



CARTA CLÍNICA

Características clínicas y terapéuticas de la intoxicación por colchicina



Clinical and therapeutic characteristics of toxicity

La colchicina fue aprobada en 1960 en España para el tratamiento del ataque agudo de gota y de la fiebre mediterránea familiar¹. Sin embargo el primer ensayo clínico aleatorizado con la colchicina en gota aguda se realizó en 1987². En los últimos años se ha incrementado su uso fuera de indicación (*off-label*), especialmente en el tratamiento de la pericarditis³.

En nuestro país existen dos formulaciones de colchicina³, colchicina en comprimidos de 1 mg, y Colchimax®, una combinación de colchicina 0,5 mg y dicitoverina 5 mg, un antiespasmódico y antisecretor gástrico que mejora la tolerabilidad gastrointestinal y aumenta su absorción. Esta última característica, favorable desde el punto de vista terapéutico, se convierte en un importante inconveniente en los casos de sobredosis, ya que acorta los tiempos de intervención.

La dosis recomendada para el tratamiento de la gota aguda es de 1 mg al inicio de los signos clínicos, pudiendo repetir 1 mg una o dos horas después¹. Dosis superiores a 2 mg no han demostrado mayor eficacia pero sí un incremento de los efectos adversos^{4,5}. Se puede continuar la administración hasta 4 días seguidos, pero sin superar la dosis total acumulada de 6 mg durante los 4 días.

Este artículo pretende ayudar al lector a diferenciar las fases clínicas de una intoxicación potencialmente mortal, con un largo periodo asintomático inicial, y destacar la importancia de su manejo precoz.

Presentamos el caso de un varón de 54 años, de 70 kg de peso, con antecedentes personales de hipertensión arterial e hiperuricemia, es traído a Urgencias tras la ingesta medicamentosa con finalidad autolítica de 70 comprimidos de Colchimax® (dosis total de colchicina: 35 mg).

En una primera valoración, a los cuarenta minutos de la ingesta medicamentosa, el paciente se encontraba consciente, hemodinámicamente estable y asintomático. El hemograma, bioquímica, electrocardiograma y la radiografía de tórax realizadas en ese momento eran normales. A la vista de la dosis ingerida (>0,5 mg/kg) y del tiempo

	1 hora	12 horas	24 horas	2 días	3 días	5 días	15 días
Leucocitos x10 ³ /μL	9,2	9,6	8,9	7,8	5,6	7	9,6
Plaquetas x10 ³ /μL	210	220	180	130	96	100	340
AST (U/L)	18	85	103	295	205	87	19
ALT (U/L)	29	40	45	44	325	247	52
CPK (U/L)	88	206	548	864	560	458	105
LDH (U/L)	184	734	874	822	437	376	157

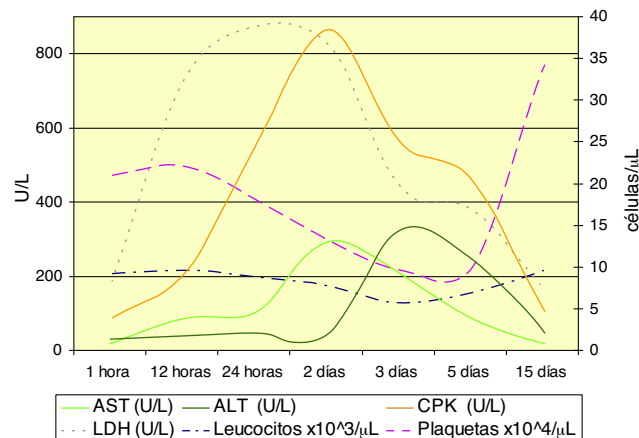


Figura 1 Evolución analítica observada en la intoxicación por colchicina del paciente.

transcurrido, se realizó lavado gástrico (obteniéndose abundantes comprimidos) y se administró 50g de carbón activado.

Ingresó en Observación, donde a las 6 horas de la ingesta comenzó con dolor abdominal, vómitos y deshechos diarreicos. Se administró metoclopramida 10 mg cada 8 horas intravenoso y 2.000 ml de suero fisiológico 0,9% y 1.000 ml de glucosado 5%, con 20 mEq ClK, en las siguientes 24 horas, con mejoría parcial.

El paciente permaneció en observación 48 horas y posteriormente ingresó en la planta de Medicina Interna.

Durante el ingreso se registraron las siguientes alteraciones analíticas (fig. 1). El primer parámetro que se elevó fue la LDH, siendo máxima a las 24 horas tras la ingesta, con cifras de 874 U/L (valores de referencia entre 125-220 U/L). Se detectó rhabdomiólisis al segundo día, creatina cinasa de 864 U/L (1-170), y se detectó una hipertransaminasemia, con elevación de la aspartato aminotransferasa de 295

Tabla 1 Fases clínicas de la intoxicación por colchicina

Fase	Duración	Síntomas
0 Fase inicial	0-12 horas	Asintomática
I Fase gastrointestinal	2-24 horas	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea Hipovolemia y alteraciones electrolíticas Leucocitosis
II Fase mielodepresión	2-7 días	Supresión medular, leucopenia y trombocitopenia Insuficiencia cardíaca Insuficiencia renal Elevación enzimas hepáticas, insuficiencia hepática Hipoxemia, edema pulmonar y síndrome de distress respiratorio Insuficiencia renal Rabdomiólisis Acidosis metabólica, hipocalcemia Disfunción orgánica y muerte
III Fase recuperación medular	A partir 7.º día	Leucocitosis reactiva Alopecia transitoria

U/L (5-38) el segundo día, y la alanina aminotransferasa de 325 U/L (5-41) el tercer día. Presentó una plaquetopenia entre el tercer y cuarto día, 96.000 plaquetas/ μ L, y una leve leucopenia el tercer día, 5.600 leucocitos/ μ L.

El paciente presentó una progresiva normalización del ritmo intestinal y de la analítica, siendo dado de alta asintomático seis días después.

A los quince días, se realizó una analítica de control, presentando parámetros normales excepto una leve trombocitosis reactiva, 340.000 plaquetas/ μ L.

Se distinguen cuatro fases en la intoxicación por colchicina, con unos periodos de tiempo en cada fase también característicos^{6,7} (tabla 1). Cabe destacar la fase 0, en la que el paciente puede permanecer hasta 12 h completamente asintomático y, por tanto, sin ninguna manifestación que le mueva a consultar. Nuestro paciente presentó la clínica digestiva tras 6 horas asintomático. La fase II es la fase de mayor mortalidad.

El margen terapéutico de la colchicina es estrecho y su toxicidad dosis-dependiente⁸. Dosis <0,5 mg/kg solo suelen dar problemas gastrointestinales, que evolucionan favorablemente en 3-5 días. El riesgo de mortalidad aumenta considerablemente entre dosis de 0,5-0,8 mg/kg y 100% de mortalidad a dosis >0,8 mg/kg. Sin embargo, existe además una gran variabilidad idiosincrásica. Se han descrito casos de muerte con ingesta de dosis bajas de tan solo 7 mg⁹.

En nuestro caso el paciente ingirió una dosis >0,5 mg/kg, que se vería reducida tras el lavado gástrico, con la recuperación de abundantes comprimidos.

La colchicina se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal y los niveles terapéuticos se alcanzan entre los 30-120 minutos tras la ingesta. Tras un primer paso de metabolismo hepático, se distribuye por todos los tejidos. Se acumula en médula ósea, hígado, riñón, pulmones y tejido gastrointestinal. El 60% se elimina por el metabolismo hepático y sus metabolitos sufren recirculación enterohepática. El 40% restante se elimina por orina. Pacientes con insuficiencia renal o hepática tienen riesgo más elevado de toxicidad. En caso de Clcr < 30 ml/min está contraindicado su uso⁵.

El tratamiento de la intoxicación por colchicina es fundamentalmente de soporte. El lavado gástrico debe considerarse en aquellos casos en los que se estime que la ingesta se haya producido hasta en las dos horas previas, que es el plazo en el que se produce la absorción intestinal⁷. La administración de carbón activado es útil para retardar la absorción de la colchicina y disminuir la recirculación enterohepática.

A nuestro paciente se le realizó el lavado gástrico cuarenta minutos tras la ingesta, y se administró carbón activado cada 3 horas. A pesar de la rapidez de la actuación, el paciente presentó las alteraciones clínicas y analíticas descritas, atenuadas seguramente por la intervención precoz.

La diuresis forzada, la hemodiálisis y la hemoperfusión no están indicadas; su alto volumen de distribución y la unión del 50% del fármaco a proteínas plasmáticas hacen estos métodos ineficaces. Se ha descrito el uso de anticuerpos específicos anticolchicina con resultados favorables, pero no han llegado a comercializarse por la falta de ensayos clínicos que hayan demostrado su eficacia. El empleo de factores estimuladores de colonias es útil para el tratamiento de la citopenias inducidas por colchicina, pero no evitan su toxicidad¹⁰.

La intoxicación por colchicina es un cuadro severo y de riesgo vital. La dosis ingerida y el tiempo transcurrido a su llegada a Urgencias juegan un papel esencial en el tratamiento. En los casos en los que carezcamos de la información, debemos mantener un alto índice de sospecha en pacientes que lleguen a Urgencias con un cuadro de diarrea, vómitos, hipotensión, acidosis láctica e insuficiencia renal prerrenal sin otra causa que lo explique. Debemos considerar al cuadro como una emergencia en la que el resultado va a depender del tiempo de respuesta.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica del producto [consultado 1 Mar 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/33720/FT_33720.pdf
 2. Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, McCredie M, Brooks PM, Jones M. Does colchicines work? The results of the first controlled study in acute gout. *Aust N Z J Med.* 1987;17:301-4.
 3. Villamañán E, Larrubia Y, Ruano M. Colquicina ¿qué hay de nuevo, viejo? *Med Clin (Barc).* 2012;139:295-9.
 4. Terkeltaub RA1, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1060-8.
 5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Colchicina: casos de sobredosis graves por errores de medicación. Nota informativa, 4 de agosto de 2010. Ref: 2010/11 [consultado 1 Mar 2014]. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2010/NI_2010-11_colchicina.pdf
 6. Amrollahi-Sharifabadi M, Seghatoleslami A, Amrollahi-Sharifabadi M, Bayani F, Mirjalili M, Am J. Fatal colchicine poisoning by accidental ingestion of *Colchicum persicum*: a case report. *Forensic Med Pathol.* 2013;34:295-8.
 7. Erden A, Karagoz H, Gümüşcü HH, Karahan S, Basak M, Aykas F, et al. Colchicine intoxication: report of two suicide cases. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:505-9.
 8. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, Juurlink DN, Nguyen P, Dubnov-Raz G, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol.* 2010;48:407-14.
 9. Montiel V, Huberlant V, Vincent MF, Bonbled F, Hantson P. Multiple organ failure after an overdose of less than 0.4 mg/kg of colchicine: role of coingestants and drugs during intensive care management. *Clin Toxicol (Phila).* 2010;48:845-8.
 10. Flanagan RJ, Jones AL. Fab antibody fragments: some applications in clinical toxicology. *Drug Saf.* 2004;27:1115-33.
- D. Navarro-González*, L. Sánchez-Iñigo y M. Díaz-Noáin
Servicio de Urgencias, Hospital García Orcoyen, Estella-Lizarrá, España
- *Autor para correspondencia.
Correo electrónico: davidsilos@hotmail.com
(D. Navarro-González).