

## REPORTE DE CASO

**Sobredosis de Colchicina: Reporte de un Caso. Discusión de la dosis tóxica****Colchicine overdose: Case Report. Discussion of the toxic dose****<sup>I</sup>Corominas AI, <sup>II</sup>Ríos F, <sup>III</sup>Quevedo MG, <sup>IV</sup>Balconi S\***<sup>I</sup>Hospital Nacional Profesor Doctor Alejandro Posadas, Laboratorio de Emergencias<sup>II</sup>Hospital Nacional Profesor Doctor Alejandro Posadas, Unidad de Terapia Intensiva de Adultos<sup>III</sup>Hospital Nacional Profesor Doctor Alejandro Posadas, Servicio de Toxicología<sup>IV</sup> Hospital Nacional Profesor Doctor Alejandro Posadas, Laboratorio Central Buenos Aires-Argentina**RESUMEN**

La intoxicación por colchicina es una entidad poco común, pero que constituye una emergencia toxicológica extremadamente grave que pone en riesgo la vida del paciente. La intoxicación puede ocurrir por ingestión de tabletas de drogas que contienen colchicina o por ingesta de *Colchicum autumnale*, que florece en otoño en el Pirineo y es erróneamente colectado en lugar de *Allium ursinum*. La sobredosis debe ser reconocida tempranamente ya que el abordaje terapéutico debe ser llevado a cabo lo más rápido posible, para lograr un efecto beneficioso para el paciente. En este trabajo se presenta un caso de intoxicación con 50mg de colchicina como tentativa suicida, que evoluciona con falla multiorgánica y posterior buena evolución clínica que genera su alta a los diez días del ingreso al hospital. La falta de relación entre la alta dosis ingerida y la buena evolución de la paciente podrían explicarse por la existencia de polimorfismos en las enzimas involucradas en el metabolismo de esta droga.

**Palabras claves:** Colchicina, intoxicación, toxicidad.**ABSTRACT**

Colchicine intoxication is uncommon but it is a potentially life threatening toxicologic emergency. Intoxication may occur by ingestion of tablets of drugs containing colchicine as well as by consumption of *Colchicum autumnale*, which flowers in the Pyrenees in autumn and is often mistakenly collected as *Allium ursinum*. Overdose must be early recognized and treated appropriately to achieve a beneficial effect for the patient. In this work, we report the case of a patient intoxicated with 50mg of colchicine in a suicidal attempt. The patient developed multiple organ failure and recovered ten days after hospital admission. The dissociation between the ingested high dose and the good clinical evolution could be explained by the existence of polymorphisms in the enzymes involved in the metabolic pathway of this drug.

**Keywords:** Colchicine, intoxication, toxicity.**INTRODUCCION**

La colchicina es considerada como el fármaco de elección para el tratamiento de la artritis gotosa aguda y también se ha utilizado en el tratamiento de la amiloidosis, enfermedad de Behçet, dermatitis herpetiforme, fiebre mediterránea, enfermedad de Paget. Es una droga segura cuando es usada de acuerdo a las recomendaciones terapéuticas; sin embargo, la toxicidad puede ser considerable si se exceden las dosis recomendadas o si se administra en pacientes con contraindicaciones.

La colchicina se une a la proteína celular tubulina, arrojando la mitosis en metafase por

impedir la formación del huso mitótico. Causa despolimerización de los microtúbulos en células móviles como los granulocitos, inhibiendo su migración hacia el área inflamada y también su actividad fagocítica<sup>1</sup>. El efecto anti-inflamatorio puede ser mediado por su interacción directa con los microtúbulos y también por cambios a nivel transcripcional, que incluyen modulación de quimioquinas, producción de prostanoïdes, e inhibición de la expresión de moléculas de adhesión en neutrófilos y en células endoteliales<sup>2</sup>.

\*Autor correspondiente: Dra. Silvia Marcela Balconi  
Echenagucia 1131 Capital Federal CP 1408 Argentina  
Telef. 0541146421963. E-mail: balconis@uolsinectis.com.ar

La dosis recomendada es de 1mg inicial, seguida por 0,5mg cada 2-3 horas hasta que se calme el dolor, o hasta que provoque diarreas o vómitos, o hasta completar una dosis total de 6mg. El plan no debe repetirse dentro de los 3 días subsiguientes<sup>3</sup>.

La intoxicación con colchicina se caracteriza por la sintomatología multiorgánica y por el pobre pronóstico asociado con la administración de grandes cantidades de droga. La terapia es básicamente de soporte vital y estrecho control clínico-bioquímico. Se ha reportado muerte tras la ingesta de 7 mg, aunque se han descrito pacientes que sobrevivieron luego de la ingesta de 60 mg.

Presentamos una paciente que acudió al Servicio de Emergencias tras ingerir colchicina como tentativa suicida.

**PRESENTACIÓN DEL CASO**

Paciente de 20 años, sexo femenino, sin antecedentes patológicos de importancia ingresa 6 horas post-ingesta de 50 mg de colchicina, con vómitos profusos en una primera etapa de estrés gastrointestinal. Se realiza lavado gástrico con resultado negativo y se le administra carbón activado por sonda nasogástrica. Los resultados de laboratorio pertinentes fueron: Tiempo de protrombina: 25% del control, recuento de glóbulos blancos: 20 x103/µl, y recuento de plaquetas;

30x103/µl. Los valores de gases arteriales en sangre fueron: pH 7,41, presión parcial de dióxido de carbono: 31 y presión parcial de oxígeno: 73 Ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos 16 horas luego de la ingestión para monitoreo continuo. El examen físico revela una tensión arterial de 138/67, temperatura de 38°C, frecuencia cardíaca de 108 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 26 respiraciones por minuto. Se le administra heparina y un plan de hidratación parenteral.

La paciente evoluciona con falla multiorgánica (los órganos involucrados fueron tracto gastrointestinal, médula ósea, hígado, y músculo esquelético), observándose primero leucocitosis reactiva a la intoxicación y luego depresión de médula ósea, aumento de las enzimas hepáticas y musculares, hipocalcemia, distress respiratorio y shock; con alteraciones máximas al día 4 de evolución, que revierten a los siete días aproximadamente (ver evolución bioquímica en la tabla 1). Con buena evolución clínica, se otorgó el alta a los diez días, con parámetros de laboratorio normales.

Durante el control ambulatorio la paciente se mantuvo estable presentando como único cambio relativo a la intoxicación una alopecia, que revirtió en el plazo de dos meses. La paciente dejó de concurrir al hospital seis meses luego de la intoxicación, libre de secuelas.

**Tabla 1.** Evolución bioquímica de los hallazgos patológicos durante la internación

PARAMETROS	UNIDADES	VALORES (DIAS)								RANGO NORMAL		
		1	2	3	4	5	6	7	8			
Plaquetas	x103/µl	359	305	251	67	<50	<50	<50		306	150-300	
Blancos	x103/µl	20	30	33.7	14.4	11.8	8.1	5		11.5	5-10	
GOT/GPT	U/L	139/3		252/61		117/34	92/40	57/60			<30	
Lactato	Mmol/l	2.4		2.4				2.3			0-1.3	
Ca <sup>2+</sup>	Mmol/l	1.17		1.17					1.25	1.28	1.28	1.20-1.32
CaTotal	mg%			7.7	7.2			8.5	8.8			8.4-10.2
Actividad	%	25		21							97	70-100
RIN		3.07		3.68							1.02	
LDH	U/l	2599		1753		1109	817					240-280
CK	U/l	323		778		409	323	229		68	32	<145
Química en orina				Proteinas++								
				+								
				Hemoglobina								
				+++								

**DISCUSIÓN**

En base a una exhaustiva revisión de la literatura, éste caso constituye el primer reporte de intoxicación por colchicina en nuestro país. La dosis ingerida por la paciente está en el límite superior de dosis reportadas<sup>4,5</sup>.

La colchicina bloquea la mitosis en una primera etapa en tejidos con rápido índice de recambio celular, lo que provoca

gastroenterocolitis en una primera fase de la intoxicación, con pérdida de fluidos y daño hepatocelular. Es común la acidosis metabólica láctica, debido a la hipotensión y la hipovolemia, que puede exacerbarse por inhibición del metabolismo intracelular y acumulación de ácidos orgánicos. La pérdida de fluidos también origina la, hipomagnesemia,

hiponatremia e hipocalcemia. En una segunda fase se presenta hipoplasia de la médula ósea con leucopenia, trombocitopenia y coagulopatía por consumo precedida por una leucocitosis periférica; y alopecia en una tercera fase, habiendo observado todas estas fases en nuestra paciente, quien llegó a desarrollar falla multiorgánica, con rabdomiólisis por efecto miopático directo de la colchicina aunque sin deterioro renal, frecuentemente descrito en estos casos.

Por mecanismos aún no dilucidados se describe también como efecto tóxico de la colchicina en tejidos con recambio celular lento arritmias, falla hepática aguda y pancreatitis. Los pacientes con colapso hemodinámico temprano tienen peor pronóstico, y se propone que un aumento en los valores de troponina en estos pacientes es un rasgo indicador de necesidad de manejo más intensivo para rescatar al paciente<sup>6</sup>. Esta paciente no presentó falla hemodinámica.

Actualmente el tratamiento se basa en medidas de soporte y decontaminación gástrica. Ha sido reportado el uso de fragmentos Fab específicos con resultados positivos<sup>7</sup>, pero éstos aún no son accesibles comercialmente.

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

Sólo un 25-50% de la droga se absorbe por la vía oral, y el 80% es desacetilado en hígado por el citocromo p3A4, una isoforma del complejo del cit P450, y convertida en oxidicolchicina, metabolito más activo que la colchicina. El otro 20% es eliminado por riñón.

A partir del estudio del metabolismo del fentanilo por la forma duodenal del cit P450 3A4 se sugiere que otras drogas que también son metabolizadas por esta isoforma sufren un significativo efecto de primer paso intestinal y también metabolismo de primer paso hepático<sup>9</sup>. La variación idiosincrásica podría entonces explicarse por la diferente actividad de las enzimas polimórficas involucradas en el metabolismo de la droga.

Además, pacientes con insuficiencia renal, disfunción hepática, la interacción con otras drogas, desplazamiento en proteínas plasmáticas y alteración de la circulación enterohepática pueden modificar la presentación de la sintomatología del paciente intoxicado.

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, ante todo paciente que refiera haber ingerido colchicina en dosis superiores a las terapéuticas debería realizarse un tratamiento de soporte agresivo y un monitoreo estrecho de los parámetros de laboratorio más comprometidos en estos casos para prevenir la aparición de complicaciones fatales, teniendo en cuenta la ausencia de disponibilidad de tratamiento antidoto.

El conocimiento más detallado de las variables involucradas en la sensibilidad a la intoxicación permitirá definir con mayor precisión el riesgo de cada paciente en particular.

## BIBLIOGRAFIA

1. Insel AP. Drugs employed in the treatment of gout. En: Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE, editors. *The Goodman and Gilman's: The Pharmacokinetics Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: Saunders Co; 1999. p. 647-9.
2. Ben-Chetrit E, Bergmann S, Sood R. Mechanism of the anti-inflammatory effect of colchicine in rheumatic diseases: a possible new outlook through microarray analysis. *Rheumatology* 2006; 45 (3): 274-82.
3. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British national formulary*. London: The Association; 2002. (No 44).
4. Milne ST, Meek PD. Fatal colchicine overdose: report of a case and review of the literature. *Am J Emerg Med* 1998 Oct; 16 (6): 603-8.
5. Maxwell MJ, Muthu P, Pritty PE. Accidental colchicine overdose. A case report and literature review. *Emerg Med J* 2002 May; 19 (3): 265-7.
6. Van Heyningen C, Watson ID. Troponin for prediction of cardiovascular collapse in acute colchicine overdose. *Emerg Med J* 2005 Aug; 22 (8): 599-600.
7. Baud FJ, Sabouraud A, Vigaut E, Taboulet P, Lang J, Bismuth C, *et al*. Treatment of severe colchicine overdose with colchicine-specific Fab fragments. *N Engl J Med* 1995 March; 332 (10): 642-5.
8. Macleod JG, Phillips L. Hypersensitivity to colchicines. *Ann Rheum Dis* 1947; 6: 224-9.
9. Labroo RB, Paine MF, Thummel KE, Kharasch ED. Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: implications for interindividual variability in disposition, efficacy, and drug interactions. *Drug Metab Dispos* 1997 Sep; 25 (9): 1072-80.