

Vania Teixeira  
Yessica Imbriago  
Stephanie Varela  
Manuela Ramirez  
Estela Sarries  
Adriana Citarella  
Horacio Vignoli

# INTOXICACIÓN POR COLCHICINA: ALINEACIÓN DE ERRORES EN LA CADENA TERAPÉUTICA

## INTOXICAÇÃO COM COLCHICINE: ALINHAMENTO DE ERROS NA CADEIA TERAPÊUTICA

Hospital Policial

### COLCHICINE INTOXICATION: ALIGNMENT OF ERRORS IN THE THERAPEUTIC CHAIN

#### RESUMEN

**Introducción:** el presente trabajo consiste en el reporte de un caso de intoxicación no intencional con el medicamento Colchicina. Este es un medicamento que por sus propiedades antiinflamatorias es de uso frecuente en la profilaxis y tratamiento de ataques agudos de gota y si bien presenta baja incidencia de toxicidad, la tasa de mortalidad es alta.

**Objetivo:** determinar las diferentes causas que en conjunto produjeron un evento adverso en el paciente. Establecer estrategias preventivas para la reincidencia del evento adverso.

**Método:** se analizaron los factores y la secuencia de acontecimientos que alineados provocaron un evento adverso en el paciente, con la consiguiente notificación del caso a los centros nacionales competentes.

**Resultados:** se elucidaron la sumatoria de los factores (prescripción con información incompleta, falta de comprensión por el paciente y la disponibilidad de una presentación del medicamento con una dosis que podría resultar tóxica), que alineados desencadenaron un error en la dosificación del medicamento por parte del paciente y derivaron en una intoxicación.

**Conclusiones:** la prescripción adecuada y la información brindada al paciente son fundamentales para evitar errores de medicación. La Colchicina presenta una dosis de intoxicación muy próxima a la dosis terapéutica en el uso como antiinflamatorio en ataques de gota, aumentando el riesgo de intoxicación en pacientes con insuficiencia renal, edad avanzada, o en tratamiento concomitante con medicamentos inhibidores del CYP450. La sintomatología inicial de intoxicación (síntomas gastrointestinales), es similar a los efectos adversos presentes a dosis terapéuticas, siendo clave el diagnóstico diferencial de intoxicación en la primera fase.

**Descriptor:** Colchicina, Intoxicación, Error de dosificación, Prescripción.

#### RESUMO

**Introdução:** o presente trabalho é o relato de um caso de intoxicação não intencional do medicamento Colchicina. Este é um medicamento com propriedades antiinflamatórias que é frequentemente utilizado na profilaxia e no tratamento de ataques agudos de gota e, embora tenha baixa incidência de toxicidade, a taxa de mortalidade é elevada.

**Objetivo:** determinar as diferentes causas que, juntas, produziram um efeito adverso no paciente. Estabelecer estratégias de prevenção do evento adverso.

**Método:** foram analisados os fatores e a sequência dos eventos que alinhados levaram o paciente a um efeito adverso, com posterior notificação do caso para as autoridades nacionais.

**Resultados:** elucidação dos fatores (prescrição com informação incompleta, falta de compreensão por parte do paciente e disponibilidade de uma apresentação do medicamento numa dose que poderia ser tóxica), que alinhados desencadearam um erro na dosagem do fármaco e o paciente resultou intoxicado.

**Conclusões:** a prescrição apropriada e a informação oferecida ao paciente são fundamentais para a prevenção de erros de medicação. A dose tóxica da Colchicina é muito próxima à dose terapêutica utilizada como antiinflamatório em ataques de gota, aumentando o risco de toxicidade em pacientes com insuficiência renal, idosos, ou com uso concomitante dos fármacos CYP450 inibidores. Os primeiros sintomas da intoxicação (sintomas gastrointestinais), são semelhantes aos efeitos adversos presentes com doses terapêuticas, sendo fundamental o diagnóstico diferencial de intoxicação, na primeira fase.

**Descritores:** Colchicina, Intoxicação, Erro na dosagem, Prescrição.

Recebido em: 18/08/2013

Aceito em: 16/10/2013

Autor para Correspondência:

Vania Teixeira

Hospital Policial Uruguay

Email:

vaniatf86@gmail.com

## ABSTRACT

**Introduction:** this paper is a report of a case of unintentional intoxication with the drug Colchicine. As it has an antiinflammatory effect this drug is often used in the prophylaxis and treatment of acute attacks of gout, a very frequent pathology. Although it has a low incidence of toxicity, mortality rate is high.

**Objective:** to determine the different causes that together produced an adverse event in the patient. Establish strategies for the prevention of the adverse event.

**Method:** Analysis of the factors and sequence of events that aligned led to an adverse event in the patient, with subsequent notification of the case to national authorities.

**Results:** we elucidated the sum of the factors (prescription with incomplete information, lack of understanding by the patient and the availability of a presentation of the drug at a dose that could be toxic), which aligned caused an error in the dosage of the drug by the patient and resulted in intoxication.

**Conclusions:** appropriate prescribing and accurate information provided to the patient are fundamental to prevent medication errors. Due to the narrow therapeutic margin of Colchicine, the risk of toxicity increases in patients with renal failure, advanced age or concomitant use of CYP450 inhibitor drugs. The initial symptoms of intoxication (gastrointestinal symptoms) are similar to the adverse effects at therapeutic doses, so having the differential diagnosis of intoxication is fundamental as the very first step.

## INTRODUCCIÓN

La Colchicina es un alcaloide que por su acción antiinflamatoria es indicada en profilaxis y tratamiento de ataques agudos de gota. Es también ampliamente utilizada en artritis gotosa, esclerodermia, enfermedad de Behçet, amiloidosis, pericarditis, cirrosis biliar primaria y fiebre mediterránea familiar<sup>1</sup>. La intoxicación por Colchicina, aunque posee baja incidencia se asocia con un alto índice de mortalidad<sup>2</sup>. La Colchicina presenta un rango terapéutico estrecho y extremadamente tóxica en sobredosis, principalmente en pacientes con insuficiencia renal o hepática, enfermedades cardíacas y en individuo de corta o avanzada edad<sup>3</sup>. La dosis tóxica varía, existiendo reportes de muerte desde los 7mg/día<sup>1</sup> y siendo mayores las probabilidades de toxicidad si se ingiere de forma aguda<sup>4</sup>. Los primeros síntomas de intoxicación (gastrointestinales) aparecen dentro de las 24 horas de ingesta para se pueden demorar hasta una semana<sup>2</sup>.

La sobredosis debe ser reconocida tempranamente ya que el abordaje terapéutico debe ser llevado a cabo lo más rápido posible, para lograr contrarrestar los efectos adversos para el paciente.

**Mecanismo de acción:** la Colchicina produce una buena respuesta en el tratamiento de ataques agudos de gota, probablemente gracias a que reduce la reacción inflamatoria frente a los cristales de ácido úrico. La Colchicina no tiene acción analgésica, ni influye en las concentraciones sanguíneas y/o excreción del ácido úrico, por lo que el efecto antiinflamatorio se debe a que sobre los leucocitos, inhibe la degranulación de los lisosomas y disminuye la producción de ácido láctico. Los síntomas de los ataques de gota también se ven reducidos porque la Colchicina se une de forma reversible y selectiva a la tubulina celular, inhibiendo la polimerización de esta (necesaria para la formación de los microtúbulos) y la activación, degranulación y migración de los neutrófilos<sup>1,4</sup>.

**Farmacocinética:** la Colchicina tiene una muy rápida absorción oral, con Cmax a los 30-120 minutos. La absorción desde el tracto gastrointestinal está limitada a la expulsión de la glicoproteína G de la cual la Colchicina es sustrato. Presenta metabolismo por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y circulación entero-hepática. T<sub>1/2</sub> de 20-60 minutos, 80% excreción hepática y 20% renal<sup>1,4</sup>.

**Interacciones farmacológicas:** todos los fármacos inhibidores de CYP3A4 y de la glicoproteína G, aumentan los riesgos de intoxicación por Colchicina, por lo que es necesario realizar modificaciones de las dosis<sup>1</sup>.

**Dosis de intoxicación:** la dosis terapéutica recomendada es de 1mg inicial, seguida por 0,5mg cada 2-3 horas hasta clamar el dolor, o hasta que aparezcan síntomas gastrointestinales (diarrea y vómitos). Alcanzando un máximo de 6mg/día y no repitiendo el tratamiento dentro de los 3 días siguientes. Como profilaxis de ataques de gota la dosis es de 500µg 2-3 veces al día. La Colchicina presenta un estrecho margen terapéutico y se han descrito muertes con 7mg/día<sup>1</sup>.

En general se consideran dosis tóxicas potencialmente letales si son mayores de 0,8mg/kg-día<sup>1</sup>.

**Clínica:** está clásicamente dividida en fases<sup>1,3,5,6</sup>.

Fase inicial (0,5-24 horas post-ingesta), los síntomas coinciden con los efectos adversos a dosis terapéuticas: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y alteraciones hidroelectrolíticas que pueden causar shock hipovolémico al paciente. Esta clínica aparece hasta en el 80% de los pacientes tratados con Colchicina.

Segunda fase (1- 7 día post-ingesta): confusión, disminución del ritmo cardíaco, arritmias, fallo renal y hepático. Esto progresa en un fallo multi-orgánico, con aplasia medular, anemia hemolítica, convulsiones, rabdomiolisis y coagulación intravascular diseminada.

Tercera fase (7- 14 días): shock distributivo y cardiogénico, distrés respiratorio, que son los determinantes de muerte. Alopecia y leucocitosis de rebote tras recuperación de la aplasia medular.

**Tratamiento ante intoxicación:** administración de carbón activado en adultos que hayan ingerido dosis superiores a 0,1mg/kg en 1 hora, dosis mayores de carbón activado se deben considerar en pacientes que hayan ingerido más de 0,3mg/kg. Lavado gástrico y reposición de agua y electrolitos por vía intravenosa<sup>3,4</sup>. En fase de experimentación existe un tratamiento específico con anticuerpos monoclonales pero no se encuentra disponible en el mercado<sup>5</sup>.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Ingresa al Dpto. de Emergencia del Hospital Policial, un paciente del sexo femenino de 45 años, 84Kg, con clínica de dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos sin otros síntomas asociados.

Antecedentes personales: insuficiencia venosa crónica; en tratamiento psiquiátrico por depresión con sertralina y diazepam; con patología de rodilla en estudio.

La paciente ingirió 19 comprimidos de Colchicina (1mg/comp) en 4 horas, porque así comprendió la indicación médica, en la consulta ambulatoria del día anterior, en la que se le prescribió Colchicina en el contexto de una gonalgia inflamatoria que no calmo con AINES.

### Medidas tomadas en el Dpto. de Emergencia:

Administración de carbón activado vía oral (40g en 250 cc de agua).

Consulta telefónica al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT), donde se informa que la dosis tóxica es 0.8mg/kg/d.

Valoración psiquiátrica: se descarta intento de suicidio, la paciente niega consumo intencional.

Valoración toxicológica: se indica dejar en observación a la paciente por 72 horas con controles clínicos y paraclínicos, suero fisiológico 1000 cc con 2g KCl cada 8 horas, ranitidina i/v cada 8 horas, metoclopramida i/v en caso de presentar vómitos, ketoprofeno en suero fisiológico cada 8 horas.

Desde el Dpto. de Emergencia se emite un reporte del caso al Comité para la Seguridad del Paciente (COSEPA) y al Nodo de Farmacovigilancia.

Luego de 72 horas la paciente es ingresada a piso para continuar

seguimiento y controlar paracéntrica.

La paciente es dada de alta de internación luego de 4 días y de alta toxicológica a los 16 días de la intoxicación.

### **ACCIONES DE FARMACOVIGILANCIA - COSEPA:**

Entrevista al médico que prescribió la Colchicina; no existiendo evidencia de haber proporcionado información escrita a la paciente de cómo tomar el medicamento. Ante tal hecho se enfatiza la importancia de brindar información escrita y clara a los pacientes sobre los medicamentos prescritos. El médico indica haber prescrito 1 comprimido cada una hora hasta calmar el dolor llegando a 5 comprimidos como máximo, utilizando ejemplos de horarios para clarificar la toma.

El error acontece porque la paciente comprende que debe tomar cinco comprimidos cada una hora.

Se verifica la receta de Colchicina entregada por la paciente en el sector de Dispensación Ambulatoria de la Farmacia, en la cual se aprecia que la cantidad prescrita fue de siete comprimidos de Colchicina.

Se solicita al médico elevar nota con los hechos ocurridos durante la prescripción a la dirección del COSEPA.

Se verifica que los medicamentos que estaba recibiendo la paciente desde 4 meses antes al evento (ketoprofeno, diclofenac y omeprazol) no interaccionen con la colchicina aumentando la toxicidad de esta.

Se plantea el evento ante Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública (MSP), organismo regulador en ámbito de salud nacional, solicitando se evalúe la posibilidad de introducir al mercado nacional una nueva presentación con reducción en el número de comprimidos por blíster. La presentación disponible de Colchicina, sin asociaciones, contiene una dosis superior a la requerida como antiinflamatorio en la artritis gotosa. La Colchicina es un medicamento que puede llegar a producir muerte por intoxicación y la disponibilidad de presentaciones de dosis altas es un factor de riesgo para la intoxicación por error de administración en los pacientes.

### **DISCUSIÓN**

El presente caso pudo haber tenido consecuencias graves. No se alcanzaron concentraciones tóxicas letales dado que la paciente pesa 84Kg y la dosis fue de 0.25mg/kg/d. Considerando las sucesivas evaluaciones psiquiátricas de la paciente y lo declarado por el médico prescriptor del medicamento, se considera al presente reporte de caso como un error de medicamento en el que la alineación de varios factores desencadenó efectos adversos en la paciente. La falta de una prescripción escrita de un medicamento con posología inusual para un paciente, la presentación comercial inadecuada para el tratamiento en cuestión y la falta de comprensión de la prescripción, fueron los factores que co-intervinieron en el desenlace de este evento adverso.

La prescripción clara y por escrito es fundamental y particularmente en los casos de medicamentos con posología particular.

La Colchicina es un medicamento que puede llegar a producir muerte por intoxicación, de lo que existen reportes de casos y la disponibilidad de presentaciones de dosis altas es un factor de riesgo para la intoxicación por error de administración en los pacientes.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 30th edition, London, Reynolds EFJ, 1993
2. Henderson A, Emmerson BT, Bailey NL, Pond SM. Colchicina overdose in 6 patients: Prospects for prevention and therapy. Drug Invest 1993; 6: 114-117
3. MHRA/CHM. Colchicine: reminder on risk of serious and fatal toxicity in overdose. Drug Safety Update 2009; 3 (issue 4). Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/publication/con062549.pdf> (último acceso 24/06/13, 12:50 pm).

4. Goldbert A, Press J, Soler S, Kapelushnik, J. Near fatal colchicine intoxication in a child. A case report. Eur J Pediatr. 2000; 159:895-7.
5. Cearra I, Cancho G, Castrillo E. Intoxicación por Colchicina: Revisión a propósito de un caso. Gac Med Bilbao. 2009; 106: 22-27.
6. García Martínez MA, González FJ, Bosacoma N. Intoxicación fulminante por Colchicina. Farm Hosp. 2008; 32(2):124-34.
7. Balconi S, et. al. Colchicine overdose: Case Report. Discussion of the toxic dose. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud, Vol. 2(1) Junio 2006.