

Facultad de Medicina, Centro de Química ICUAP. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México

VITAMINA C Y EXTRACTOS DE *ACHILLEA MILLEFOLIUM* COMO PRIMERA LÍNEA DE TERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA

Lic Ma. Yadhira Rosas Bravo, Dr. Julián Alejandro Yunes Rojas y Dr. Enrique González Vergara

RESUMEN

Se presentó una paciente con púrpura trombocitopénica idiopática crónica por más de 24 años, con esplenectomía realizada y refractaria a la terapia de una gran variedad de agentes, que había sido tratada con una combinación de ascorbato de sodio y extractos de *Achillea millefolium*. La calidad de vida de la paciente mejoró significativamente y fue capaz de procrear 3 hijos. Se realizó un reporte del seguimiento de esta paciente a lo largo de 8 años, las implicaciones en el entendimiento de púrpura trombocitopénica idiopática y su potencial tratamiento.

DeCS: ACIDO ASCORBICO/ uso terapéutico; MILLEFOLIUM; PLANTAS MEDICINALES/ uso terapéutico; EXTRACTOS VEGETALES; PÚRPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA/ quimioterapia.

Púrpura trombocitopénica inmune, también referida como púrpura trombocitopénica idiopática (idiopathic thrombocytopenic purpura [ITP]) es un desorden clínico poco común que se presenta más a menudo en mujeres que en hombres (3:1). Se explica hoy día a través de la producción de un autoanticuerpo que es producido en contra de la superficie plaquetaria y probablemente de los megacariocitos, lo que ocasiona la destrucción fagocítica de estas células. La trombocitopenia resultante induce púrpura y hemorragias si el número de plaquetas llega a una cifra crítica menor que 30 000/mL.¹

El diagnóstico apropiado y su tratamiento actual es muy controvertido, como lo muestran los resultados de un panel en especial implementado por la *American Society of Hematology* en 1996, en el que la conclusión más importante a la que se llegó fue precisamente la falta de rigurosos datos clínicos en los cuales basar los lineamientos de una práctica médica adecuada.² Hace poco uno de los panelistas cuestionó las prácticas más en abundancia difundidas, como lo son el uso de IgG IV y corticoesteroides.³ De la misma manera otros autores han propuesto la línea de no-intervención o de consejería sin el empleo de fármacos.⁴⁻⁶

Hace cerca de 13 años un artículo de Brox y otros⁷ atrajo la atención de la comunidad ITP. El ácido ascórbico (vitamina C) fue presentado como una alternativa segura y económica para el tratamiento de ITP. Sin embargo, durante la década pasada poco avance había ocurrido y algunos resultados desalentadores habían aparecido en la literatura, lo que tiende a mover la atención de los hematólogos hacia otras terapias. En este caso, en el que se ha obtenido gran éxito con la terapia aquí propuesta, se decidió presentar esta experiencia en el Congreso Internacional de estrés oxidativo, realizado en Kyoto, Japón, a finales de 1999,⁸ con el objeto de reactivar la investigación en el uso potencial del ácido ascórbico en el tratamiento de ITP.

PRESENTACIÓN

Una paciente de 22 años de edad, víctima de abuso sexual en la infancia desde los 5 hasta los 12 años de edad, bajo un régimen estricto en el núcleo familiar, con una historia de infecciones respiratorias severas recurrentes, ITP desde la niñez, con esplenectomía realizada a los 18 años y refractaria a prednisona, respondió al tratamiento de ácido ascórbico después de la falla de danazol, IgG-IV y vincristina. Una terapia antioxidante que consistió en 18 g de vitamina C y 10 g de vitamina E diarios, incrementaron su conteo plaquetario de menos de 10 000/mL a 69 000/mL en un período de 3 meses. Después de 2 años con tratamiento de mantenimiento usando 2 g de vitamina C, 1 g de vitamina E y 25 mg de sulfato de zinc, fue capaz de procrear un bebé sin complicación para ella ni el niño. Había sido hospitalizada de emergencia 2 años y medio antes y había dado a luz en condiciones de ITP (50 000/mL) a un producto con ITP neonatal que requirió 3 se-

manas de hospitalización en condiciones de alto riesgo. De lo anterior se puede sugerir, que si se considera el embarazo como una situación de estrés físico y a menudo desencadenante de ITP, el tratamiento de megadosis de vitamina C y su respuesta es altamente sugerente de una acción inflamatoria, por mucho más agresiva de lo que puede ser tratada con dosis pequeñas, lo que es opuesto a lo reportado por Kardus Ureta y otros en 1993.⁹ De hecho, la misma paciente 4 años después fue sometida a un estrés en el que peligró la vida de su tercer hijo por un atentado de robo de su casa habitación en donde hubo agresión física y psicológica, desarrolló inmediatamente ITP con una cuenta plaquetaria de 2 000/mL, fue hospitalizada y tratada con colchicina, danazol y altas dosis de prednisona (1 g diario por 4 d con terapia de mantenimiento por 3 meses), sin un incremento mayor que 50 000/mL en su cuenta plaquetaria y con una recaída al mes de esta terapia convencional a los mismos niveles de alto riesgo iniciales y hospitalizada nuevamente. Una dosis de 75 g de vitamina C por vía oral previno cualquier riesgo de sangrado y subsecuentes infusiones de 30 g de ascorbato de sodio IV fueron administradas semanalmente por un período de 10 semanas. El bienestar de la paciente mejoró sustancialmente y las manifestaciones cutáneas de púrpura casi desaparecieron. Sin embargo, su cuenta plaquetaria continuaba a 20 000/mL. Esto sugería que una señal necesaria para comenzar a producir plaquetas aún estaba ausente y que más protección antioxidante de la vitamina C era necesaria hasta que no más radicales libres estuvieran presentes, para hacer posible la expresión de plaquetas a partir de los megacariocitos disponibles en la médula ósea. Estos hallazgos fueron interpretados como que no es posible restablecer y mantener cuentas plaquetarias seguras en pa-

cientes de ITP, a menos que se reduzca sustancialmente el estrés oxidativo resultante de la destrucción de las plaquetas circulantes, por lo que parece lógico que las terapias convencionales solo logren incrementar el número de plaquetas circulantes de una manera temporal. Los resultados de las biometrías hemáticas correspondientes mostraron valores normales para todos los demás parámetros, excepto en la velocidad de sedimentación globular, que se mantuvo aumentada de manera continua, sugeriendo de un proceso inflamatorio. Una prueba de anticuerpos antinucleares resultó negativa, y el examen de un aspirado de médula ósea resultó normal e indicó la presencia de megacariocitos que contenían un gran número de plaquetas, pero sin evidencia de liberación de estas; lo que sugirió que alguna sustancia con actividad trombopoyética era necesaria. Un extracto de *Achillea millefolium* (conocida en homeopatía y herbolaria por su actividad antiinflamatoria y hemostática)¹⁰ fue introducido y se logró un notable incremento al quinto día de tratamiento (168 000/mL).

El sentido de bienestar y la protección a las células endoteliales en contraste con el alto costo y la agresividad de las terapias utilizadas hoy día en el tratamiento de ITP parece muy prometedor y merece una investigación mayor. El fenómeno descrito antes pudo ser corroborado recién en la misma paciente, porque desafortunadamente resultó infectada por *Salmonella typhi*, y recayó de nuevo a cuentas plaquetarias menores que 5 000/mL. Se inició de inmediato la terapia antioxidante intravenosa de vitamina C (ascorbato de sodio) en infusión de 30 g, administrada en una dosis, además del tratamiento convencional de 10 d de Bactrim, lo que restableció a la paciente; sin embargo, las cuentas plaquetarias no se incrementaron a más de 20 000/mL hasta la inclusión nuevamente

de *Achillea millefolium*, lo que resultó en cuentas mayores que 100 000/mL después de pasados 5 d; esto confirma la actividad trombopoyética de los extractos de *Achillea millefolium*.

Los datos de la paciente aquí presentados fueron obtenidos al hacer, además de la historia clínica, de rutina, un cuestionario elaborado por el equipo de investigación que incluyó preguntas sencillas, la mayoría de opción múltiple, donde se obtuvo información de la calidad de vida, hábitos nutricionales y procesos de estrés a los que se había estado o está actualmente, lo que brinda la oportunidad de correlacionar los procesos de alto estrés con las crisis de ITP.

ITP VISTA COMO UNA CONDICIÓN DE ESCORBUTO INDUCIDO

El escorbuto es una condición conocida incluso antes del descubrimiento de América. El propio Cristóbal Colón decidió abandonar un gran número de sus hombres en una pequeña isla del Caribe, debido al enorme deterioro de la salud de su tripulación y creyendo así evitar una plaga de mayores consecuencias. Grande fue su sorpresa de que al regresar a la isla encontró a sus hombres gozando de cabal salud y decidió llamar a la isla Curazao, del portugués que significa curación.¹¹

En el diario de navegación de Jacques Cartier en 1536, él describe: "... las piernas de mis marinos se encontraban hinchadas y las coyunturas tornaban casi negras, en algunos casos con gotas de sangre purpúrea. Las encías se encontraban en tan malas condiciones que los dientes casi se caían.... para Febrero, de un grupo de 110 hombres no quedaban ni 10 en buena salud... (habían muerto 8 y cerca de cincuenta más se daban por perdidos)..."¹²



Fig. 1a. Presencia de púrpura en paciente de ITP.

Hoy día el escorbuto es considerado una enfermedad rara causada por una prolongada deficiencia nutricional de vitamina C. El escorbuto es caracterizado por una debilidad progresiva, encías inflamadas y a menudo sangrantes, dientes flojos articulaciones sensibles e inflamadas y una gran tendencia a la equimosis o absorción de sangre por los tejidos por ruptura de vasos sanguíneos. A menudo la anemia se presenta como resultado de la hemorragia. En este caso, la necesidad de megadosis de vitamina C sugiere una condición de escorbuto inducido agudo (EIA), como ha sido propuesto por Cathcart en 1981,¹³ con síntomas como facilidad para la aparición de moretones, fatiga, encías inflamadas y una

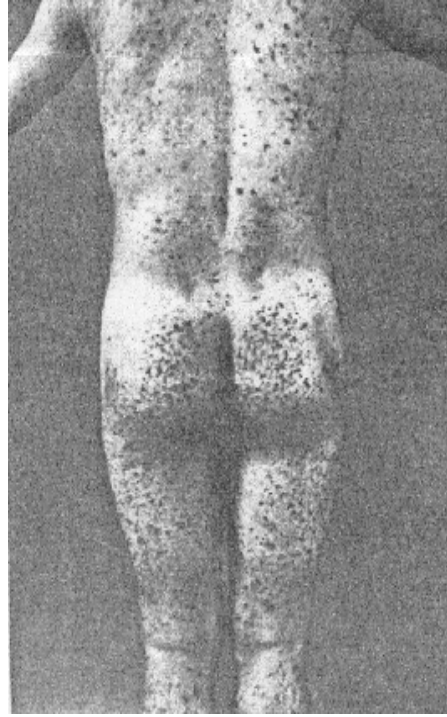


Fig. 1b. Fotografía de un soldado ruso de la Primera Guerra Mundial.

alta tendencia a las infecciones respiratorias, la presencia de petequias y la facilidad de sangrado, sugiriendo una gran correlación entre ITP y escorbuto. Las figuras 1a y 1b, ejemplifican claramente esta semejanza.^{14,15} La cantidad de ácido ascórbico oral que un paciente puede tolerar antes de producir diarrea se incrementa de una manera proporcional a la toxicidad de la enfermedad.¹⁶ En el caso aquí presentado, 75 g de ácido ascórbico fueron necesarios para inducir diarrea, esto indica el requerimiento inicial para comenzar a ver resultados en ITP. De lo anterior se puede concluir que aquellos estudios en los que se administraron de 2 a 4 g de ácido ascórbico resultaron no exitosos a menos que la ITP fuera muy leve; se consideró

como leve aquella que a menudo se resuelve sin intervención medicamentosa.

CONSIDERACIONES FINALES

El alto consumo de vitamina C por esta paciente de ITP sugiere la severidad de un escorbuto inducido agudo que sería imposible de resolver a dosis moderadas de vitamina C. La protección en contra de hemorragias severas se logra inmediatamente por vía intravenosa y la respuesta de bienestar es evidente en menos de 24 h después de la administración. Sin embargo, el incremento en la cuenta plaquetaria es muy lento. La introducción de extractos de *Achillea millefolium* tiene un efecto trombopoyético muy marcado y cuentas por encima de 100 000/mL se logran a los 5 d de iniciar el tratamiento. Los resultados hasta ahora obtenidos indican que el procedimiento descrito podría extenderse a aquellos pacientes con ITP secundaria a infecciones por el virus VIH, leucemia, lupus eritematoso sistémico y otros padecimientos relacionados, así como en el tratamiento de personas que han sido abusadas física o verbalmente, víctimas de robo, secuestro, violación y cualquier situación que ponga en riesgo la vida. El término síndrome de estrés sostenido (SES) es sugerido como un común denominador de todas las situaciones antes mencionadas.

Recientemente Halliwell¹⁷ ha concluido que no hay nada en los datos actuales que pueda preocupar a aquellas personas que toman suplementos de ácido ascórbico.

SUMMARY

A female patient who had been suffering from idiopathic thrombocytopenic purpura for more than 24 years was presented. She had undergone splenectomy and she was refractory to therapy with a great number of agents. She had been treated with a combination of sodium ascorbate and extracts from *Achillea millefolium*. The quality of life of the patient improved significantly and she was able to have 3 children. It was made a report of the 8-year follow-up of this patient, the implications in the understanding of ITP and its potential treatment.

De igual forma no hay evidencia de que personas sanas logren algún beneficio adicional por la ingesta de 100 a 200 mg diarios de ácido ascórbico, cantidad que se logra sobre la base de una buena dieta. Sin embargo, como se demostró aquí, ITP requiere de megadosis de ácido ascórbico, lo que sugiere un grado alto de estrés oxidativo debido a la destrucción de plaquetas activadas. Por lo anterior se sugiere que en las siglas ITP, cambie el término idiopática o inmune por el de inflamatoria y el nombre debería quedar en español como púrpura trombocitopénica inflamatoria (inflammatory thrombocytopenic purpura).

Es previsible que la terapia de ITP cambiaría radicalmente con respecto a la convencional,¹⁸ si se reconocieran los conceptos de síndrome de estrés sostenido (SES) y el de escorbuto inducido agudo (EIA) aquí planteados. El mecanismo de acción y la naturaleza química de los extractos de *Achillea millefolium* se encuentra en investigación, así como un estudio en el que se utiliza la terapia aquí sugerida con un número significativo de pacientes.

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Luis Sánchez-Medal, John C. Bailar Jr, Jacobo Gómez Lara y Paul Saltman, por haber sembrado la semilla; muchas gracias donde quiera que se encuentren. Los fondos para la realización de este proyecto han sido provistos por el proyecto FOMES 2000 - México.

Subject headings: ASCORBIC ACID/therapeutic use; MILLEFOLIUM; PLANTS, MEDICINAL/therapeutic use; PLANT EXTRACTS; PURPURA, THROMBOCYTOPENIC, IDIOPATHIC/ drug therapy.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Karparkin S. Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura [seminar]. *Lancet* 1997;349(9064):1531.
2. George JN. Idiopathic thrombocytopenic purpura: practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40. Disponible en: <http://www.hematology.org/education/1dxx0041.htm>
3. George JN. Initial management of immune thrombocytopenic purpura in children: Is supportive counseling without therapeutic intervention sufficient ? *J Pediatr* 2000;137:598-600.
4. Lilleyman JS. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Hematol* 1999;105:871-5.
5. Nugent DJ. Immune thrombocytopenic purpura: Why treat ? *J Pediatr* 1999;134:3-4.
6. Vaseley S, Buchanan GR, George JN, Reskob GE, Cohen A. Self-reported diagnostic and management strategies in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Pediatr Hematol* 2000;22:55-61.
7. Brox AG, Howson J, Fauser AA. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with ascorbate. *Br J Haematol* 1988;70:341-4.
8. Rosas MY, González E. Ascorbic acid, oxidative stress, and an alternative therapy for ITP. International Symposium for Oxidative Stress. Kyoto, Japan 1999.
9. Karduss A, Morales MR, Pizzuto J, Meillón LA. Results of the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura with ascorbic acid. *Gac Med Mex* 1993;129(1):23-5.
10. Duke JA. *CRC Handbook of Medicinal Herbs*. Boca Ratón: CRC, 1991:9.
11. La importancia de la vitamina C. Disponible en: http://www.civila.com/México/symm/vitamina_c.htm
12. Anderson WT. New horizons for vitamin C. *Nutr Today* 1977;6:13.
13. Cathcart RF. Vitamin C: titrating to bowel tolerance, anascorbemia and acute induced scurvy. *Med Hypoth* 1981;7:1359-76.
14. Hammerly MA. ITP; *Enciclopedia Médica Moderna* 1972;3:1331.
15. Carpenter KJ. The history of scurvy and vitamin C. 1986:6.
16. Cathcart RF. The third face of vitamin C. *J Orthomolecular Med* 1993;7(4):197-200.
17. Halliwell B. Vitamin C: poison, prophylactic or panacea ? *TIBS* 1999;24:255-9.
18. McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1997;126:307-14.

Recibido: 11 de octubre de 2001. Aprobado: 26 de diciembre de 2002.

Dr. *Enrique González Vergara*. Centro de Química ICUAP. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
16 Sur 6301 Puebla, Puebla. México. CP. 72570. engonzal@siu.buap.mx