

# Resultado del tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática crónica con ácido ascórbico

AMADO KARDUSS URUETA  
MANUEL R. MORALES POLANCO  
JAVIER PIZZUTO CHAVEZ  
LUIS A. MEILLON GARCIA

## Resumen

*El objetivo de este trabajo es referir los resultados del tratamiento con ácido ascórbico en un grupo de enfermos con púrpura trombocitopénica idiopática crónica (PTIC) y resumir las experiencias de su empleo publicadas en la literatura respectiva.*

*El grupo constó de trece enfermos refractarios a otras modalidades terapéuticas del trastorno, que recibieron ácido ascórbico 2 g diariamente en la mañana por la vía bucal, durante un mínimo de ocho semanas.*

*Al término del período de observación sólo cuatro enfermos (30%) experimentaron remisión parcial; en los demás no se demostró reacción favorable.*

*Publicaciones previas informaron remisión completa y parcial en 11 y 19 por ciento respectivamente en promedio.*

*De acuerdo con tales resultados y los del presente estudio, se concluye que el empleo del ácido ascórbico carece de utilidad en el tratamiento de la PTIC.*

**PALABRAS CLAVE:** PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA, ÁCIDO ASCÓRBICO Y PTIC

## Summary

*The main objective of the present work is to describe the results of the treatment with ascorbic acid in thirteen patients with refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (CITP) and to compare its results with those informed in the literature.*

*The patients received ascorbic acid 2 g/day, orally, in the morning during at least eight weeks. At the end of the period of control there were only four partial responses (30%); the remaining patients did not experience any kind of favorable reaction.*

*Previous publications informed mean partial and complete responses of 11 and 19 % respectively*

*According to such results and those of the present work, and taking into account the generally transitory duration of the response it is concluded that ascorbic acid is of no use in the treatment of CITP.*

**KEY WORDS:** IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA, ASCORBIC ACID AND CITP

*Todos los autores:* Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS, Av. Cuauhtémoc # 330, col. Doctores, México D. F.

## Introducción

La púrpura trombocitopénica idiopática crónica (PTIC) es la enfermedad autoinmune más común en individuos adultos y obedece a la destrucción por autoanticuerpos específicos de las plaquetas circulantes y en ocasiones de sus progenitores en la médula ósea.<sup>1</sup> El 20 por ciento de los pacientes con este trastorno mejoran definitivamente con corticoesteroides y del 60 al 70 por ciento, mediante esplenectomía.<sup>1,2</sup> Los que recaen después del tratamiento antes mencionado conforman un grupo heterogéneo, con manifestaciones clínicas variables y reacción impredecible a otras modalidades terapéuticas.<sup>1,3</sup>

En estos últimos se han utilizado inmunosupresores, alcaloides de la vinca, colchicina, danazol e inmunoglobulinas intravenosas entre otros, observándose recuperación de las cuentas plaquetarias en 20 al 50 por ciento de todos los individuos así tratados, pero generalmente con efectos colaterales importantes o a un costo elevado.<sup>1,3</sup>

En 1989 Brox y col.<sup>3</sup> informaron resultados favorables y sostenidos con la administración de ácido ascórbico (AA) en nueve de 11 pacientes con PTIC refractaria a esteroides o esplenectomía. Tomando en consideración resultados tan alentadores, el bajo costo, la facilidad de aplicación del tratamiento y la baja frecuencia de efectos indeseables, se llevó a cabo su aplicación en trece enfermos de PTIC, también refractaria.

El presente trabajo informa los resultados de su empleo en tal grupo y se revisan las experiencias publicadas hasta la fecha.

## Material y métodos

Se incluyeron trece pacientes con diagnóstico de PTIC conforme a los criterios habituales.<sup>2</sup> Todos tenían trombocitopenia de cuando menos tres meses de duración; se excluyeron aquellas cuya causa de la PTIC fueron medicamentos, infecciones, colagenopatía o neoplasias. Todos los enfermos tenían megacariocitos normales o aumentados en médula ósea. Todos habían recibido uno o más tratamientos con corticoesteroides (13), danazol (8), esplenectomía (3), alcaloides de la vinca rosa (1) y mercaptopurina (6). La reacción a los diversos tratamientos había sido nula o parcial y transitoria.

Nueve enfermos recibieron el ácido ascórbico (AA) al mismo tiempo que otros tratamientos en virtud de que la intensidad de la trombocitopenia y la condición clínica que presentaba impedían interrumpirlos. Se les administró AA en dosis de 2 g por vía bucal en una sola toma, cada mañana y durante un periodo mínimo de ocho semanas; se realizaron conteos plaquetarios cada cuatro a seis semanas.

Los criterios para juzgar la reacción al tratamiento fueron: Remisión completa (RC) si las plaquetas alcanzaban cifras iguales o superiores a  $130 \times 10^9/L$  por seis semanas o más tiempo; remisión parcial (RP) si ascendían a cifras entre  $50$  y  $130 \times 10^9/L$  por seis semanas o un tiempo mayor y fracaso (F) cuando las plaquetas eran inferiores a  $50 \times 10^9/L$  o la reacción favorable tenía una duración menor de seis semanas.

## Resultados

De los trece enfermos estudiados, nueve eran mujeres y cuatro hombres; sus edades variaron entre 16 y 72 años, en promedio 43.5 años. La enfermedad había durado de 3 a 216 meses, en promedio 33. Todos recibieron tratamiento inicial con corticoesteroides; después ocho se trataron con danazol; tres fueron objeto de esplenectomía; uno había recibido vincristina y otro más 6-mercaptopurina sin experimentar mejoría definitiva. En nueve pacientes el AA se administró al mismo tiempo que otra medicación considerada útil en el tratamiento de la PTIC y que fue prednisona en dos, prednisona y danazol en cuatro, uno de ellos además con colchicina y danazol en dos y colchicina sola en uno.

El AA se administró en total 8 a 52 semanas, en promedio 16, a cuyo término los trece enfermos se consideraron valoraables para los fines del presente estudio.

No se obtuvo ninguna RC y sólo se observaron cuatro RP (30%), dos de ellas en pacientes que sólo recibieron AA. En los restantes nueve enfermos (70%) el tratamiento constituyó un fracaso. En los cuatro pacientes con RP no se identificó ningún factor común clínico o de reacción a tratamientos previos que los diferenciara de los enfermos que no experimentaron mejoría.

En ningún paciente se observaron los efectos secundarios que se mencionan con el empleo de dosis altas de AA.<sup>4,5</sup>

## Comentario

A la fecha se ha informado sobre tratamiento con AA en 69 pacientes con PTIC refractaria; si se agregan los trece enfermos del presente trabajo se pueden valorar los resultados en un total de 82 enfermos. De las experiencias previas (Cuadro I), sólo la de Brox y colaboradores<sup>3</sup> proporcionó resultados extraordinarios pues obtuvieron 63 por ciento de RC; en el resto de los informes tal tipo de reacción fue muy escasa, pues sólo se observó en un paciente de cada una de las series de Verholf<sup>6</sup> y Godeau.<sup>7</sup>

En lo que RP se refiere los porcentajes de reacción también han sido bajos, variando desde cero en el pequeño número de enfermos informado por Mann y colaboradores,<sup>8</sup> hasta 45 por ciento en el trabajo informado por Toyama y col.<sup>9</sup> En la presente experiencia, la RP, único

tipo de respuesta observada, ocurrió el 30 por ciento, cifra que se sitúa dentro de los porcentajes obtenidos por otros autores.

**Cuadro I. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA PTIC CON ÁCIDO ASCÓRBICO**

Autor	(REF)	PACIENTES No.	RC No/ %	RP No/ %	F No/ %
Brox Ag	3	11	7/63	2/18	2/ 18
Verhoef GEG	4	14	1/ 7	3/21	10/ 72
Godeau B	5	12	1/ 8	1/ 8	10/ 84
Mann BM	6	3	0	0	3/100
Toyama K	7	11	0	5/45	6/ 55
Win N	8	8	0	1/12	7/ 88
Flores A	9	10	0	0	10/100
Presente estudio		13	0	4/30	9/ 70
Total		82	9/ 11	16/19	57/ 70

PTIC.- Púrpura trombocitopenia idiopática crónica; Ref.- Referencia; No.- Número; RC.- Remisión completa; RP.- Remisión parcial; F.- Fracaso.

En relación con la duración de la reacción favorable es de observar que sólo en el trabajo de Brox<sup>3</sup> además del alto porcentaje de mejorías, acusaron larga duración; en los restantes la reacción fue breve o no se menciona y por lo común se mantuvo mientras se ingería el AA. Así ocurrió en uno de los enfermos con RP en este trabajo pues en los otros tres a pesar de la administración sostenida del medicamento, las cuentas plaquetarias descendieron o no volvieron a aumentar cuando, una vez suspendido el medicamento, se reanudó su ingestión.

Lo anterior permite suponer que en realidad algunas de las mejorías observadas fueron espontáneas, por casualidad en coincidencia con la ingestión del AA y no necesariamente relacionadas con éste.

Los fracasos del tratamiento ocurrieron en muy bajo porcentaje en el trabajo de Brox,<sup>3</sup> apenas 19 por ciento en tanto que en los informes restantes, tal observación fue muy frecuente variando del 55 al 100 por ciento.<sup>9-11</sup> En el presente estudio el AA fracasó en el 70 por ciento de los enfermos.

Lo anterior ocurrió aunque en cada una de las experiencias citadas (Cuadro I) el AA administró a la misma dosis y según el esquema del trabajo de Brox,<sup>3</sup> a pesar de que teóricamente el AA puede afectar favorablemente la evolución de la PTIC. Lo anterior puede ocurrir por incremento de la megacariopoyesis, bloqueo del sistema monocitocromóforo responsable del secuestro y destrucción de las plaquetas opsonizadas por el autoanticuerpo propio de la enfermedad con lo que mejora la supervivencia promedio de las plaquetas.<sup>3</sup> La falta de reacción sucedió a pesar del empleo concomitante de otros tratamientos en

numerosos pacientes, entre ellos, nueve del presente estudio.

Teniendo presente lo antes comentado se puede concluir que el ácido ascórbico ofrece muy escasas expectativas de reacción favorable en los pacientes de PTIC refractaria. Como consecuencia, no posee ninguna ventaja en relación con otros productos empleados en el tratamiento de la PTIC, sobre todo entre aquellos pacientes con púrpura activa intensa o que presentan el riesgo de experimentar una hemorragia de consecuencias fatales, por lo que su uso debe desecharse.

De acuerdo con todo lo referido y tomando en cuenta los porcentajes de reacción tan variables tanto para el AA como para otras formas de terapéutica de la PTIC refractaria, es posible especular que ésta constituye un síndrome de fisiopatología compleja cuyo reconocimiento sería deseable establecer en cada caso con el fin de utilizar un tratamiento específico, probablemente más efectivo.

## Referencias

- Bussel JB, Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990;4:179
- Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric trial of the Cooperative Latinamerican Group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood* 1984; 64:1179
- Brox AG, Howson-Jan K, Fauser AA. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with ascorbate. *Br J Haematol* 1988; 70:341
- Levine M. New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. *N Eng J Med* 1986;314:892.
- Marcus R, Coulston AM. Water Soluble vitamins. In: Goodman A. Rall TW, Mies As, Taylor P. The Pharmacological basis of Therapeutics. 8th ed Pergamon Pres, 1990
- Verhoef GEC, Boonen S, Boogaerts MA. Ascorbate for the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1990;74:234
- Godeau B, Bierling P. Treatment of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with ascorbate. *Br J Haematol* 1990;75:289.
- Mann BM, Finney RD. Ascorbate for the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (Letter). *Br J Haematol* 1990;75:627
- Toyama K, Ohyashiki K, Nohashi, Ohyashiki JH. Ascorbate for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1990;75:623
- Win N, Matthey F, Davies SC. Results of ascorbate treatment in eight patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (Letter) *Br J Haematol* 1990;75:626
- Flores A, Juncá J, Millá F, Roncalés J. Ácido ascórbico en el tratamiento de la púrpura trombocitopenia idiopática. *Sangre (Barc)* 1990;35:331

XVth WORLD CONGRESS OF NEUROLOGY

SYMPOSIUM OUTLINE

V A N C O U V E R - C A N A D A

Symposium Title: *FULTON SYMPOSIUM: GROWTH FACTORS AND THE NERVOUS SYSTEM  
In Honor of RITA LEVI-MONTALCINI*

Date of Presentation: Thursday, September 9, 1993, 8:00 A.M. - 1:00 P.M.

Chairperson(s): Victor Soriano (Uruguay)  
Eric Shooter (USA)

<u>Speaker</u>	<u>Topic Title</u>
Victor Soriano	Introduction: Rita Levi-Montalcini - Her Life and Her Work.
Eric Shooter USA	The specificity of neurotrophin action.
Gary Landreth USA	Nerve growth factors: Mechanisms of signal transduction.
Franz Heftl USA	Pharmacology of nerve growth factor.
Hans Thoenen Germany	Activities-dependent and hormonal regulation of the synthesis of neurotrophic molecules of the NGF gene-family in the CNS.
Ronald Lindsay USA	The neurotrophins and CNTF: Biology that suggests therapeutic potential.
Silvio Varon USA	Convergent influences neurotrophic factor and other agents of neural cell behavior.
<u>Special Lecture:</u> Rita Levi-Montalcini Italy	The modulatory role of NGF in the nervous, endocrine and immune systems.
	Adjournment.

For Registration and Accommodation:

The Secretariat, WCN  
c/o Venue West Conference Services Ltd.  
# 645-375 Water Street, Vancouver, British Columbia, V6B 5C6 Canada.