

Intoxicación letal por colchicina

Lethal colchicine intoxication

Melinda M. Valdivia-Infantas¹,
Oscar Herrera-Miranda², Adrián Rodríguez-
Benites³

Valdivia-Infantas M, Herrera-Miranda O, Rodríguez-Benites A.
Intoxicación letal por colchicina. Rev Soc Peru Med Interna.
2022;35(4):-. <https://doi.org/10.36393/spmi.v35i4.690>

RESUMEN

Mujer de 36 años de edad que acudió al Servicio de Emergencia por náuseas, vómitos y diarrea, y no mencionó haber ingerido 60 comprimidos de colchicina de 0,5 mg. Se le diagnosticó diarrea aguda y fue dada de alta. Reingresó al día siguiente por debilidad y mareos, manifestando recién la ingesta de colchicina. La evolución fue tórpida, falleciendo a los tres días de la ingesta.

Palabras claves: colchicina, intoxicación, diarrea.

ABSTRACT

A 36-year-old woman who went to the Emergency Service for nausea, vomiting and diarrhoea, and did not mention ingesting 60 tablets of colchicine 0,5 mg. She was diagnosed with acute diarrhea and was discharged. She was readmitted the next day due to weakness and dizziness, manifesting the intake of colchicine. The evolution was torpid, dying three days after ingestion.

Keywords: colchicine, poisoning, diarrhea.

INTRODUCCIÓN

La colchicina es un alcaloide utilizado para el tratamiento de gota, enfermedad de Behcet, sarcoidosis, psoriasis y fiebre mediterránea familiar y últimamente se ha investigado en COVID-19.¹ Se encuentra en las plantas *Colchicum autumnale* y *Gloriosa superba*. La intoxicación por colchicina es rara, sin embargo, es grave y potencialmente

letal, como ya se señaló en un caso reportado previamente en nuestro medio², por lo que el diagnóstico precoz y manejo inicial es muy importante. Presentamos el caso de una paciente suicida que falleció por dicha intoxicación, pero que inicialmente se presentó solo con diarrea aguda.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 36 años, refirió que dos días antes del ingreso ingirió con fines suicidas 60 comprimidos de colchicina de 0,5 mg, presentó náuseas, vómitos y diarrea, acudió al Servicio de Emergencia sin revelar la ingesta del fármaco. Le indicaron suero endovenoso y posteriormente fue dada de alta. Reingresó al día siguiente por debilidad y mareos, manifestando recién la ingestión de colchicina. Negó antecedentes patológicos

Negó antecedentes patológicos

Al examen físico: frecuencia cardíaca 100/min, FR 20/min, PA 90/60 mm Hg, afebril, con frialdad distal, palidez, ruidos cardíacos y pulsos periféricos débiles, abdomen

¹ Médica internista, especialista en toxicología. Servicio de Emergencia, Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Profesora Asociada de la Facultad de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

² Médico especialista en medicina de emergencias y desastres. Servicio de Emergencia, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú. Profesor de la Facultad EAP Medicina Humana de la Universidad Privada Norbert Wiener, Lima, Perú

³ Médico especialista en medicina interna. Servicio de Emergencia, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú. Profesor de la Facultad EAP Medicina Humana de la Universidad Privada Norbert Wiener, Lima, Perú

distendido doloroso a la palpación, sin rebote. El resto del examen fue normal.

El hemograma mostró una hemoglobina de 17,3 gr/dl, leucocitosis de 50 800/mm³ con 53% de abastados y plaquetas normales. El resto de los resultados se muestran en la tabla N°1 donde se observó acidosis metabólica severa con *anión gap* elevado, alcalosis respiratoria, lactacidemia, hipoxemia, azoemia y gradiente alveolo arterial elevada.

En el electrocardiograma se evidenció taquicardia sinusal. A las dos horas del ingreso presentó mal patrón ventilatorio, cianosis, confusión, saturación de oxígeno de 69 % y paro cardiaco, se realizaron maniobras de RCP básico y avanzado, salió del paro a los 10 minutos, quedó en coma, con tubo endotraqueal conectado a ventilador mecánico, fluidoterapia con cloruro de sodio 9 %, poligelina y soporte vasopresor con noradrenalina; además, recibió bicarbonato de sodio al 8,4% en bolo y en infusión para pasar en 24 horas. En el examen aparecieron crepitantes difusos en ambos pulmones por lo que se sospechó neumonía aspirativa y se inició cobertura antibiótica con ceftriaxona y clindamicina. Fue evaluada por nefrología para la realización de una hemodiálisis de emergencia. Llego a recibir una dosis de 50 g. de carbón activado a las tres horas del ingreso. Durante la hospitalización la glicemia cayó a 67 mg% (a las 53 horas de la ingesta).

Ocho horas después del ingreso presentó un segundo paro cardiaco, se iniciaron las maniobras de RCP, saliendo a los dos minutos. Dos horas después presentó un tercer paro cardiaco sin recuperación a pesar del soporte básico y avanzado, falleciendo a las 59 horas de la ingesta de colchicina (tercer día). La evolución se muestra en la figura 1.

DISCUSIÓN

La colchicina se absorbe bien por vía oral y la concentración pico en sangre ocurre entre la media hora a tres horas, con una biodisponibilidad de 25 a 50 %, su metabolismo es hepático mediante la CYP 3A4, a través de la desacetilación y desmetilación.³⁻⁶ Su volumen de distribución es alto, de 7 a 10 L/kg y en sobredosis de 21 L/kg, por lo que la hemodiálisis y la hemoperfusión no sirven para eliminar este tóxico.⁷ Sus metabolitos se excretan por orina y por bilis, y tienen circulación enterohepática debido a la excreción biliar. Su vida media es de 4,4 a 16 horas en dosis terapéuticas y en casos de intoxicación aumenta hasta 11 a 32 horas.⁸

Interacciona con otros fármacos como antifúngicos, diclofenaco, doxiciclina, isoniazida, nicardipina, propofol, claritromicina, azitromicina, eritromicina, lopinavir, ritonavir, atorvastatina, ciclosporina y verapamilo entre

Tabla 1. Exámenes auxiliares al ingreso

		Valores normales
pH	7,056	
FiO2	100	
paO2 (mm Hg)	182,8	
pCO2 (mm Hg)	18,2	
HCO3 (mEq/L)	5,2	
Lactato (mmol/L)	9,8	
Sodio (mEq/L)	135,9	
Potasio (mEq/L)	3,72	
Cloro (mEq/L)	110,9	
Calcio iónico (mmol/L)	1,14	
Glucosa (mg%)	121	70 - 110
Creatinina (mg/dl)	2,74	0,5 - 1,4
Tiempo de protrombina -INR	37,1", 19% - 2,93	
TGO (UI/L)	391	0 - 34
TGP (UI/L)	74	0 - 37
FA (UI/L)	788	40 - 129
DHL (UI/L)	6633	240 - 480
CPK total (UI/L)	613	0 - 190
CPK MB (UI/L)	136	0 - 25
Amilasa (UI/L)	271	28 - 100
PCR (mg/dl)	21,24	0 - 5

FiO2: fracción inspirada de oxígeno, paO2: presión arterial de oxígeno, pCO2: presión arterial de dióxido de carbono, HCO3: bicarbonato, TGO: transaminasa glutámico oxalacética, TGP: transaminasa glutámico pirúvica, FA: fosfatasa alcalina, DHL: deshidrogenasa láctica, CPK: creatinfosfoquinasa y PCR: proteína C reactiva.

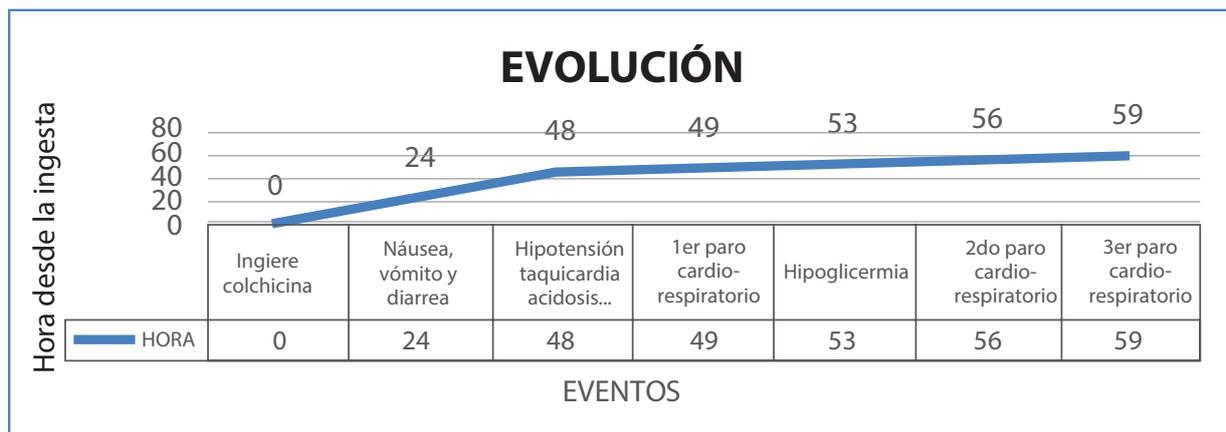


Figura 1. Evolución del caso reportado según horas desde la ingesta.

otros, que prolongan su vida media y por lo tanto su toxicidad inclusive con dosis terapéuticas de colchicina.⁹⁻¹¹ Tiene un margen terapéutico estrecho, por lo que puede haber toxicidad aun a dosis terapéuticas. La paciente ingirió 30 mg del medicamento, equivalente a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso. La dosis tóxica es variable, reportándose una mortalidad de 10% con la ingesta 0,5 mg/kg y de 100% con 0,8 mg/Kg¹²; sin embargo, hay casos de muerte con dosis de 0,5 mg/kg como en este caso y también hay individuos que han sobrevivido a ingestas de 0,8 mg/kg. Probablemente, la mortalidad tiene que ver con el tiempo entre la ingesta y el acceso al tratamiento.¹²⁻¹⁴ Otros autores han reportado cuadros severos con dosis tan bajas como de 0,2 mg/Kg, por lo que proponen replantear la dosis tóxica de colchicina.¹⁵

La colchicina actúa uniéndose a la tubulina, una proteína intracelular importante para la mitosis, por lo tanto, esta se detiene. El resultado es que se afectan aquellos tejidos y sistemas que tienen gran recambio, como folículo piloso, médula ósea y tracto gastrointestinal. Es cardiotóxica, se une a los microtúbulos de la célula miocárdica y se puede encontrar taquicardia y trastornos de la conducción, también se ha reportado bloqueo aurículo-ventricular.¹⁶⁻¹⁸ Nuestra paciente presentó inicialmente taquicardia sinusal y luego paro cardíaco coincidiendo con reportes que mencionan que las principales causas de mortalidad temprana son el compromiso cardíaco y la insuficiencia respiratoria, los pacientes que fallecen tardíamente lo hacen por pancitopenia y septicemia.¹¹

El cuadro clínico se presenta en tres fases, que se muestran en la tabla 2.^{19,20} En la primera fase se presenta vómitos, diarrea, dolor abdominal, deshidratación, hipotensión y leucocitosis periférica. En la segunda fase hay alteración de la conciencia, insuficiencia renal aguda, alteraciones hematopoyéticas como pancitopenia, falla hepática, insuficiencia respiratoria que puede llegar a SDRA, acidosis láctica, rabdomiólisis, alteraciones electrolíticas, coagulación intravascular diseminada, arritmia y choque.²¹ Si el paciente no fallece ingresa a una tercera fase en la que hay alopecia y leucocitosis de rebote.²² En el caso

presentado la paciente tuvo todo lo descrito en la primera y la segunda fase, presentó choque y paro cardiorrespiratorio. La falla renal aguda ocurre por depleción de volumen, hipotensión, rabdomiólisis o falla multiorgánica.^{23,24} En nuestra paciente se presentaron todas estas complicaciones. Erden plantea tres factores como mecanismos del choque en la intoxicación por colchicina:²⁵ la hipovolemia debida a pérdidas gastrointestinales, la acidosis metabólica severa y la depresión miocárdica.

La leucocitosis severa presentada en esta paciente semeja a otros casos reportados previamente.²⁶ Hay un aumento de la creatinfosfoquinasa, secundaria a la rabdomiólisis inducida por la colchicina, se cree que el medicamento provocaría daño a nivel de los microtúbulos citoesqueléticos del músculo.²⁷

Se describe un aumento de la actividad fibrinolítica en este tipo de intoxicación²⁸, que no se pudo evaluar completamente en esta paciente, pero presentó prolongación del tiempo de protrombina.

En algunas ocasiones se ha hecho dosaje de colchicina en sangre, pero se ha visto que no hay relación entre la concentración en sangre y la cantidad ingerida en dosis terapéuticas o tóxicas.²⁹ Sin embargo, en un estudio se encontró que en ancianos la concentración de colchicina se correlaciona directamente a su toxicidad.³⁰

El manejo inicial consiste en la descontaminación gástrica con carbón activado a 1 gr/Kg de peso. Si no se cuenta con éste, se puede realizar lavado gástrico dentro de la primera dos horas de la ingesta.³¹⁻³³ Además, debido a que la colchicina puede permanecer varias horas en el estómago y a su recirculación enterohepática se puede dar carbón activado al ingreso y luego cada 4 a 6 horas por 4 a 6 dosis.³⁴ Nuestra paciente solo alcanzó a recibir una dosis. El resto de manejo es sintomático y de soporte.³⁵ En casos de pancitopenia se debe valorar la transfusión de sangre y/o plaquetas, se ha reportado una buena respuesta al uso de factor activador de colonias granulocíticas.³⁶ Eventualmente se ha usado anticuerpos con fragmento Fab específicos para colchicina con buen resultado^{37,38}, pero al momento no existe este antídoto en el mercado. En algunos

Tabla 2. Fases de la intoxicación por colchicina y manejo.

	Tiempo desde la ingesta	Síntomas y signos	Manejo
I Temprana	< 24 horas	Gastrointestinales: náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea Hipovolemia Leucocitosis	Descontaminación gastrointestinal
II Intermedia	I a 7 d	Falla multiorgánica: Síndrome de distrés respiratorio Arritmia, insuficiencia cardíaca, paro cardíaco Encefalopatía, convulsiones Insuficiencia renal Insuficiencia hepática CID Pancitopenia, hemólisis Miopatía, neuropatía Sepsis secundaria Acidosis metabólica, hipokalemia, hiper/hipoglicemia, hiponatremia, hipocalcemia y/o hipofosfatemia	Soporte
III Recuperación	3 a 4 semanas	Resolución del cuadro clínico Leucocitosis y alopecia	

casos se ha usado acetilcisteína a la dosis que se utiliza para la intoxicación por acetaminofeno, a veces con éxito y en otras la insuficiencia hepática revierte pero el paciente fallece.^{39,40}

La mortalidad debida a la intoxicación por colchicina es de 14,3% y existe una letalidad alta aún con un diagnóstico precoz.^{41,42} El diagnóstico de intoxicación por colchicina es difícil y el pronóstico empeora si hay retraso de horas en el inicio del tratamiento.⁴³ Nuestra paciente fue catalogada inicialmente como una intoxicación alimentaria, recién refirió el consumo de colchicina en el reingreso, por lo que hay que se debe tener un alto índice de sospecha, ya que inclusive se han reportado casos en los que el diagnóstico recién se hizo post mortem.⁴⁴

En conclusión, este caso inicialmente se diagnosticó como un cuadro diarreico agudo, por lo que hubo retraso en el manejo, y por ello es importante reconocer tempranamente la intoxicación por colchicina para dar el tratamiento adecuado y cambiar el pronóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mikolajewska A, Fischer AL, Piechotta V, et al. Colchicine for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Oct 18;10(10):CD015045. doi: 10.1002/14651858.CD015045. PMID: 34658014; PMCID: PMC8521385
- Cabrera-Taípe V. Intoxicación por colchicina. *Rev Soc Peru Med Interna.* 2022;35(2): 64-65.
- Rosenfeld G. y Loose D. Autocoids, Ergots, Anti-inflammatory Agents, and Immunosuppressive Agents. En: Sirkka Howes, editor. *Pharmacology.* 6ta ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 169.
- Wallace SL, Ertel NH. Plasma levels of colchicine after oral administration of a single dose. *Metabolism.* 1973; 22:749-753.
- Ferron GM, Rochdi M, Jusko WJ, et al. Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses. *J Clin Pharmacol.* 1996; 36:874-883.
- Tateishi T, Soucek P, Caraco Y, y cols. Colchicine biotransformation by human liver microsomes. Identification of CYP3A4 as the major isoform responsible for colchicine demethylation. *Biochem Pharmacol.* 1997; 53:111-116.
- Ozdemir R, Bayrakci B and Teksam E. Fatal poisoning in children: Acute Colchicine intoxication and new treatment approaches. *Clinical Toxicology.* 2011; 49:739-743.
- Rochdi M, Sabouraud A, Baud FJ, et al. Toxicokinetics of colchicine in humans: analysis of tissue, plasma and urine data in ten cases. *Hum Exp Toxicol.* 1992; 11:510-516.
- Leikin y Pauloczek. *Poisoning and Toxicology Handbook.* (4ta edición). New York: inform healthcare; 2008.
- Montiel, Huberlant, Vincent y cols. Multiple organ failure after an overdose of less than 0.4 mg/kg of colchicine: role of coingestants and drugs during intensive care management. *Clinical Toxicology.* 2010; 48(8):845-848
- Schicchi A, Mégarbane B. Toxicity resulting from colchicine used to treat COVID-19 patients: a new challenge for clinical toxicologists. *Clin Toxicol. (Phila).* 2021; 59(12):1274-1275.
- Bismuth C, Baud F, Dally S. Standardized prognosis evaluation in acute toxicology its benefit in colchicine, paraquat and digitalis poisonings. *J Toxicol Clin Exp.* 1986; 6: 33-38.
- Schier JG. Colchicine, podophyllin, and the vinca alkaloids. En: Nelson LS., Lewin NA., Howland MA., Hoffman RS., Goldfrank LR., Flomenbaum NE, editores. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* 10a edición. New York: McGraw-Hill; 2015. p. 892
- Ataş B, Çaksen H, Tuncer O. y cols. Four children with colchicine poisoning. *Human & Experimental Toxicology.* 2004; 23: 353-356.
- Hirayama, Hiruma, Ueda y cols. A critically ill patient after a colchicine overdose below the lethal dose: a case report. *J Med Case Rep.* 2018; 12(1):191-4.
- Mendis S. Colchicine cardiotoxicity following ingestion of *Gloriosa superba* tubers. *Postgrad Med J.* 1989; 65:752-755.
- Ertuğrul I, Polat E, Özgür S et al. Acute colchicine intoxication complicated with complete AV Block. *The Turkish Journal of Pediatrics.* 2015; 57(4): 398-400.
- Mubayed L, Muller B, Jacobson J, et al. Acute Pediatric Colchicine Toxicity is Associated with Marked Bradydysrhythmias. *J Emerg Med.* 2018; 55(3):65-69.
- Alaygut D, Kilic SC, Kaya A, et al. Assessment of 17 Pediatric Cases With Colchicine Poisoning in a 2 Year Period. *Pediatr Emer Care.*



- 2016; 32: 168-172.
20. Polat E, Tuğgun N, Akca H, et al. Evaluation of the Colchicine Poisoning Cases in a Pediatric Intensive Care Unit: Five Year Study. *J Emerg Med.* 2016; 52(4):499-503.
 21. Hood Robert L. Colchicine poisoning. *J Emerg Med.* 1994; 12(2):171-7.
 22. Gürkan A, Oğuz M, Boduroğlu E, et al. Dermatologic Manifestations of Colchicine Intoxication. *Pediatr Emerg Care.* 2018; 34(7): e131-e133
 23. Borrás-Blasco J, Enriquez R, Sirvent AE et al. Acute renal failure associated with an accidental overdose of colchicine. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005; 43(10):480-4.
 24. Zhong H, Zhong Z, Li H, et al. A rare case report of heavy dose colchicine induced acute kidney injury. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2018; 19(1):69.
 25. Erden A, Karagoz H, Hüseyin H y cols. Colchicine intoxication: a report of two suicide cases. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2013; 9:505-509.
 26. Mullins ME, Carrico EA, Horowitz BZ. Fatal cardiovascular collapse following acute colchicine ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38(1):51-54.
 27. Murat NA, Ayşe Ö, Taner D, et al. Colchicine-Induced Rhabdomyolysis: An Autopsy Case. *Am J Forensic Med Pathol.* 2016; 37:57-59.
 28. Brvar M, Ploj T, Kozelj G, Mozina M, Noc M, Bunc M. Case report: fatal poisoning with Colchicum autumnale. *Crit Care.* 2004; 8(1):56-59.
 29. Deveaux M, Hubert N and Demarly C. Colchicine poisoning: case report of two suicides. *Forensic Science International.* 2004; 143:219-222.
 30. Wijerathna TM, Gawarammana, Mohamed F y cols. Epidemiology, toxicokinetics and biomarkers after self-poisoning with *Gloriosa superba*. *Clin Toxicol (Phila).* 2019; 57(11):1080-1086
 31. Erickson TB, Thompson TM and Lu JJ. The Approach to the Patient with an Unknown Overdose. *Emerg Med Clin N Am.* 2007; 25(2):249-281.
 32. Valdivia-Infantas M. Guía de manejo general del paciente intoxicado agudo. *Rev Soc Peru Med Interna.* 2007; 20(1): 29-33.
 33. Zawahir S, Gawarammana I, Dargan PI y cols. Activated charcoal significantly reduces the amount of colchicine released from *Gloriosa superba* in simulated gastric and intestinal media. *Clin Toxicol.* 2017; 55:1.
 34. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson J, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol (Phila).* 2010; 48(5):407-14.
 35. Gunasekaran K, Mathew DE, Sudarsan TI et al. Fatal colchicine intoxication by ingestion of *Gloriosa superba* tubers. *BMJ Case Rep.* 2019; 12: e228718. doi:10.1136/bcr-2018-228718
 36. Biçer S, Soysal D, Çitak A, et al. Acute Colchicine Intoxication in a Child. *Pediatric Emergency Care.* 2007; 23(5): 314-317.
 37. Baud FJ, Sabouraud A, Vicaut E et al. Brief report: treatment of severe colchicine overdose with colchicine-specific Fab fragments. *N Engl J Med.* 1995;332(10):642-645.
 38. Eddleston M, Fabresse N, Thompson A, et al. Anti-colchicine Fab fragments prevent lethal colchicine toxicity in a porcine model: a pharmacokinetic and clinical study. *Clin Toxicol.* 2018; 56:773-81.
 39. Iosifina I, Lan J, Chin C, Werb R, Levin A. Massive colchicine overdose with recovery. *Case Rep Nephrol Urol.* 2012; 2:20-24.
 40. Cozza J, Do TVC, Ganti S, Depa J. The Ugly Side of Colchicine. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021; 9:23247096211029744. doi: 10.1177/23247096211029744.
 41. Rahimi M, Alizadeh R, Hassanian-Moghaddam H, et al. Clinical Manifestations and Outcomes of Colchicine Poisoning Cases; a Cross Sectional Study. *Arch Acad Emerg Med.* 2020; 8(1): e53.
 42. Fu M, Zhao J, Zhitao L et al. Clinical outcomes after colchicine overdose: A case report. *Medicine.* 2019; 98(30):1-4.
 43. Aghabiklooei A, Zamani N, Hassanian-Moghaddam H, et al. Acute colchicine overdose: report of three cases. *Reumatism.* 2014; 65(6):307-11.
 44. Babu YP R, Manjunath S, Bakkannavar S, et al. Colchicine poisoning: a case report and review of literature. *Med Sci Law.* 2012; 52: 205-206.

CORRESPONDENCIA:

Melinda Valdivia
melindamartina@yahoo.com

Fecha de recepción: 19-08-2022.
Fecha de aceptación: 19-09-2022.

Conflicto de interés: ninguno, según los autores.
Financiamiento: por los autores.

Participación de los autores: los autores declaran haber manejado a la paciente, haber realizado la búsqueda bibliográfica, haber redactado el texto y aprobado la versión final del mismo.