

INTOXICACIÓN POR COLCHICINA: REVISIÓN A PROPÓSITO DE UN CASO

COLCHICINE INTOXICATION: REVIEW AND CASE REPORT

COLCHICINA TOXIKAZIOA: KASU BATEN INGURUKO BERRIKUSKETA

I. Cearra, G. Cancho, E. Castrillo

Unidad docente de Basurto. UPV-EHU. Hospital de Basurto. Bilbao. Bizkaia. España UE.

RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente intoxicado con colchicina, tras automedicarse en un ataque de gota, pero siguiendo la posología indicada en el prospecto, por un probable error de imprenta. Ello nos da ocasión de realizar una revisión sobre una medicación muy frecuente para una patología muy prevalente, donde el estrecho margen terapéutico es uno de sus rasgos definitorios, y que exige por tanto un correcto conocimiento de su manejo y una cuidadosa educación del paciente.

Palabras clave: colchicina, intoxicación

SUMMARY

We show a colchine case report in a patient automedicated during a gout attack, but following the posology contained in the patient information leaflet, because of a probable printing error. That brings us the chance to make a review about a very frequent drug for a quite prevalent pathology, in which the narrow therapeutic margin is one of its defining features and that consequently demands a right knowledge of its management and a careful education of the patient.

Keywords: colchicine, intoxication

LABURPENA

Colchicinaz kutsatutako gaixo baten kasua aurkezten dugu, erabilera-orrian adierazitako posologia jarraituz, hezuerialdi batean medikatu ondoren, inprimategi-errakuntza bat dela eta, ziur aski. Honek, ohikoa den sendagai baten berrikusketa egiteko aukera ematen digu. Sendagai honen alde terapeutiko estua bere ezaugarri berezietako bat da eta ondorioz, bere erabileraren ezaguera zuzena eta gaixoaren hezkuntza arduratsua eskatzen ditu.

Hitz gakoak: colchicina, toxicazioa

Correspondencia:
Iñigo Cearra Guezuraga
c/ Iparragirre 39, 6º Dcha.
48011 Bilbao, Bizkaia, España UE.
Correo electrónico: inigocearra@hotmail.com

EL CASO

Se presentó en la Urgencia del Hospital de Basurto y se ingresó en el servicio de Medicina Interna (pabellón Revilla) a un varón de 86 años, con clínica de náuseas y vómitos sin otros síntomas asociados, tras la toma de colchicina por un ataque agudo de gota.

Como antecedentes, presentaba HTA de 15 años de evolución y bronquitis crónica de 30, siendo exfumador desde hace 24 años con un índice de 104 paquetes-año y refiriendo consumo moderado de alcohol. Además, estaba diagnosticado desde los 61 años de hiperuricemia con artitis gotosa en articulación carpometacarpiana y metacarpofalángica de primer dedo de la mano izquierda. Su tratamiento habitual comprendía bromuro de ipratropio, formoterol, lisinopril/hidroclorotiazida y alopurinol a pauta fija y colchicina, si precisase.

La exploración física y complementaria resultó anodina, excepto la aparición en la analítica de ligera hipernatremia e hipopotasemia que se estabilizó a lo largo del ingreso; y elevación moderada de GOT, GPT, GGT y LDH con tendencia a la normalización al alta. Además, presentaba dolor, rubor y calor de articulaciones afectas de artitis gotosa, anteriormente referidas.

El paciente refirió haber consumido el día del ingreso 8 comprimidos de la presentación Colchimax® (0.5mg colchicina/comprimido), a razón de 2 comprimidos cada 15 minutos, de acuerdo con lo indicado en el prospecto (Figura 1). Sin embargo, esto supone la ingesta de 4mg en una hora, siendo el máximo recomendado (Micromedex 2007 ®) 0.5mg/h, esto es, ocho veces menos.

El paciente quedó ingresado con el diagnóstico de intoxicación por colchicina durante 5 días, recibiendo tratamiento sintomático. La situación del paciente permaneció estable durante la estancia, desapareciendo los síntomas que obligaron su ingreso. Presentó una mejoría del proceso inflamatorio local tras tratamiento con indometacina. Tuvo, como se ha comentado, ciertas alteraciones analíticas sin repercusiones clínicas, por lo que se le mantuvo hospitalizado hasta que se regularizaron.

RESEÑA HISTÓRICA (1, 2, 3)

Tanto la colchicina como su principal indicación, la gota, son viejos personajes en la historia de la medicina. Remedio y enfermedad han ido de la mano durante siglos, hasta la actualidad, de manera que parece casi obligado realizar una breve reseña histórica al respecto.

Qué decir de la gota; es vieja como la humanidad. Su rastro más remoto se ha hallado en momias de hasta 4000 años de antigüedad, en forma de urato en tofos articulares. Ya en los famosos papiros de Ebers, alrededor de 1500 a.C., aparece su descripción entre otras muchas

Figura 1

enfermedades descritas en aquella época. Hipócrates la describió, de acuerdo con su teoría humoral, como el resultado de un desequilibrio de los humores corporales. Galeno, el otro gran padre de la medicina clásica, fue un paso más allá, y supuso que la gota no se debía al acúmulo de los humores clásicos, sino al de una sustancia tóxica o "humor pecaminoso". Con ello, introducía, de manera inadvertida o no, la otra de las dos vías patogénicas que componen la enfermedad: si Celso había apreciado una tendencia familiar a padecer la gota, Galeno estableció cómo el ambiente, un determinado estilo de vida, y de dieta, predisponía a la enfermedad. Efectivamente, a lo largo de la historia, sólo los potentados de cada época podían permitirse llevar una dieta favorecedora de la enfermedad, con carne, marisco y vino en grandes cantidades, y esto convertía a la gota en una enfermedad de reyes y nobles. Son innumerables los ejemplos de grandes personajes históricos que sufrieron esta enfermedad en sus carnes; un buen exponente lo constituyen Carlos V y su hijo Felipe II, quienes integran las dos vías patogénicas mencionadas, herencia y ambiente; hasta qué punto habría cambiado la historia, si cualquiera de ambos monarcas, pero sobre todo el guerrero Carlos V, no hubiesen visto limitada su acción en muchos casos a causa de los horribles dolores provocados por ataques de gota, es algo que quedará siempre abierto a la especulación. Por fin, la última referencia histórica obligada es a Sir Thomas Sydenham, cuya descripción en 1683 de la gota, que él mismo padecía, no ha sido superada en viveza y plasticidad: "Now it is a violent stretching and tearing of the ligaments- now it is a gnawing

Ampliación de la figura 1

pain and now a pressure and tightening. So exquisite and lively meanwhile is the feeling of the part affected, that it cannot bear the weight of bedclothes nor the jar of a person walking in the room".

En cuanto a la colchicina, objeto de nuestro estudio, hay que señalar que proviene del *Colchium autumnale*, una planta de la familia de las liliáceas ampliamente distribuida y fácil de encontrar. Se le conoce con varios nombres, como Narciso de Otoño, Espantapastores, Mata perros (estos dos últimos ya nos dan idea de su toxicidad), Azafrán Bastardo (por su gran y peligroso parecido con el azafrán silvestre), o Azpedar, en euskera. La planta fue descrita por vez primera en el s.I a.C. en la obra de Dioscórides De Materia Medica. A Alejandro de Tralles, en el s. VI d.C., se le atribuye ser el primero en asociarla al tratamiento de la gota. Ya en el siglo XVIII, Nicolás de Husson prepara la primera solución conteniendo colchium, la cual gozó de gran aceptación y distribución durante el s.XIX, bajo el nombre de "Agua de Husson". Uno de sus más ilustres beneficiarios fue el presidente estadounidense Benjamín Franklin. Por fin, Houde, consiguió la síntesis de la propia colchicina, persistiendo aún hoy en nuestro Vademécum una presentación del medicamento llamada Colchicine-Houde®.

COLCHICINA: MECANISMO DE ACCIÓN, APLICACIONES (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10)

El principio activo del *Colchium autumnale*, la colchicina, actúa mediante la unión reversible y selectiva a la tubulina celular, impidiendo de esta manera su polimerización para formación de microtúbulos (**Figura 2**); este hecho consigue "paralizar" a la célula, inhibiendo la movilización de vesículas intracelulares y la secreción extracelular. No en vano, la colchicina fue históricamente uno de los primeros quimioterápicos ensayados. Sobre los leucocitos, produce inhibición de la adherencia del movimiento amebode, de la degranulación de los lisosomas y de la quimiotaxis. De esto último se entiende su aplicación para ciertas enfermedades de base autoinmune, además de la artritis

gotosa: especialmente indicada para la fiebre mediterránea familiar y la enfermedad de Behçet, también ha sido propuesta en el manejo de la amiloidosis, la pericarditis aguda refractaria o la paniculitis mesentérica, entre otras.

FARMACOCINÉTICA GENERAL (4, 5, 7, 10)

La colchicina tiene una muy rápida absorción por vía digestiva, alcanzándose el pico plasmático a los 30-120 minutos, con una importante circulación enterohepática. Vieja en suero unida a proteínas plasmáticas en una fracción del 30%, consiguiendo concentraciones elevadas en hígado, riñón, bazo y tracto gastrointestinal. Tras una vida media de 20-60 minutos, es metabolizada predominantemente por vía hepática por desmetilación y un 20 % se elimina inmodificada por vía renal.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS (4, 5, 7, 10)

Como se ha señalado, la colchicina se metaboliza en el hígado mediante desmetilación, llevado a cabo por el citocromo 3A4, una isoforma del citocromo P450.

De manera que todos los fármacos que actúen sobre este citocromo interaccionaran en el metabolismo de la colchicina. Existen tres grupos:

- Los inhibidores del sistema de citocromos, como la cimetidina. Inhiben el citocromo, de manera que impiden su metabolización y aumentan los niveles de colchicina libre en plasma; por lo tanto generan una mayor facilidad de intoxicación incluso a dosis terapéuticas.
- Los inhibidores específicos del citocromo 3A4, entre los que destaca especialmente el verapamilo, aunque también el ketoconazol, la eritromicina e incluso el zumo de uva. Estos actúan como los anteriores inhibiendo el metabolismo de la colchicina, y aumentando el riesgo de intoxicación, consecuentemente.
- Los substratos del citocromo 3A4 como los estrógenos o los esteroides. En este caso la interacción dependerá de la afinidad por la enzima, es decir, el que menos afini-

dad posea, no será metabolizado y aumentará sus niveles libres en plasma promoviendo su toxicidad.

VÍAS DE INTOXICACIÓN

Habitualmente, la ingesta de colchicina se produce en un contexto terapéutico, para el tratamiento del ataque agudo de gota o alguna de las otras patologías mencionadas. En nuestro medio, contamos con dos presentaciones comerciales, a las que ya se ha hecho referencia: Colchimax®, la mayoritaria, y Colchicina Houde®.

Sin embargo, no es en absoluto despreciable y sin embargo sí muy desconocida la posibilidad de una ingestión accidental a partir de *Colchium autumnale*. Hay que recordar de nuevo el enorme parecido entre esta planta y la *Crocus sativa*, o azafrán silvestre, muy utilizada con fines culinarios. Es fácil, pues, la confusión e intoxicación, y de ello hay constancia en la literatura (11, 12, 13). Puede observarse el parecido entre ambas en las Figuras 3 y 4.

DOSIS DE INTOXICACIÓN (4, 5, 7, 10)

La dosis terapéutica en casos de ataque agudo de gota es de 1mg/ 2-3 horas, alcanzando un máximo de 6mg/día, y normalmente hasta que ceda la clínica o hasta que aparezcan náuseas, vómitos o diarrea.

El gran problema de la colchicina es su estrecho margen terapéutico, ya que la dosis máxima de ataque agudo es muy cercana a la dosis con la que se han descrito muertes en la literatura (7mg/día). Además existe una gran variabilidad interindividual, de manera que se han registrado supervivientes a dosis de 50-60mg.

En general se consideran dosis tóxicas las que superan los 0,5mg/kg y potencialmente letales si son mayores de 0,8 mg/kg. Es importante ajustar la dosis a los pacientes que padezcan insuficiencia renal y/o hepática, y a los pacientes ancianos, con función hepática y renal disminuida.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico en los casos de intoxicación por colchicina es fundamentalmente clínico. A pesar de que no existen síntomas ni signos claramente específicos, la clínica nos debe orientar sobre todo en aquellos casos en los que el paciente se encuentre en fallo multiorgánico de etiología no aclarada y en los casos de aparición de alopecia a los 7 días de inicio del cuadro. Ante estas situaciones debemos preguntar por el tratamiento habitual del paciente y descartar la posibilidad de intoxicación por colchicina.

Figura 1

La determinación de los niveles plasmáticos de colchicina es otro de los pilares diagnósticos pero en nuestro medio no se emplea.

CLÍNICA (5, 14, 15, 16)

La progresión de la clínica está clásicamente dividida en tres fases. En la primera predominan los síntomas gastrointestinales; en la segunda fase la depresión de la médula ósea junto con la afectación de varios órganos y sistemas marcan la evolución; y en la tercera, el signo más característico es la alopecia.

La primera fase va desde el inicio del cuadro hasta las primeras 24 horas. En las primeras 6 horas comienzan las náuseas, los vómitos y la diarrea acompañado de dolor abdominal y malestar general. El tubo digestivo es el primer aparato afectado ya que la colchicina actúa como antimitótico y al tener el tubo digestivo una alta tasa de renovación celular, es uno de los puntos diana.

Posteriormente se van sucediendo alteraciones hidroelectrolíticas (hipocalcemia, hiponatremia e hipokaliemia), leucocitosis periférica e hipovolemia por pérdida de líquidos y extravasación de líquido al espacio extracelular, lo que conlleva hipotensión.

La segunda fase se prolonga desde el primero hasta el séptimo día. Dentro de las primeras 48 horas se va instaurando el fallo paulatino de diversos órganos:

- A nivel cardíaco se producen alteraciones de la conducción como arritmias o asistolias, cambios en el electrocardiograma con cambios del intervalo ST que asciende y de la onda T que desciende y finalmente shock cardiogénico por toxicidad miocárdica directa.

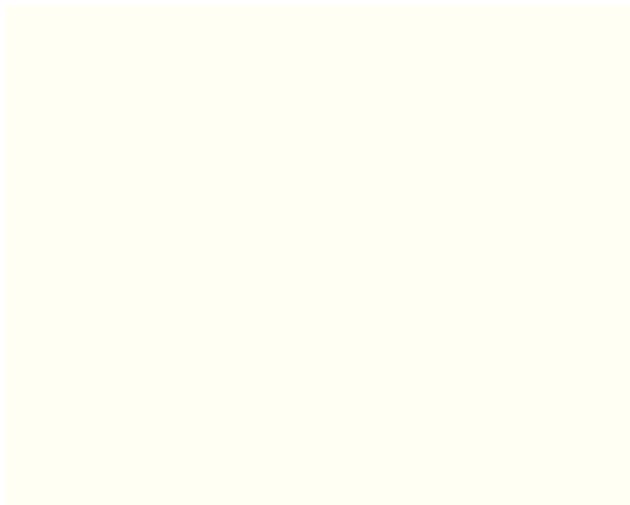


Figura 13 (*Crocus sativa*)

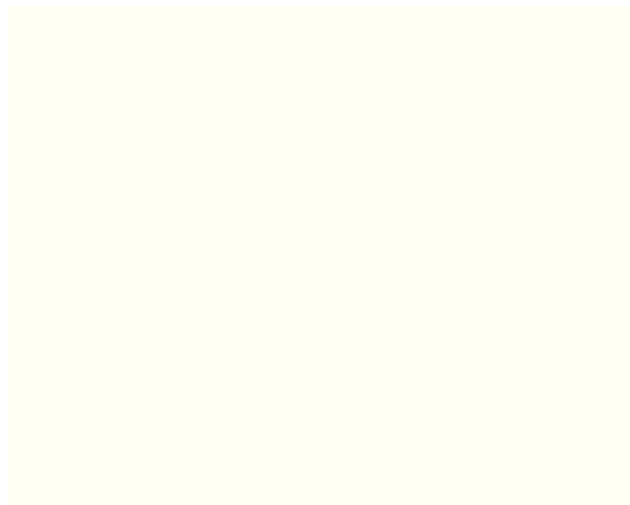


Figura 4. (*Colchium autumnale*)

- A nivel muscular se instaura una marcada debilidad, con rhabdmiolisis, que origina mioglobinuria y necrosis del tejido muscular.
- A nivel hematológico se produce una coagulación intravascular diseminada por consumo de los factores de coagulación, hipoprotobinemia, descenso del fibrinógeno y aumento de los productos de degradación de fibrina.
- A nivel hepático se instaura una hepatopatía aguda con hepatomegalia, aumento de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina. Rara vez da lugar a un fallo hepático fulminante.
- A nivel pancreático origina una pancreatitis aguda con liberación de enzimas pancreáticos.
- A nivel renal no existen evidencias de toxicidad directa, a pesar de que la colchicina se concentra en riñón. Normalmente la insuficiencia renal aguda es debido al cuadro de hipovolemia, a la hipoxia y a la mioglobinuria. El cuadro típico consiste en oliguria sensible a la administración de líquidos, hematuria y proteinuria.

A partir del segundo día hasta el final de la segunda fase, se van sumando más órganos afectados:

- A nivel pulmonar se produce hipoxia, edema agudo de pulmón y distress respiratorio como resultado de una debilidad generalizada de los músculos respiratorios. Además la colchicina posee un efecto tóxico directo sobre el sistema respiratorio causando daño capilar y extravasación
- Se instauran desordenes hidroelectrolíticos y acidosis metabólica marcada, aumentada por la inhibición del metabolismo intracelular y acumulo de ácidos orgánicos.
- A nivel hematológico aparece una supresión de médula ósea con leucopenia y trombocitopenia profundas,

aumentando el riesgo de infección y de hemorragias. Posteriormente se produce una anemia marcada que agrava el estado general del paciente.

- A nivel del sistema nervioso central se produce una depresión del estado mental que progresa hacia delirium, estupor y coma.
- A nivel del sistema nervioso periférico se origina una neuropatía axonal periférica con pérdida o disminución de los reflejos y una parálisis ascendente con patrón clínico sensitivo motor distal, sin dolor ni manifestaciones autónomas que cesa tras la retirada del fármaco. En el electromiograma se observa un patrón miopático con descargas miotónicas generalizadas y aumento de las latencias distales y enlentecimiento de la velocidad de conducción de las ondas F.

La tercera fase, que engloba del séptimo día en adelante, se aprecia una leucocitosis reactiva que indica la recuperación de la médula ósea y una alopecia transitoria que desaparece tras varias semanas. La alopecia es uno de los signos guía de la intoxicación por colchicina; se debe al efecto antimitótico sobre los folículos pilosos que están en fase anágena (fase de crecimiento), produciendo el llamado Defluvio Anagénico. Existen otra serie de síntomas que pueden aparecer de manera puntual en tratamientos intravenosos o tratamientos a largo plazo como es el caso de la esterilidad masculina por astenospermia, oligospermia o azoospermia, que debemos tener en cuenta en pacientes tratados con colchicina. Pasado este momento el paciente se recupera progresivamente.

TRATAMIENTO (5, 14, 15, 17)

El manejo del paciente con intoxicación por colchicina comprende básicamente maniobras para eliminar el fármaco del organismo y tratamiento sintomático.

Ante un consumo reciente está indicado el uso de eméticos y/o realización de un lavado gástrico con carbón activado asociado a un laxante salino. Forzar la diuresis únicamente está indicado en fases iniciales, mientras que otras medidas de eliminación extrarrenal no son útiles.

Existe un antídoto específico, aún en fase de experimentación, el Fab-anticolchicina. Produce, por una parte, la reversión de la unión colchicina-tubulina explicada en el mecanismo de acción. Por otra, los propios fragmentos de Fab se unen a la colchicina; esto último la remueve del tejido periférico, aumentando la concentración total de colchicina en sangre, si bien disminuye la concentración de colchicina libre, que es la que ejerce toxicidad. Parece que puede llegar a revertir las alteraciones hemodinámicas, pero no evita la toxicidad hematológica si administración es tardía. No obstante, cabe repetir que se trata de un tratamiento todavía experimental; por tanto, se trata de una opción de futuro.

Por último, señalar que el tratamiento sintomático estaría encaminado a corregir las disfunciones más habituales. A grandes rasgos, consistiría en bicarbonato sódico en caso de acidosis metabólica; mantener la volemia con diuresis elevada y alcalinas si hay rhabdomiolisis; solución bicarbonatada y dobutamina ante un shock cardiogénico con QRS ancho; sueroterapia, dopamina y posición de Trendelenburg frente a la hipotensión; G-CSF (factor estimulante de la colonia de granulocitos) si aparece mielosupresión y analgésicos (AINEs u opiáceos) para controlar el dolor.

CONCLUSIONES

Al final de la redacción de este artículo, ya ha sido cursado un aviso a la empresa editora del prospecto de Colchimax®, del que todavía no hemos recibido respuesta, sin haberse enviado de momento notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Sumándose a los ya muchos casos publicados (18, 19), la presente revisión, al margen del aspecto anecdótico, si se quiere, de la errata detectada, debe servirnos para recordar la facilidad con que pueden darse en la práctica clínica diaria intoxicaciones por colchicina, tanto por la relativa frecuencia con que se pauta, como por el estrecho margen terapéutico y por la falta de información adecuada, en algunos casos.

Cobra especial importancia la correcta anamnesis del paciente, llave de un diagnóstico que siempre debe tenerse presente en el diferencial ante un cuadro de las características del presentado en nuestro caso. Además, la

experiencia debería hacernos más cuidadosos a la hora de pautar esta medicación, en cuanto a información al paciente se refiere. Y no deberíamos olvidar tampoco la posibilidad de la intoxicación por ingestión de la propia planta de *Colchium autumnale*, por confusión con el azafrán; al fin y al cabo, "vivimos rodeados por la farmacia más grande del mundo: las plantas".

AGRADECIMIENTOS

Al servicio de Farmacia del Hospital de Basurto, que nos facilitó generosamente gran parte de la bibliografía empleada, y al servicio de Medicina Interna del mismo Hospital de Basurto, especialmente al Dr Nicanor García Jiménez, nuestro tutor en las prácticas integradas durante las cuales se realizó este trabajo, y supervisor del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. www.phc.vcu.edu/Feature/oldfeature/colchicine/colchicine.html
2. www.gouteducation.org/gout/history.aspx
3. www.medynet.com/elmedico/aula/tema15/gota1.htm
4. Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 672-8.
5. Mencias Rodriguez E, Mayero Franco LM. Manual de toxicología Básica. Diaz de Santos Madrid 2000.
6. Fórmula de la colchicina (www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c103.htm#formula)
7. Guía de prescripción terapéutica (www.imedicinas.com/GPTage/)
8. www.thomsonhc.com
9. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Pomari F, Moratti et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COLchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med* 2005 26; 165: 1987-91.
10. Ben-Cherit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 48-59.
11. Brn i N, Viškovi I, Peri R, Dirli A, Vitezi D, Cuculi D. Accidental plant poisoning with *Colchicum autumnale*: report of two cases. *Croat Med J* 2001; 42: 673-5.
12. Sundoz Z, Nincevic Z, Definis-Gojanovic M, Glavina-Durdov M, Jukic I, Hulina N et al. Fatal colchicine poisoning by accidental ingestion of meadow saffron-case report. *Forensic Sci Int* 2005 10; 149: 253-6.
13. Brvar M, Ploj T, Kozelj G, Mozina M, Noc M, Bunc M. Case report: fatal poisoning with *Colchicum autumnale*. *Crit Care* 2004; 8: R56-9.
14. Ward Donovan J En Clinical management of poisoning and drug overdose. Saunders Co 3rd Ed USA 1998.
15. González Anglada MI, Juárez Alonso S, Capilla Pueyo R, Cobo Mora J, Torres E. Envenenamiento por colchicina: Una intoxicación grave poco conocida. *Emergencias* 1998; 10: 325-26.
16. Güven AG, Bahat E, Akman S, Artan R, Erol M. Late diagnosis of severe colchicine intoxication. *Pediatrics* 2002; 109: 971-3.
17. Baud FJ, Sabouraud A, Vicaut E, Taboulet P, Lang J, Bismuth C et al. Brief report: treatment of severe colchicine overdose with colchicine-specific Fab fragments. *N Engl J Med* 1995 9; 332: 642-5.
18. Sánchez Muñoz LA, Ferrero Beneítez O, Franco-Vicario R, del la Villa FM. Intoxicación aguda por colchicina. *An Med Interna* 2000; 17: 109-10.
19. Maxwell MJ, Muthu P, Pritty PE. Accidental colchicine overdose. A case report and literature review. *Emerg Med J* 2002 ; 19: 265-7.