

## RESUMEN

El *Polypodium Leucotomos* (PL) es originario de América Central conocido popularmente como calaguala, derivado del helecho tropical de la familia *Polypodiaceae*. Su origen fue una planta acuática que se adaptó a la vida terrestre y desarrolló su propio mecanismo de protección frente a la radiación ultravioleta (RUV), una de sus propiedades más importantes por su capacidad de contrarrestar los efectos nocivos de la RUV en la piel.

EL PL es una mezcla natural de fitoquímicos y se ha demostrado que presenta varias propiedades como inmunomoduladora, antioxidante, antiinflamatoria, anticancerígena y fotoprotectora.

Los múltiples mecanismos de acción del extracto de *Polypodium Leucotomos* (PLE) demuestran gran eficacia aplicados tópicamente o tomados por vía oral y hacen de él un tratamiento complementario prometedor para varios trastornos dermatológicos.

**PALABRAS CLAVES:** *Polypodium Leucotomos*, fitoquímicos, radiación ultravioleta, inmunomoduladora.

## SUMMARY

*Polypodium Leucotomos* (PL) is native to Central America popularly known as calaguala, derived from the tropical fern of the *Polypodiaceae* family. Its origin was an aquatic plant that adapted to terrestrial life by developing its own protection mechanism against ultraviolet radiation (RUV), one of its most important properties for its ability to counteract the harmful effects of RUV on the skin.

PL is a natural mixture of phytochemicals and it has been shown to have several properties such as immunomodulatory, antioxidant, anti-inflammatory, anti-cancer and photoprotective.

The multiple mechanisms of action of the extract of *Polypodium Leucotomos* (PLE) demonstrate great efficacy applied topically or taken orally and make it a promising complementary treatment for several dermatological disorders.

**KEY WORDS:** *Polypodium Leucotomos*, phytochemicals, ultraviolet radiation, immunomodulatory.

## INTRODUCCIÓN

El género de helechos *Polypodium* fue introducido en Europa en 1788. Vulgarmente conocido como “calaguala” y “anapsos”, deriva del griego poly: mucho, podía: pies, debido a la forma de los rizomas de la planta semejantes a pequeños pies.<sup>1-3</sup> (Figura 1)

Fig. 1



Figura 1. Género de helechos *Polypodium*, del griego poly: mucho, podía: pies por la forma de los rizomas.

Crecen principalmente en lugares oscuros y húmedos de zonas subtropicales. Se caracterizan por su alta tolerancia al estrés ambiental, principalmente a la sequía.<sup>3</sup> Un estudio realizado en los rizomas de la planta determinó la localización celular de polifenoles, que son sustancias que aseguran su supervivencia y a su vez son las responsables de las propiedades terapéuticas de estos helechos.<sup>3</sup> La composición exacta del extracto purificado de *Polypodium Leucotomos* (PLE) incluye: polifenoles como el ácido ferúlico, ácido caféico, ácido cinámico y ácido vanílico de acción antioxidante y monosacáridos como: fructosa, manosa y dextrosa, además de flavonoides.<sup>4</sup>

La administración oral del PLE posee efectos secundarios leves. Un metaanálisis reciente que evaluó 40 años de estudios clínicos y preclínicos descubrió que la PLE oral se administraba a dosis diarias que oscilaban entre 120 mg y 1.080 mg. Solo el 2% de los pacientes informaron síntomas gastrointestinales leves o prurito, no se informaron efectos adversos graves.<sup>5</sup>

El PLE se ha utilizado para tratar una variedad de trastornos dermatológicos por sus propiedades inmunomoduladora y antioxidante, como también fotoprotectora.<sup>1</sup> Entre las diversas dermatosis están el vitiligo, melasma, la psoriasis y la dermatitis atópica. También se ha utilizado para minimizar el desarrollo del fotoenvejecimiento y como agente antitumoral en cánceres de piel.<sup>1</sup> (Figura 2)

A continuación se expone el uso oral del PLE en las diferentes dermatosis y sus distintas acciones.

## *POLYPODIUM LEUCOTOMOS* Y FOTOENVEJECIMIENTO

Se ha demostrado que el pretratamiento con PLE puede prevenir el fotodaño en la piel inducido por radiación UVA, y evita principalmente daños mitocondriales dependientes de tales radiaciones. El PLE oral también previene el aumento

de “delecciones comunes” después de una exposición crónica a radiaciones UVA, habiéndose encontrado éstas en la piel dañada principalmente por radiaciones UVA, de ahí su asociación con el fotoenvejecimiento.<sup>1</sup>

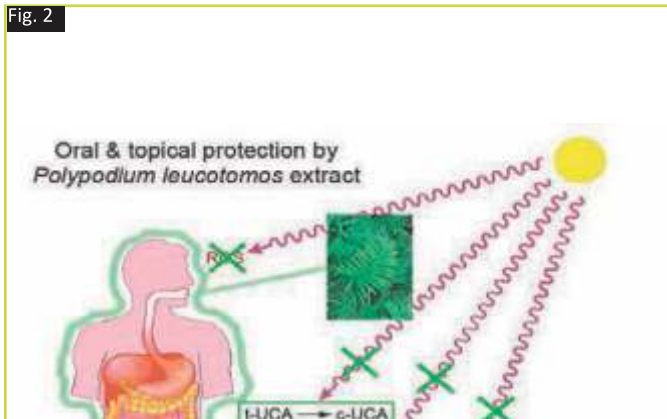


Figura 2. Fotoprotección sistémica. Fuente: S. Gonzalez et al. Mechanistic insights in the use of a *Polypodium leucotomos* extract as an oral and topical photoprotective agent. *Photochem Photobiol Sci*, 2010;9:559.

### **POLYPODIUM LEUCOTOMOS Y CÁNCER DE PIEL**

Un mecanismo potencial para el efecto protector de PLE en fotocarcinogénesis es por la vía de activación del gen supresor del tumor p53 y la inhibición del marcador molecular COX-2, el cual es inducido por exposición UV e implicado en mutagénesis.<sup>1</sup>

Se ha demostrado que la administración oral del PLE reduce la incidencia de cánceres de piel con melanoma maligno (MM) inducido por radiación UVB.<sup>6</sup>

Un informe reciente indicó que PLE podría aumentar potencialmente la dosis mínima de eritema (MED) de pacientes con melanoma familiar en comparación con aquellos con melanoma esporádico. Entre los pacientes con MM familiar, aquellos que exhiben un CDKN2A mutado y / o polimorfismos en MC1R mostraron diferencias más grandes en respuesta al tratamiento con PLE.<sup>7</sup>

El PLE oral también se ha mostrado prometedor en la reducción significativa de los efectos de la radiación UVB entre pacientes con melanoma esporádico o síndrome de nevo displásico, en los cuales la radiación UV es la causa principal de la génesis del melanoma. Se necesitan estudios que incluyan el seguimiento a largo plazo y la administración de PLE entre pacientes con alto riesgo de desarrollar melanoma para respaldar estos hallazgos.<sup>6</sup>

### **POLYPODIUM LEUCOTOMOS Y FOTODERMATOSIS**

La propiedad fotoprotectora del PLE tiene ventajas en el tratamiento de fotodermatitis inmunológicamente mediadas, tales como urticaria solar, dermatitis actínica crónica, prurigo actínico y lupus eritematoso cutáneo subagudo.<sup>1</sup>

También se ha demostrado que tiene una acción preventiva de los síntomas de la erupción polimorfa lumínica. Un gran porcentaje de pacientes tratados en época estival con PL no mostraron síntomas de erupción polimorfa lumínica.<sup>8</sup>

Además se describe una acción preventiva y terapéutica en el tratamiento de las queratosis actínicas.<sup>8</sup>

### **POLYPODIUM LEUCOTOMOS Y PSORIASIS**

La psoriasis es un proceso hiperproliferativo que también presenta algunas alteraciones bioquímicas similares a enfermedades del colágeno. El PL aumenta la síntesis y maduración del tejido colagénico, posee efectos pro-anabólicos en células y tejidos normales y, por el contrario, efectos anti-anabólicos en tejidos anormalmente hiperproliferativos, fenómenos que ocurren en dicha enfermedad.<sup>4</sup>

Estudios recientes demostraron que en la psoriasis hay una significativa disminución en la actividad de Linfocitos T supresores habiéndose descrito este mecanismo como uno de los diversos factores patogénicos, pudiendo así existir un defecto idiopático en la actividad de los linfocitos “T” supresores. Tal deficiente supresión produciría un aumento de la actividad de los linfocitos “B” lo cual conduce a la producción de autoanticuerpos contra antígenos cutáneos y posteriormente a la formación de complejos antígeno-anticuerpo, y en consecuencia producción de enzimas lisosomales que pueden inducir a formación de microabcesos típicos en la psoriasis.<sup>4</sup>

También se ha visto que factores leucotácticos en las escamas psoriáticas podrían iniciar un daño tisular, liberación de más antígenos y mayor formación de complejos inmunes. El PLE al aumentar la actividad de los linfocitos “T” supresores podría contrarrestar los fenómenos de autoinmunidad.<sup>4</sup>

### **POLYPODIUM LEUCOTOMOS Y DERMATITIS ATÓPICA**

El uso de PLE está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica tanto en adultos como en niños, sin limitación de edad.<sup>9</sup>

Estudios demuestran que el tratamiento prolongado con el extracto aporta beneficios para los pacientes en edad pediátrica con dermatitis atópica cuantificada entre 20 y 40 mediante el índice SCORAD, y que precisan de tratamiento con corticosteroides tópicos y antihistamínicos.<sup>9</sup>

El efecto más relevante del PLE *conciste* en la reducción en el consumo de antihistamínicos, tanto en el porcentaje de días de uso de estos medicamentos como en el porcentaje de pacientes que los utilizan, también muestran una evolución en el índice SCORAD y en el número de brotes con una mejoría de la enfermedad.<sup>9</sup>

Con la administración regular mantenida se constató que se redujo el número y el porcentaje de días de uso de corticosteroides tópicos, y también el porcentaje de pacientes que requirieron corticosteroides sistémicos.<sup>9</sup>

### **POLYPODIUM LEUCOTOMOS Y VITILIGO**

Uno de los tratamientos considerado altamente eficaz para el vitiligo es la fototerapia UVB de banda estrecha, pero sus efectos adversos limitan su uso. Por otro lado, el PLE con acciones fotoimmunoprotectora y antioxidante, disminuye la fototoxicidad de la radiación ultravioleta y aporta acciones inmoduladoras, que benefician la repigmentación.<sup>10</sup>

El PLE disminuye la producción IL-2, de IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  e IL-6, esta última inclusive puede ser completamente eliminadas. El TNF $\alpha$  y la IL-6 son conocidos como inhibidores de la proliferación de melanocitos y de la melanogénesis. Al igual que la UVB, puede inhibir la proliferación de células T, lo que sugiere que el PL modula los mecanismos que comprometen a la inmunidad mediada por células, concluyendo que el PLE se podría emplear acompañando a terapias UV, ya que sus efectos terapéuticos no se ven afectados<sup>9</sup>, lo cual mejora la respuesta al tratamiento tanto en términos de grado como en la rapidez de repigmentación.<sup>1</sup>

### **POLYPODIUM LEUCOTOMOS Y MELASMA**

En el melasma, como una condición fotoaggravada, se ha visto una eficacia clínica de la administración oral del PLE como un adyuvante en el tratamiento.<sup>6</sup>

Estudios demuestran que la combinación del PLE con hidroquinona tópica al 4% y protector solar SPF 50, acelera el aclaramiento de pigmentación del melasma en comparación con los tratados con hidroquinona tópica al 4% y protector solar solamente.<sup>6</sup>

Debe enfatizarse que el PLE no debe usarse en lugar de medidas de protección solar, como el uso de protector solar tópico y evitar la exposición al sol durante las horas pico del día.<sup>6</sup>

### **CONCLUSIÓN**

El extracto de *Polypodium Leucotomos* (PLE) oral se ha utilizado en el tratamiento de enfermedades dermatológicas con resultados prometedores y sin efectos secundarios importantes. Posee múltiples mecanismos de acción que van desde antiinflamatorios e inmunomoduladores a antioxidantes y fotoprotectores.

Dados estos múltiples mecanismos de acción e impacto en los efectos de las respuestas inmunes, el PLE puede proporcionar un nuevo complemento de opción de mantenimiento seguro o enfoque adicional para enfermedades crónicas difíciles como fotodermatitis, melasma, psoriasis, vitiligo entre otros. Además, como agente fotoprotector sistémico, puede proporcionar una protección uniforme y total de la superficie corporal, lo que podría tener una ventaja sobre la protección tópica; aclarando que su administración oral no puede ser una alternativa a la protección solar tópica, sino un adyuvante a éstos.

### **BIBLIOGRAFÍA**

- 1- Choudhry S, Bhatia N, Ceilley R et al. Role of Oral *Polypodium Leucotomos* Extract in Dermatologic Diseases: A Review of the Literature. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(2):148-153.
- 2- Piaserico S. ¿Hay evidencia clínica de la fotoprotección oral en patologías cutáneas?. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2013;41(2):81-94.
- 3- Rodríguez, E. (2010) Efectos del extracto de *Polypodium leucotomos* sobre la tumorigénesis inducida por la radiación ultravioleta (tesis doctoral). Universitat Rovira I Virgili, Reus, España.
- 4- Mendoza M, Portillo P. Extracto purificado de calaguala en el tratamiento de la psoriasis en comparación con placebo, en un ensayo clínico controlado a doble ciego. *Rev Medica Hondur*. 1985;53:11-16.
- 5- Winkelmann RR, Del Rosso J, Rigel DS. *Polypodium leucotomos* extract: a status report on clinical efficacy and safety. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(3):254–261.
- 6- Goh C, Chuah S, Tien S, Thng G, Vitale M, Delgado-Rubin A. Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Effectiveness of *Polypodium Leucotomos* Extract in the Treatment of Melasma in Asian Skin A Pilot Study. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(3): 14–19.
- 7- Aguilera P, Carrera C, Puig-Butille JA, et al. Benefits of oral *Polypodium leucotomos* extract in MM high-risk patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(9):1095–1100.
- 8- Tanew A, Radakovic S, González S, Venturini M, Calzavara-Pinton P. Oral administration of a hydrophilic extract of *Polypodium leucotomos* for the prevention of polymorphic light eruption. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:58-62.
- 9- Ramírez-Boscaa A et al. Extracto de *Polypodium leucotomos* en dermatitis atópica: Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(7):599-607.
- 10- Zurita Salazar et al. Efecto del *Polypodium Leucotomos* como adyuvante en la repigmentación inducida con UVB de banda estrecha en pacientes con vitiligo. *Med Cutan Iber Lat Am* 2013;41(5):205-209.