

Intento autolítico con colchicina

Y. LARRUBIA MARFIL, E. VILLAMAÑÁN BUENO, E. JIMÉNEZ-CABALLERO,
R. DIAZARAQUE MARÍN¹, A. LUCENDO VILLARÍN², C. FERNÁNDEZ-CAPITÁN¹,
F. ARNALICH FERNÁNDEZ¹

Servicios de Farmacia, ¹Medicina Interna y ²Aparato Digestivo. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Resumen

La colchicina es un alcaloide empleado desde hace tiempo con éxito en el tratamiento de los ataques agudos de gota. Su eficacia reside en que inhibe la migración de las células inflamatorias y la acción de determinadas citoquinas, así como la producción de ácido láctico y la deposición de ácido úrico en los tejidos afectados.

La intoxicación por colchicina es poco frecuente pero puede acarrear consecuencias muy negativas para la salud si no se llevan a cabo rápidamente la descontaminación gástrica con lavado y carbón activo así como adecuadas medidas de soporte y reposición hidroelectrolítica.

Presentamos el caso de una paciente que ingresó en el hospital tras ingerir colchicina con fines autolíticos. La colchicina inhibe la división celular lo que explica las distintas fases de la intoxicación. La desproporción entre la dosis ingerida y su repercusión clínica podría obedecer al tratamiento concomitante con otros medicamentos o a peculiaridades de su metabolismo.

Palabras clave: Colchicina. Intento autolítico. Intoxicación.

Summary

Colchicine is an alkaloid that has been successfully used for a long time in the treatment of acute gout episodes. Its efficacy lies in its inhibition of inflammation cell migration and in the action of specific cytokines, as well as of the production of lactic acid and deposition of uric acid in affected tissues.

Colchicine toxicity is rare but may entail highly negative consequences for health unless a rapid gastric decontamination with stomach lavage and active carbon is carried out, and adequate support measures are taken as well as appropriate hydration and electrolyte replacement.

Recibido: 15-10-2002
Aceptado: 08-02-2003

Correspondencia: Elena Villamañán Bueno. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid.

We present the case of a patient who was admitted to hospital after ingesting colchicine with suicidal intention. Colchicine inhibits cell division, which explains its distinct toxicity stages. The lack of proportion existing between ingested dose and clinical impact may result from concomitant treatment with other drugs or from peculiarities in its metabolism.

Key words: Colchicine. Suicidal attempt. Toxicity.

INTRODUCCIÓN

La colchicina es un alcaloide soluble en agua derivado del *Colchicum autumnale* que bloquea la división celular por inhibición de la mitosis. Ha sido usado durante siglos en prevención y tratamiento de ataques agudos de gota.

No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual la colchicina es eficaz contra la enfermedad. Probablemente se debe a una inhibición de la migración de leucocitos y citoquinas en los tejidos afectados así como una disminución de la producción de ácido láctico por los leucocitos. Todo ello se traduce en una reducción en la deposición de ácido úrico y una menor respuesta inflamatoria.

La intoxicación por colchicina es poco frecuente pero se asocia con una alta morbi-mortalidad, actualmente el tratamiento se basa en medidas de soporte y descontaminación gástrica con lavado y carbón activo a fin de disminuir la circulación enterohepática.

En los últimos años se ha probado la utilidad de anticuerpos específicos que actúan secuestrando la colchicina y disminuyendo la fracción libre en sangre que es la toxicológicamente activa. La alta afinidad de los fragmentos Fc por la colchicina previene la vuelta al tejido de origen. Todo ello explicaría su utilidad clínica.

Presentamos una paciente que acudió al Servicio de Urgencias tras ingerir con fines autolíticos colchicina.

CASO CLÍNICO

Mujer de 30 años, 65 kg de peso, enfermera de profesión, con síndrome depresivo en tratamiento con fluoxetina y bromazepam, sin otra patología asociada, que acude a Urgencias por ingestión con fines autolíticos de 30 comprimidos de 0,5 mg de colchicina. Presentó al ingreso vómitos, diarrea y actividad de protrombina de 27% que requirió transfusión de plasma. A pesar de que la paciente fue trasladada a Urgencias dentro de la primera hora tras la ingestión, la administración de carbón activo, paso previo en el tratamiento de la intoxicación, no fue posible por falta de colaboración.

Ingresó en planta con dieta absoluta y nutrición parenteral total, trombopenia progresiva con hematomas periorbitales y hemorragia subconjuntival en ojo izquierdo que requirió transfusión de plaquetas.

Durante los primeros días se objetivó disminución de la concentración iónica plasmática, aumento de las enzimas hepáticas y musculares, secundario al daño hepático y rhabdmiolisis que fueron tratados con reposición hidroelectrolítica. A las 48 h presentó leucocitosis reactiva a la intoxicación y a las 72 h se inició la supresión medular. Al 5º día se presentó el nadir de la neutropenia, fiebre y se inició el tratamiento con filgrastim y antibioterapia (cefepima y teicoplanina). El tratamiento con estimulantes de granulocitos se interrumpió dos días después por leucocitosis que permaneció durante varios días. La leucocitosis de rebote es propia de la última fase de la intoxicación (Tabla I).

Los últimos días presentó pérdida capilar leve. Durante todo el ingreso fue controlada por el Servicio de Psi-

quiatria y dada su buena evolución se da el alta a los 15 días después del ingreso.

Diagnóstico al alta: intento autolítico severo, intoxicación aguda por colchicina con alteraciones gastrointestinales y electrolíticas, hiponatremia, neutropenia y trombopenia, rhabdmiolisis, neuropatía periférica y hepatopatía tóxica.

DISCUSIÓN

La colchicina se absorbe en un 25 a un 50% por vía oral y se metaboliza en un 80% en hígado por desacetilación mediada por el citocromo P 3 A4, isoenzima perteneciente al Cit P450 y el 20% restante se elimina de forma inalterada por vía renal.

La intoxicación es poco frecuente y se debe generalmente a intentos autolíticos o errores en la interpretación de la posología. A dosis tóxicas la colchicina inhibe la división celular lo que explica las distintas fases de la intoxicación:

1. Sintomatología gastrointestinal, depleción hídrica y leucocitosis. El tratamiento de la intoxicación aguda es básicamente de soporte, con reposición hidroelectrolítica, lavado gástrico (si la ingesta ha sido reciente y el paciente no ha tenido vómitos) y administración de carbón activo (útil porque la colchicina tiene recirculación enterohepática).

2. Mielodepresión, fallo multiorgánico, distrés respiratorio, hipocalcemia, afectación neuromuscular y supresión medular con una alta tasa de morbimortalidad.

3. En pacientes que sobreviven hay recuperación

Tabla I. Evolución analítica durante el ingreso

Día tto.	0 h	24 h	48 h	72 h	96 h	6º día	7º día	8º día	9º día	10º día	11º día	15º día
Tipo prothr (seg)	12,9	28,0	14,6	12,7	12,9	14,1	14,6	14,3	14,6	14,3	13,9	12,9
Activ. prothr (%)	82	27	67	85	87	74	70	73	70	72	72	87
INR	1,2	3,4	1,4	1,1	1,1	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,1
ALT/AST		0,26	0,20	0,25	0,42	1,2	1,45	1,52	1,63	2,3	2,32	
Bl T(mg/dl)		0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,7	0,8	0,7	0,6	0,5
k+ (meq/L)	4	3,6	3,7	4,9	4,6	4,9	5	4,7	3,6	4,2	4,2	4,3
Ca (mg/dl)		8	8,5	7,4	7,8	8,2	8,1	8,8	8,8	8,6	8,8	9
Na+ (meq/L)	138	142	135	137	134	128	129	126	126	118	119	132
CK (UI/L)		567	1.249	1.590	1.438	889	1.332	1.130	519	173		
LDH			3.383	2.550	1.847	584	532	970	1.333	909	779	
Hb (g/dl)	13,5	15,8	13,5	11,8	11,4	10,8	11,1	12,3	12,7	13,2	13,4	13
Leuco. (x1.000/μcg)	3,3	24,8	6,20	3,37	2,3	2,86	4,11	22,2	42,1	42,2	38,8	5,99
Neutrof. (%)	51,2	83,0	91,5	88,4	78,8	12,7	18,0	64,0	85,3	84,1	87,3	40,9
Plaquetas	267	226	50	30	42	29	51	90	87	89	110	280

medular (con leucocitosis de rebote) y del daño orgánico previo, y alopecia.

La severidad de la intoxicación generalmente depende de la dosis ingerida: dosis menores de 0,5 mg/kg se asocian a buen pronóstico y superiores a 0,8 mg/kg se asocian a mortalidad. La dosis letal se estima en 40-65 mg, aunque existe una gran variabilidad idiosincrásica.

En este caso a pesar de que la dosis ingerida es inferior a 0,5 mg/kg la sintomatología y las pruebas complementarias realizadas fueron desproporcionadas con respecto a la dosis ingerida, esto puede explicarse por

dos causas distintas: que su metabolización por desacetilación esté modificada por una alteración genética, o bien porque otro fármaco administrado de manera concomitante la haya inhibido. En este caso, dado que la paciente estaba siendo tratada con fluoxetina, inhibidor del citocromo P450, pudo provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de colchicina y favorecer la intoxicación. El conocimiento de estos mecanismos de toxicidad podría justificar la clínica exagerada de la paciente considerando la dosis de colchicina supuestamente ingerida.

Bibliografía

1. Guven AG, Bahat E, Akman S, Artan R, Erol M. Late diagnosis of severe colchicine intoxication. *Pediatrics* 2002; 109 (5): 971-3.
2. Dixon AJ, Wall GC. Probable colchicine-induced neutropenia not related to intentional overdose. *Ann Pharmacother* 2001; 35 (2): 192-5.
3. Sánchez Muñoz LA, Ferrero Beneítez O, Franco-Vicario Related Article R, De la Villa FM. Acute colchicine poisoning. *Ann Med Interna* 2000; 17 (2): 109-10.
4. González Angalada MI, Juárez Alonso S, Capilla Pueyo R, Cobo Mora J, Torres E. Envenenamiento por colchicina: una grave intoxicación grave poco conocida. *Emergencias* 1998; 10 (5).
5. Butletí Groc. Fundació Institut Català de Farmacologia. Universitat Autònoma de Barcelona, 1999; 12 (3).
6. Colchicine Pharmacokinetics. *Drugdex Drug Evaluations*. Micromedex® Healthcare Series.