



Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



CARTAS AL DIRECTOR

Interacción mortal entre colchicina y claritromicina

Fatal interaction between colchicine and clarithromycin

Sr. Director:

La colchicina es un fármaco antiinflamatorio, indicado y utilizado en el tratamiento de la crisis gotosa, tanto aguda como recurrente, así como en el tratamiento de gota crónica o reumatismo gotoso¹. Aunque su mecanismo de acción es desconocido, son ampliamente conocidas las vías por las que se metaboliza y excreta, las cuales se han relacionado con su toxicidad e interacciones con otros fármacos.

La intoxicación por colchicina es un hecho poco frecuente pero conlleva una alta morbimortalidad. Este hecho se ve aumentado en situaciones de riesgo como insuficiencia renal o tratamiento concomitante con fármacos inhibidores del citocromo P-450 o glicoproteína P, con el correspondiente aumento de la concentración sérica de colchicina como consecuencia de la competición por la misma vía de metabolismo o excreción.

Describimos un caso de intoxicación mortal por colchicina en el contexto de la administración simultánea con un inhibidor enzimático como es la claritromicina.

Descripción del caso

Varón de 52 años alérgico a penicilina con antecedentes de hipertensión e hiperuricemia en tratamiento crónico con colchicina 1 mg cada 24 h y alopurinol de 300 mg cada 24 h, que en los últimos 45 días realizó una dieta disociativa con pérdida de 11 kg. En marzo del 2008, acudió a urgencias por vómitos posprandiales y dolor abdominal, destacando en la analítica hipopotasemia ($K=2,9$ U) y ligera disfunción hepática (GOT=219, GPT=168 y AP=68%), siendo dado de alta con diagnóstico de hepatitis aguda en relación con la dieta. Cuarenta y ocho horas después, acudió de nuevo a urgencias por empeoramiento del estado general, con vómitos, diarreas e intenso dolor abdominal, destacando importante inestabilidad hemodinámica, motivo por el cual se decidió su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Para su estabilización precisó de la infusión continua de noradrenalina (1 mg/kg/min), intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica. En la analítica se observó: creatinina=2,3 mg/dl, GOT 502, GPT 218, actividad pro-

trombina (AP) 56%, leucocitos 1.600/mm³ y plaquetas 85.000/mm³. Ante la sospecha de shock séptico, se inició tratamiento antibiótico empírico con linezolid 600 mg cada 12 h y meropenem 1 g cada 12 h y búsqueda del foco infeccioso mediante un TAC de cráneo, tórax y abdomen. En el TAC se observó como único dato significativo el engrosamiento de pared de algunas asas de intestino delgado. Se realizó biopsia de médula ósea descartando proceso leucemoide. Ante la falta de resultados claros, se reinterrogó a la familia que explicó que 5 días antes del cuadro, había tenido un flemón dentario que fue tratado con claritromicina de 500 mg cada 12 y 72 h antes del ingreso sufrió crisis gotosa en la zona distal del miembro inferior izquierdo por lo que el propio paciente se aumentó la dosis de colchicina hasta un total de 12 mg administrados en 24 h, lo que supuso el doble de la dosis máxima recomendada (dosis máxima recomendada=6–7 mg/d). Ante esta información, el paciente fue diagnosticado de fallo multiorgánico secundario a intoxicación por colchicina potenciada por la administración concomitante de claritromicina.

En las siguientes 48 h presentó una mala evolución con progresión de la neutropenia y trombopenia, acidosis láctica, hepatitis tóxica, fallo renal anúrico y síndrome de distress respiratorio. El paciente precisó aumento progresivo de la perfusión de drogas vasoactivas, aporte de inotrópicos y hemodiafiltración veno-venosa continua sin ninguna respuesta, siendo finalmente éxitus a las 72 h del ingreso.

Discusión

La intoxicación por colchicina es un hecho poco frecuente asociado a una elevada mortalidad. En su evolución clínica se distinguen fundamentalmente 2 fases. Inicialmente predominan los síntomas gastrointestinales, y en una segunda fase aparece fallo multiorgánico con hipotensión, shock cardiogénico, distress respiratorio, insuficiencia renal, daño hepático, afectación del sistema nervioso central, hipocalcemia y supresión medular. En España, las dosis máximas recomendadas varían en función de la indicación. Las dosis mayores se utilizan en el tratamiento del ataque agudo de gota (10 mg distribuidos en 4 días), mientras que en el tratamiento de la gota crónica o reumatismo gotoso las dosis son de 1–2 mg diarios durante el tiempo que se considere oportuno¹. La gravedad de la intoxicación generalmente depende de las dosis ingeridas. Sin embargo, no existe consenso acerca de las dosis tóxicas de colchicina. Parece ser que dosis inferiores a 0,5 mg/kg se asocian a un buen pronóstico mientras que dosis superiores a 0,8 mg/kg se asociarían a una mayor mortalidad². En la bibliografía se han

descrito casos de intoxicación donde las dosis y la severidad del cuadro presentan una gran variabilidad. Existen 2 casos con fines autolíticos, en los que los pacientes ingirieron 15 y 30 mg de colchicina respectivamente, siendo dados de alta días después con buena evolución^{2,3}. Sin embargo, existe un caso de una paciente con antecedentes de artritis gotosa, que ante un ataque agudo y con la finalidad de calmar el dolor, ingirió 15 mg de colchicina (0,23 mg/kg) y tras evolucionar desfavorablemente, falleció a las 48 h de su ingreso⁴. Respecto a la posible interacción, encontramos un estudio retrospectivo⁵ en el que el 10,2% de los pacientes que recibieron concomitantemente claritromicina y colchicina, fallecieron. Dos casos más encontrados, describen una intoxicación aguda por colchicina⁶ y un cuadro de insuficiencia multiorgánica con muerte del paciente⁷, tras la administración simultánea de ambos fármacos. En nuestro caso, aunque la dosis de colchicina fue superior a la recomendada, no superaría los 0,5 mg/kg, por lo que la evolución del cuadro sería desproporcionado con la dosis ingerida. Esta situación podría explicarse por la administración concomitante con claritromicina, que al inhibir el metabolismo de la colchicina, podría provocar un aumento de los niveles plasmáticos y favorecer en mayor grado la intoxicación. Como conclusión, es importante no exceder las dosis máximas de los fármacos, tener en cuenta las interacciones tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas y sobre todo revisar el tratamiento crónico de los pacientes antes de una nueva prescripción, para así poder evitar posibles interacciones y agravamiento de los efectos secundarios. Esta intoxicación-interacción ha sido comunicada al Sistema Español de Farmacovigilancia mediante la tarjeta amarilla.

Bibliografía

1. Base de datos de Medicamentos (BOT). Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos. Abril 2009.
2. Larrubia Marfil Y, Villamañán Bueno E, Jiménez Caballero E, Diazaraque Marín R, Lucendo Villarín A, Fernández-Capitán C, et al. Intento autolítico con colchicina. *Farm Hosp.* 2003;27:188–90.
3. González Anglada MI, Juárez Alonso S, Capilla Pueyo R, Cobo Mora J, Torres E. Envenenamiento por colchicina: una intoxicación grave poco conocida. *Emergencias.* 1998;10:325–6.
4. García Martínez MA, González de la Rosa FJ, Bosacoma Ros N. Intoxicación fulminante por colchicina. *Farm Hosp.* 2008;32:124–34.
5. Hung IF, Wu AK, Cheng VC, Tang BS, To KW, Yeung CK, et al. Fatal interaction between clarithromycin and colchicine in patients with renal insufficiency: a retrospective study. *Clin Infect Dis.* 2005;41:291–300.
6. Rollot F, Pajot O, Chauvelot-Moachon L, Nazal EM, Kélaïdi C, Blanche P. Acute colchicin intoxication during clarithromycin administration. *Ann Pharmacother.* 2004;38:2074–7.
7. Dogukan A, Oymak FS, Taskapan H, Güven M, Tokgoz B, Utas C. Acute fatal colchicine intoxication in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Possible role of clarithromycin administration. *Clin Nephrol.* 2001;55:181–2.

M.J. Izquierdo Pajuelo^{a,*}, J.D. Jiménez Delgado^b,
J.F. Rangel Mayoral^a y F.J. Liso Rubio^a

^aServicio de Farmacia, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Infanta Cristina, Badajoz, España

^bUnidad de Cuidados Intensivos, Hospital Infanta Cristina, Complejo Hospitalario Universitario, Badajoz, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maizpa@hotmail.com
(M.J. Izquierdo Pajuelo).

doi:10.1016/j.farma.2009.11.002

Pancreatitis aguda secundaria a azatioprina versus pancreatitis autoinmune en un paciente con colitis ulcerosa

Acute secondary pancreatitis to azathioprine versus autoimmune pancreatitis in a patient with ulcerative colitis

Sr. Director:

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal muestran un mayor riesgo de presentar pancreatitis. Siendo la secundaria a medicamentos la causa mayoritaria, constituyendo un 63,4% de los casos¹. Se realizó una búsqueda en MEDLINE, utilizando en la estrategia de búsqueda los términos: acute pancreatitis and azathioprine y autoimmune pancreatitis. La azatioprina, inmunosupresor indicado entre otras muchas patologías en enfermedad inflamatoria intestinal, constituye uno de los principios activos más asociado a

pancreatitis aguda en este tipo de pacientes^{2,3}. Sin embargo el mecanismo por el cual se produce esta reacción adversa necesita ser mejor dilucidado siendo la mayoría de las veces idiopático⁴.

La pancreatitis autoinmune es una nueva denominación de pancreopatía aceptada internacionalmente como entidad nosológica en 2003, frecuentemente asociada a afecciones autoinmunes⁵. El interés por esta patología en los últimos años se ha incrementado por las mayores posibilidades diagnósticas debido al uso de nuevos marcadores de la enfermedad⁶.

Se presenta el caso de una paciente tratada con azatioprina que presentó un cuadro de pancreatitis aguda con una causalidad de probable según el algoritmo de Karl-Lasagne y su diagnóstico diferencial con una posible pancreatitis autoinmune.

Caso clínico

Mujer de 35 años de edad diagnosticada de colitis ulcerosa corticodependiente hace un año, sin alergias medicamentosas conocidas y con antecedentes de rinoconjuntivitis y asma