

3. Losco G, Pulusu SS, Pfeifer M. Rectus sheath haematoma: an anticoagulation dilemma. *N Z Med J.* 2009;11:94–6, 122 (1307).
4. O'Mara MS, Semins H, Hathaway D, Caushaj PF. Abdominal compartment syndrome as a consequence of rectus sheath hematoma. *Am Surg.* 2003;69:975–7.
5. Davutoglu V, Kervancioglu S, Sezen Y. Large rectus muscle hematoma with intraperitoneal bleeding and fatal abdominal compartment syndrome complicating anticoagulant therapy. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2005;11:109–11.
6. Berná JD, Zuazu I, Madrigal M, García-Medina V, Fernández C, Guirado F. Conservative treatment of large rectus sheath hematoma in patients undergoing anticoagulant therapy. *Abdom Imaging.* 2000;25:230–4.
7. Tseng GS, Liau GS, Shyu HY, Chu SJ, Ko FC, Wu KA. Expanding refractory rectus sheath hematoma: a therapeutic dilemma. *Diagn Interv Radiol.* 2012;18:139–41.
8. Rimola J, Perendreu J, Falcó J, Fortuño JR, Massuet A, Branera J. Percutaneous arterial embolization in the management of rectus sheath hematoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188:W497–502.
9. Jafferbhoy SF, Rustum Q, Shiwani MH. Abdominal compartment syndrome - a fatal complication from a rectus sheath haematoma. *BMJ Case Rep.* 2012. 2012;2, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr.12.2011.5332>.
10. Chiara O, Cimbanassi S, Boatí S, Bassi G. Surgical management of abdominal compartment syndrome. *Minerva Anestesiol.* 2011;77:457–62.

M. Cremades\*, B. Garcés, F. Arméstar y J.M. Balibrea

*Cirugía General, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Lolo.cremades@hotmail.com](mailto:Lolo.cremades@hotmail.com)  
(M. Cremades).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2012.09.004>

## Sobredosis letal accidental de colchicina

### Accidental fatal colchicine overdose

Se presenta el caso de un varón de 52 años que acude a Urgencias por cuadro de diarrea líquida y dolor abdominal. El paciente había interpretado erróneamente la dosis de colchicina que debía tomar ante una posible podagra gotosa, autodiagnosticada, que padecía el día antes de un torneo de golf. Por dicho error ingirió 40 comprimidos de 1 mg de colchicina (0,6 mg/kg) en las 8 h previas. A su llegada a urgencias se le administra carbón activado en dosis única y posteriormente en dosis repetidas e ingresa en la UCI estable hemodinámicamente, con persistencia de diarrea y sin otras alteraciones, siendo su exploración física normal.

En las primeras 24 h presenta leucocitosis reactiva marcada, citolisis hepática, rabdomiolisis y deterioro de función renal. En las siguientes 36 h desarrolla fallo cardiovascular y respiratorio, precisando de intubación y ventilación mecánica a las 48 h por hipoxemia e inicio de perfusión de vasoactivos e inotropos con noradrenalina y dobutamina (tabla 1). Evoluciona a síndrome de distress respiratorio agudo con relación  $P_aO_2/FiO_2$  150 con  $F_iO_2$  60% y PEEP de 10 cm  $H_2O$ .

La monitorización hemodinámica invasiva (sistema PiCCO®, PULSION Medical Systems AG) muestra datos de shock mixto cardiogénico y distributivo. Se realiza ecocardiograma transtorácico que evidencia depresión miocárdica sin trastornos de contractilidad segmentaria, atribuible a efecto cardiotóxico, presentando elevación de troponina I. Aparece trombopenia y leucopenia progresivas, acidosis metabólica y fallo renal agudo oligúrico que precisa de terapias de depuración extracorpórea con hemodiafiltración venovenosa continua mal tolerada por inestabilidad hemodinámica acusada. Posteriormente, aparece fallo hepático y coagulopatía (tabla 1). Desarrolla síndrome febril y agranulocitosis que se interpreta como sepsis y que se trata con linezolid, cefepime, amikacina y fluconazol tras toma de cultivos y con factor estimulante de colonias de gra-

nulocitos. Evoluciona a fallo multiorgánico refractario a medidas de soporte, falleciendo a las 92 h del ingreso. Se recibe post mórtem el resultado de los cultivos, identificando como agentes etiológicos de shock séptico *Escherichia coli* y *Streptococcus parasanguinis* en hemocultivos y *Enterococcus faecalis* en urocultivo, sensibles a antibioterapia pautada.

La colchicina es un alcaloide natural liposoluble derivado de plantas como la *Colchicum autumnale* y la *Gloriosa superba*. Se emplea como medicamento en el tratamiento de la artritis gotosa aguda y recurrente, fiebre mediterránea familiar, esclerodermia y amiloidosis secundaria entre otras enfermedades<sup>1,2</sup>. Sus efectos antiinflamatorios se basan en su capacidad antimitótica al interferir en el ensamblaje del citoesqueleto mediante la unión reversible y selectiva a la tubulina, componente fundamental de los microtúbulos. Inhibe la mitosis, la fagocitosis y la migración leucocitaria secundaria al depósito tisular de cristales de ácido úrico. Además, disminuye la producción de ácido láctico leucocitario y consecuentemente la precipitación de los cristales de urato<sup>1-3</sup>. También interviene en la cadena de producción de prostaglandinas modulando la actividad de COX-1 y COX-2<sup>4</sup>. La semivida de eliminación varía de 4 a 30 h, aumentando en caso de enfermedad hepática, renal o empleo concomitante con inhibidores enzimáticos<sup>1-3</sup>.

La colchicina tiene un estrecho margen terapéutico, no aconsejándose en la actual ficha técnica del medicamento de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) más de 2 mg en 24 h hasta un máximo de 4 d<sup>5</sup>. La intoxicación aguda es poco frecuente pero de alta morbimortalidad. Entre los factores de riesgo que pueden originar intoxicaciones agudas accidentales están el fácil acceso por parte de los pacientes al fármaco para automedicación o la ingesta de las plantas ricas en alcaloide en forma de ensaladas<sup>1</sup>. Dosis superiores a 0,4 mg/kg producen cuadros graves e incluso letales y mayores a 0,8 mg/kg suelen ser mortales, aunque se han descrito casos de supervivencia tras la presunta ingesta de 350 mg<sup>6</sup>. Existe gran variabilidad entre la dosis ingerida y clínica, explicándose

**Tabla 1** Evolución de parámetros analíticos y hemodinámicos

	Urgencias	24 h	36 h	48 h	60 h	72 h	84 h
Leucocitos (cels/mm <sup>3</sup> )	6.900	21.800	19.000	11.100	2.800	900	600
Neutrófilos (cels/mm <sup>3</sup> )	1.400	15.900	14.700	7.900	900	200	100
Hb (g/dl)	14,4	15,9	15,9	14,3	12,8	10,5	10,9
Plaquetas (n°/mm <sup>3</sup> )	22.600	25.500	10.600	70.000	44.000	61.000	35.000
Urea (mg/dl)	38	36	54	57	76 <sup>a</sup>	92 <sup>a</sup>	63 <sup>b</sup>
Creatinina (mg/dl)	1,14	1,01	1,5	1,6	2,8 <sup>a</sup>	3,9 <sup>a</sup>	2,77 <sup>b</sup>
Creatin Kinasa (U/l)	434	2.289	3.777	4.164	3.957	4.321	4.819
Bi total (mg/dl)	0,6		0,4	1,1	1,4	2	1,5
AST - GOT (U/l)	20		370	2.290	5.918	4.690	4.343
ALT - GPT (U/l)	28		50	921	2.039	1.420	1.400
Amonio (μmol/l)			97	105	129	65	63
Lactato arterial (mmol/l)	1.5		9,2	8,7	5,8 <sup>a</sup>	4,3 <sup>a</sup>	3,7 <sup>b</sup>
pH	7.4		7,33	7,41	7,32 <sup>a</sup>	7,33 <sup>a</sup>	7,25 <sup>b</sup>
HCO <sub>3</sub> (mmol/l)	26.5		15	19	20 <sup>a</sup>	24.5 <sup>a</sup>	19.9 <sup>b</sup>
pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>			152	134	128	155	165
Índice de Quick (%)	130	92	55	42	54	69	95
Troponina I (ng/ml)						9,1	5,77
<b>Monitorización hemodinámica y tratamiento de soporte</b>							
PAM (mmHg)	75	70	64	72	67	42	40
GC (l/min)					7,38	4,78	4,29
IC (l/min/m <sup>2</sup> )					3,95	2,56	2,29
VS (ml)					72	49	50
IS (ml)					38	26	27
RVS (dinas.s.cm <sup>-5</sup> )					809	843	709
EVLW (ml/kg)					9,2	9,1	10,5
Dobutamina (mcg/kg/min)				12	14	16	20
Noradrenalina (mcg/kg/min)				0,15	0,35	0,5	0,6

EVLW: Extravascular Lung Water; GC: gasto cardiaco; IC: índice cardiaco; IS: índice sistólico; PAM: presión arterial media; RVS: resistencias vasculares sistémicas; VS: volumen sistólico.

<sup>a</sup> Valores con inestabilidad hemodinámica y fallo renal agudo oligúrico.

<sup>b</sup> Valores con terapia de reemplazo renal continuo: hemodiafiltración venovenosa continua.

esta por las interacciones con fármacos ingeridos concomitantemente que actúen como potentes inhibidores del citocromo CYP 3A4 y la glicoproteína-P (antirretrovirales, ketoconazol, claritromicina, fluoxetina, estatinas, ciclosporina y tacrolimus entre otros), variabilidad interindividual en la respuesta y presencia de enfermedades hepáticas y renales, lo que explica que también se hayan descrito casos mortales solamente con la ingesta de 7 mg<sup>7</sup>.

La sobredosificación de colchicina debe considerarse siempre una emergencia, donde el diagnóstico e inicio de tratamiento precoz es fundamental. La evolución clínica se presenta en 3 fases, con rápida progresión hacia el fallo multiorgánico (tabla 2). Son factores de riesgo el infravalorar la intoxicación y demorar el tratamiento, interacciones farmacológicas concomitantes en el tratamiento habitual, ingesta de altas dosis, presentar leucocitosis > 18.000/mm<sup>3</sup> en las primeras 24 h y la evolución con shock cardiogénico en las primeras 72 h. La determinación seriada de troponina como marcador de daño miocárdico en las primeras 24 h es útil para identificar los pacientes en riesgo, ya que su elevación es buen predictor de fallo cardiovascular<sup>1</sup>.

El tratamiento consiste en medidas de soporte en la Unidad de Cuidados Intensivos, con ingreso de todo paciente

en quien se sospeche intoxicación. Inicialmente hay que retrasar la absorción del tóxico mediante lavado gástrico y carbón activado en dosis repetidas o lavado intestinal total, soporte hemodinámico y respiratorio, antibioterapia de amplio espectro, factores estimuladores de colonias de granulocitos<sup>8</sup> y terapias de depuración extrarrenal en caso de desarrollo de fracaso renal agudo, aunque no con la intención de aumentar la eliminación del tóxico sino como tratamiento de soporte, ya que por su alto volumen de distribución, liposolubilidad y elevada unión a proteínas plasmáticas no es dializable<sup>1,7</sup>. No existe antídoto específico pero se ha empleado inmunoterapia de modo experimental mediante la administración de anticuerpos monoclonales Fab de alta afinidad por la colchicina, redistribuyéndola de los tejidos hacia el plasma aumentando su concentración en sangre y disminuyendo la concentración de colchicina libre con efecto tóxico, con mejoría clínica<sup>9</sup>. Desafortunadamente su uso comercial no está disponible actualmente.

El caso refleja un error de interpretación de dosificación con resultado fatal, por lo que fue notificado oficialmente a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia a la AEMPS, la cual hizo un comunicado de riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios<sup>10</sup>.

**Tabla 2** Evolución de la sintomatología por intoxicación por colchicina (Dueñas-Laita A con modificaciones)

Fase	Sintomatología
Fase I (4 a 24 h)	Gastrointestinal (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea en ocasiones hemorrágica,) Deshidratación e hipovolemia Leucocitosis reactiva Alteraciones electrolíticas
Fase II (1 a 7 d)	Evolución a fallo multiorgánico Depresión medular: leucopenia y trombopenia Cardiotoxicidad y shock cardiogénico Arritmias y muerte súbita Sepsis y shock séptico Insuficiencia respiratoria aguda y SDRA Rabdomiolisis Fallo renal oligúrico Acidosis metabólica Fallo hepático agudo Depresión del nivel de conciencia Convulsiones y polineuropatía periférica Miopatía Afectación cutánea-necrosis epidérmica
Fase III (7 a 14 d en supervivientes)	Recuperación medular, leucocitosis de rebote Alopecia transitoria

## Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Jesús Blanco Varela la revisión de este manuscrito.

## Bibliografía

1. Dueñas-Laita A. (2012) iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. (Versión 1.0). [Mobile application software] [consultado 6 Ago 2012]. Disponible en: <http://itunes.apple.com/>

2. Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today. *Joint Bone Spine*. 2006;73:672-8.
3. Colchicine. POISINDEX® System [Base de datos Internet]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Actualizada periódicamente.
4. Ben Cherit E, Fischel R, Hinz B, Levy M. The effects of colchicine and hydroxichloroquine on the cyclo-oxygenases COX-1 and COX-2. *Rheumatol Int*. 2005;25:332-5.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Colchicina: Ficha técnica. [consultado 6 Ago 2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=33720&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
6. Goonerante BMW. Massive generalized alopecia after poisoning by colchicine. *BMJ*. 1996;1:1023-4.
7. Maxwell MJ, Muthu P, Pritty PE. Accidental colchicine overdose. A case report and literature review. *Emerg Med J*. 2002;19:265-7.
8. Critchley JA, Critchley LA, Yeung EA, Young RP, Young RJ, Chan TY, et al. Granulocyte-colony stimulating factor in the treatment of colchicine poisoning. *Hum Exp Toxicol*. 1997;16:229-32.
9. Baud FJ, Saboraud A, Vicaute E, Taboulet P, Lang J, Bismuth C, et al. Treatment of severe colchicine overdose with colchicine-specific Fab fragments. *N Engl J Med*. 1995;332:642-5.
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Colchicina: casos de sobredosis graves por errores de medicación. [consultado 6 Ago 2012]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/docs/NI\\_2010-11\\_colchicina.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/docs/NI_2010-11_colchicina.pdf)

R. Herrán-Monge<sup>a,\*</sup>, A. Muriel-Bombín<sup>a</sup>, M. García-García<sup>a</sup>, A. Dueñas-Laita<sup>b</sup>, M.L. Fernández-Rodríguez<sup>a</sup> y A.M. Prieto de Lamo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

<sup>b</sup> Unidad Regional de Toxicología Clínica, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ruben.herran.monge@gmail.com](mailto:ruben.herran.monge@gmail.com) (R. Herrán-Monge).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2012.09.002>