

Miopatía aguda por colquicina en una paciente hemodializada

P. Fernández Llama, A. Cases, J. M. Grau*, J. López Pedret y L. Revert

Servicio de Nefrología. *Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

RESUMEN

En los últimos años se ha podido comprobar el carácter miotóxico y neurotóxico de la colquicina, a raíz de las publicaciones de algunos casos; dicha toxicidad aparece más frecuentemente en pacientes con insuficiencia renal. Se presenta el caso de una mujer de 47 años afecta de una insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis que consumía colquicina de forma crónica por peliosis y fibrosis hepática. A las tres semanas de aumentar la dosis a 1 mg/día presentó una miopatía caracterizada por mialgias generalizadas e impotencia funcional, acompañada de una elevación de las enzimas musculares en la analítica. El proceso se resolvió completamente tras la supresión de la colquicina. Se discuten las principales características de la miopatía inducida por este fármaco.

Palabras clave: **Colquicina. Miopatía. Insuficiencia renal.**

COLCHICINE INDUCED ACUTE MYOPATHY IN A HEMODIALYZED PATIENT

SUMMARY

In the last few years several reports emphasized the myotoxic effects of colchicine. Chronic renal failure patients seem to be more prone to colchicine induced neuromuscular toxicity. We report a case of a 47 year old women on maintenance hemodialysis who had been taking colchicine continuously for hepatic peliosis and fibrosis. The colchicine dose was raised to 1 mg per day and three weeks later she developed a toxic myopathy with generalized myalgia, proximal muscle weakness and elevated serum levels of muscle enzymes. After drug withdrawal creatine kinase returned to normal levels and the clinical symptoms resolved completely. The clinical characteristic of colchicine induced myopathy are reviewed in this report.

Key words: **Colchicine. Myopathy. Renal failure.**

Recibido: 13-I-94.
En versión definitiva: 30-V-94.
Aceptado: 1-VI-94.

Correspondencia: Dra. P. Fernández-Llama.
Servicio de Nefrología.
Hospital Clínic i Provincial.
Villarroel, 170.
08036 Barcelona.

INTRODUCCION

La colquicina se ha utilizado ampliamente desde hace más de 200 años, por lo que son bien conocidos sus efectos secundarios (gastrointestinales, depresión de la médula ósea, alopecia, alteraciones mentales transitorias, afección hepática y renal). Contrariamente a lo que se pensaba, la afección neuromuscular inducida por colquicina no es infrecuente, aunque sí poco reconocida. Desde la descripción inicial de Kontos¹ se han descrito unos 20 casos en la literatura de miopatía tóxica secundaria al consumo de colquicina²⁻⁹. La ampliación de las indicaciones de la colquicina en los últimos años no sólo en el tratamiento de la gota, sino también en pacientes con fiebre mediterránea familiar, pseudogota, amiloidosis primaria o secundaria, síndrome de Behçet, esclerodermia, y la creciente atención a esta complicación, ha hecho que en los últimos años se hayan descrito un mayor número de casos.

La administración de colquicina en pacientes con peliosis y fibrosis hepática es empírica y se basa en su probable efecto antifibrogenético^{10, 11}. Esto hace que no suela mencionarse esta entidad dentro de las indicaciones habituales de la colquicina.

Se describe el segundo caso de miopatía tóxica por colquicina en nuestro país en una paciente hemodializada que recibía este fármaco de forma crónica por una peliosis y fibrosis hepática¹².

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 47 años con antecedentes de insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía intersticial por tuberculosis renal, que inició programa de hemodiálisis a los 34 años. A los 36 años se le practicó un trasplante renal con riñón de cadáver, por lo cual recibió tratamiento inmunodepresor con azatioprina y prednisona. Al año del trasplante, y a raíz de un cuadro de ictericia de origen colestásico, se realizó una biopsia hepática que mostró una peliosis hepática con fibrosis, que se interpretó secundaria al tratamiento con azatioprina, por lo que se retiró la misma y se inició tratamiento empírico con colquicina a dosis de 0,5 mg/día. A los 43 años reinició programa de hemodiálisis por rechazo crónico. La paciente siguió tratamiento durante meses con la misma dosis de colquicina hasta seis semanas antes del ingreso, en que por prescripción médica se incrementó la dosis a 1 mg diario; no recibía ningún otro fármaco potencialmente miotóxico. Tres semanas antes de ingresar inició un cuadro de mialgias generalizadas e impotencia funcional (dificultad para subir escaleras y para peinarse), motivo por el que ingresó. En la exploración física destacaba

una disminución de fuerza generalizada de predominio proximal, con dolor a la presión de la masa muscular, reflejos osteotendinosos disminuidos y sensibilidad conservada. En la analítica del ingreso se apreció una creatinfosfocinasa (CPK) de 975 UI/L (valores normales [VN], 33-140); CPK MB, 39 UI/L; aldolasa, 27,4 UI/L (VN, 0,3-6); lactatodeshidrogenasa, 580 UI/L (VN, 250-450); aspartato aminotransferasa, 223 UI/L (VN, 10-40), alanin aminotransferasa, 186 UI/L (VN, 10-40), y fosfatasa alcalina, 433 UI/L (VN, 90-290). Ante la sospecha de toxicidad medicamentosa se suspendió la administración de colquicina.

A los ocho días del ingreso se practicó una biopsia del músculo deltoides, donde se apreciaba variabilidad en el tamaño de las fibras, necrosis, fagocitosis y regeneración muscular compatible con miopatía tóxica (fig. 1). A partir de las dos semanas del ingreso, y coincidiendo con una mejoría clínica, el nivel de CPK comenzó a disminuir. La práctica de un EMG a las tres semanas del ingreso mostró signos de poli-neuropatía mixta, siendo el resultado similar a los EMG previos.

A los dos meses la paciente se encuentra asintomática. Se ha suspendido definitivamente el tratamiento con colchicina.

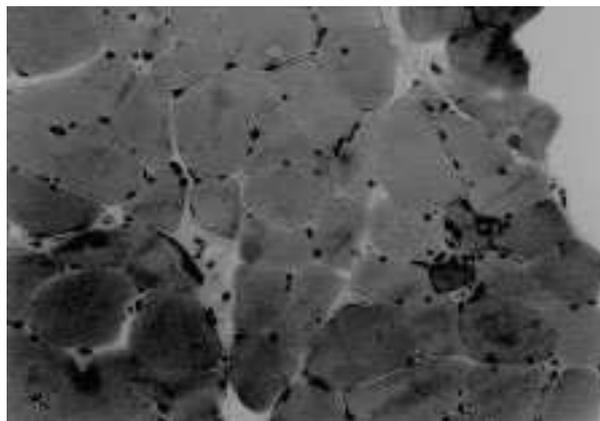


Fig. 1.—Variabilidad en el tamaño de las fibras con presencia de fibras atróficas redondeadas. Obsérvese además la presencia de macrofagia. Tinción HE sobre corte de tejido congelado (x 350).

DISCUSION

La miopatía por colquicina es una complicación descrita de forma relativamente reciente que suele aparecer en pacientes que consumen el fármaco de forma crónica. En la mayoría de los casos descritos hasta la fecha, la dosis oscilaba entre 1 y 1,2 mg/día, y el período de toma, entre seis meses y varios años.

Los pacientes con insuficiencia renal son especialmente sensibles a la miotoxicidad por colquicina^{3,7}, ya que tanto el fármaco como sus metabolitos se eliminan en parte por vía renal. El cuadro se caracteriza por una pérdida de fuerza de predominio proximal con o sin mialgias, y en el caso de afectación neurológica se acompaña de arreflexia y discreta pérdida de sensibilidad distales. La forma de presentación suele ser subaguda o crónica. En nuestro caso, la toxicidad apareció de forma relativamente aguda tan sólo a las tres semanas de aumentar la dosis a 1 mg/día.

En la analítica, el dato más sensible es el aumento de la creatinofosfocinasa, cuyos cambios se correlacionan bien con la clínica. El electromiograma del músculo proximal muestra un patrón miopático, mientras que en el del músculo distal se aprecia un patrón de neuropatía axonal. En la biopsia de un músculo proximal es característica la presencia de pequeñas vacuolas en la fase aguda del proceso y variabilidad en el tamaño de las fibras, siendo rara la existencia de necrosis muscular³. En el estudio ultraestructural se objetiva la presencia de vacuolas autofágicas y de cuerpos esferomembranosos; asimismo se aprecia la existencia de acúmulos perinucleares de un material filamentososo denso que reacciona con anticuerpos antitubulina⁹. En nuestra paciente se encontraron datos compatibles con una miopatía tóxica, aunque no observamos vacuolas en la biopsia muscular, probablemente porque la misma se realizó transcurridos varios días desde la supresión de la colquicina. Respecto a la patogenia de este proceso, se ha invocado que la colquicina evitaría la polimerización de la tubulina en los microtúbulos, deteriorando el transporte rápido axoplasmático de los nervios periféricos y dañando los lisosomas y miofilamentos del músculo esquelético¹³.

La recuperación de la miopatía, una vez suspendida la colquicina, suele ser completa a las dos-tres semanas, como ocurrió en nuestro caso, mientras que la neuropatía puede tardar varios meses en regresar.

Además del cuadro clínico, el estudio electromiográfico y la biopsia muscular son fundamentales para el diagnóstico. Ello, unido a la resolución del cuadro tras la supresión del fármaco es suficiente para confirmarlo.

El diagnóstico diferencial de este proceso se plantea fundamentalmente con la polimiositis y la polineuropatía y miopatía urémicas.

Es pues recomendable no consumir colquicina a dosis superiores a 1 mg/día, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o disminución de la masa muscular. En el primer caso hay que ajustar la dosis al aclaramiento de creatinina, y en pacientes en programa de diálisis crónica debería evitarse la colquicina por el elevado riesgo de toxicidad neuromuscular⁷.

Bibliografía

1. Kontos HA: Myopathy associated with chronic colchicine toxicity. *N Engl J Med* 166:38-39, 1962.
2. Riggs JE, Schochet WS, Gutmann L, Crosby TW, Dibarholomeo AG: Chronic human colchicine neuropathy and myopathy. *Arch Neurol* 43:527-523, 1986.
3. Kuncel RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogawski MA, Peper M: Colchicine myopathy and neuropathy. *N Engl J Med* 316:1562-1568, 1987.
4. Wells SR, Anderson DL, Thompson J: Colchicine toxicity: a case report. *Vet Hum Toxicol* 37 (4):313-316, 1989.
5. Iwatsubo T, Ishige Y, Nukina N, Mannen T: Chronic human colchicine myopathy. *Rinsho Shinkeigaku* 30 (9):1001-1004, 1990.
6. Younger DS, Mayer SA, Weimer LH, Alderson LM, Seplovitz AH, Lovelace RE: Colchicine-induced myopathy and neuropathy. *Neurology* 41 (6):943, 1991.
7. Wallace SL, Singer JZ, Duncan GJ, Wigley FM, Kuncel RW: Renal function predicts colchicine toxicity: Guidelines for the prophylactic use of colchicine in gout. *J Rheumatol* 18 (2):264-269, 1991.
8. Shibata K, Takeuchi M, Kobayashi I, Maruyama S: A case of Behçet's disease with myopathy during cyclosporin treatment. *Rinsho Shinkeigaku* 31 (8):847-852, 1991.
9. Himmelmann F, Schröder JM: Colchicine myopathy in a case of familial mediterranean fever: immunohistochemical and ultrastructural study of accumulated tubulin-immunoreactive material. *Acta Neuropathol* 83:440-444, 1992.
10. Kershenovich D, Vargas F, García-Tsao G, Pérez-Tamayo R, Gent M, Rojkind M: Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *N Engl J Med* 318 (26):1709-1713, 1988.
11. Wardas M, Drozd M, Wichary M, Radwanska-Wala B: The fate of collagen during experimental liver lesion with carbon tetrachloride in the presence and absence of colchicine. *Exp Toxicol Pathol* 44 (1):15-16, 1992.
12. Fernández-Sola J, Pedrol E, Campistol JM, Masanes, Grau JM, Urbano-Márquez A: Miopatía y polineuropatía tóxica por colquicina. *Rev Clin Esp* 193 (4):182-184, 1993.
13. Editorial. Colchicine myoneuropathy. *Lancet* (2):668, 1987.