana	Ninguna		12
17	Excelente	Ninguna	Excelente	Ninguna		10
18	Excelente	Ninguna	Excelente	Ligera		10
19	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna		10
20	Buena	Ligera	Buena	Ninguna		12
21	Excelente	Ligera	Excelente	Ligera		18
22	Ligera	Ligera	Ligera	Ninguna		8
23	Excelente	Ninguna	Excelente	Ninguna		10
24	Buena	Ninguna	Buena	Ligera	Mejoría	10
25	Buena	Ninguna	Buena	Ninguna	Mejoría	13
26	Excelente	Ninguna	Excelente	Ninguna		8
27	Ligera	Ninguna	Ligera	Ninguna		8
28	Buena	Ninguna	Buena	Ninguna		8
29	Buena	Ninguna	Buena	Ninguna		8
30	Buena	Ninguna	Buena	Ninguna		8
31	Mediana	Ninguna	Mediana	Ninguna		4

FIG. 1



(a)

Antes del tratamiento  
con Calagualina

(b)

Después del tratamiento.  
con Calagualina.

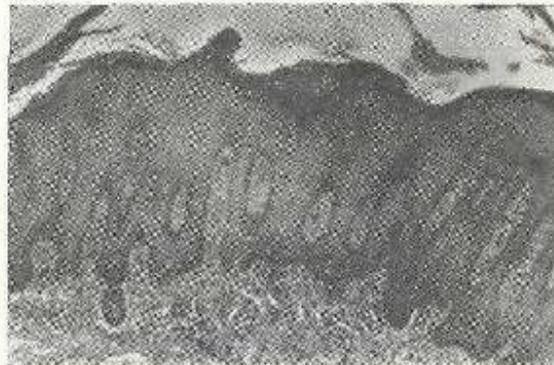
(c)

Antes del tratamiento  
con Calagualina.



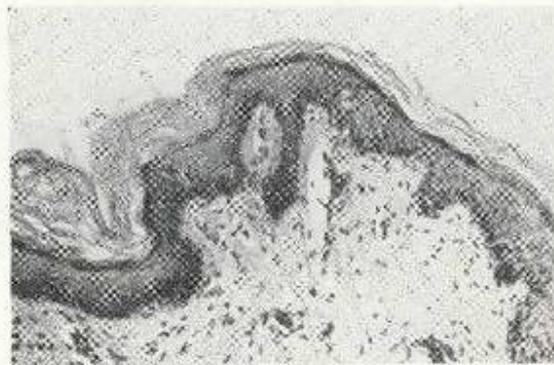
(d)

Después del tratamiento  
con Calagualina.



(e)

Biopsia antes del tratamiento



(f)

Biopsia después del tratamiento.

FIG. 2



(a)

Antes del tratamiento  
con Calagualina.



(b)

Después del tratamiento  
con Calagualina.



(c)

Biopsia antes del tratamiento  
con Calagualina



(d)

Biopsia después del tratamiento  
con Calagualina.

FIG. 3



(a)

Biopsia antes del tratamiento con Calagualina.



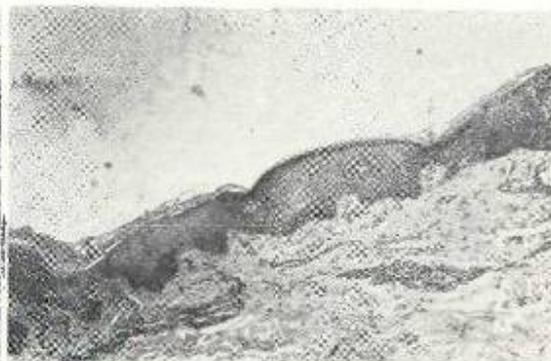
(b)

Después del tratamiento con Calagualina.



(c)

Antes del tratamiento con Calagualina.



(d)

Biopsia después del tratamiento con Calagualina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.—GUBNER, R.: Effect of aminopterin on epithelial tissues. Arch. Derm. Syph. 64: 688, 1951.
- 2.—VAN SCOTT, E. J.; EKEL, T. M.: Kinetics of hyperplasia in psoriasis. Arch. Derm. 88: 373, 1963.
- 3.—EDMUNDSON, W. F.; GUY, W. B.: **Treatment** of Psoriasis with folic acid antagonists. Arch. Derm. 78: 200, 1958.
- 4.—REES, R. B.; BENNETT, J. H.; BOSTICK, W. L.: Aminopterin for Psoriasis. Arch. Derm. 72: 133, 1955.
- 5.—REES, R. B.; BENNETT, J. H.: Further observations on aminopterin for Psoriasis. J. Invest. Derm. 32: 61, 1959.
- 6.—REES, R. B.; BENNETT, J. H.: Methotrexate vs aminopterin for Psoriasis. Arch. Derm. 83: 970, 1961.
- 7.—DOBES, V. L.: The use of folic acid antagonists and **steroids** in the treatment of Psoriasis. Southern Med. J. 56: 187, 1963.
- 8.—HUNTER, G. A.; TURNER, A. N.: Methotrexate in the treatment of Psoriasis. A controlled clinical **trial**. Aust J. Derm. 7: 91, 1963.
- 9.—VAN SCOTT, E. J.; AUERBACH, R.; WEINSTEIN, G. D.: Parenteral Methotrexate in Psoriasis. Arch. Derm. 89: 550, 1964.
- 10.—REES, R. B.; BENNETT, J. H.; HAMLIN, E. M.; MAIBACH, H. L.: Aminopterin for Psoriasis: A decade's observation. Arch. Derm. 90: 544, 1964.
- 11.—AUERBACH, R.: Parenteral, vs oral folic acid antagonists. Arch. Derm. 90: 553, 1964.
- 12.—MONTERO, E. D.; GOMENSORO, J.: Antifólicos en el tratamiento de la Psoriasis. Der Iber Lat. 11: 49, 1969.
- 13.—BLACK, R. L.; O'BRIEN, W. M.; VAN SCOTT, E. J. et al: Methotrexate in Psoriasis arthritis. JAMA 812: 747, 1964.
- 14.—SHRANK, A. B.; BLENDIS, L. M.: Folic acid antagonists in treatment of Psoriasis. Brit. Med. J. 2: 156, 1965.
- 15.—O'ROURKE, R. A.; EECKERT, G. E.: Methotrexate induced hepatic injury in an adult. Arch. Intern. Med. 113: 191, 1964.
- 16.—COE, R. O.; BULL, F. E.: Cirrhosis associated with Methotrexate treatment of Psoriasis. JAMA 206: 1515, 1968.
- 17.—MULLER, S. A.; FARROW, G. M.; MORTALOK, D. L.: Cirrhosis caused by Methotrexate in the treatment of Psoriasis. Arch. Derm. 100: 523, 1969.
- 18.—EPSTEIN, E. H.; CROFT, J. O.: Cirrhosis following methotrexate administration for Psoriasis. Arch. Derm. 100: 531, 1969.
- 19.—DUBIR H. V.; UGEL, A. R.: Liver diseases associated with Methotrexate treatment of Psoriasis. Patients. Arch. Derm. 102: 498, 1970.
- 20.—YARBRO, J. W.: Hydroxyurea in Psoriasis. Lancet 2: 846, 1969.
- 21.—YARBRO, J. W.; LEAVELL, U. W.: Hydroxyurea: a new agent for the management of refractory Psoriasis. J. Kentucky Med. Assoc. 67: 899, 1969.
- 22.—LEAVELL, U. W.; YARBRO, J. W.: Hydroxyurea a new treatment for Psoriasis. Arch. Derm. 102: 144, 1970.
- 23.—HORVATH, A.; ALVARADO, F. y Cols.: Metabolic Effects of Calagualine. antitumoral Saponine of Polipodium Leucotomos Nature 214: 5094, 1947.