

COLCHICINA INTRAVENOSA EN EL TRATAMIENTO DE LA GOTA AGUDA (*)

M. LOSADA L., A. LOSADA L. y OKE FRANCE S.

Cátedra E de Medicina de la Universidad de Chile y Servicio de Medicina del Profesor Doctor HERNÁN ALESSANDRI. Hospital del Salvador de Santiago de Chile. Departamento de Reumatología. Jefe: Doctor M. LOSADA L.

IMPORTANCIA DE LA COLCHICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA GOTA.

La colchicina es un alcaloide que se extrae del bulbo, semillas y hojas del *Colchicum autumnale*, planta que deriva su nombre de la localidad del Asia Menor donde habitualmente se encuentra: Colchis.

La droga fué introducida en la terapia de la gota aguda por el barón von STÖRCK en 1763. En Estados Unidos su uso fué divulgado por Benjamín Franklin, que padecía gota.

El alcaloide fué aislado por PELLETIER y CAVENTOU en 1820.

La probable estructura química de la colchicina aceptada actualmente es la siguiente:

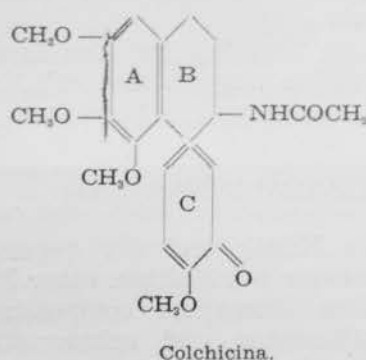


Fig. 1.—Estructura química de la colchicina.

A pesar de que han transcurrido cerca de dos siglos de la introducción de la colchicina, desconocemos en la actualidad su modo de acción. Algunos piensan en un posible efecto a través del eje hipófisis-corteza suprarrenal. GUTMAN, en 1950, cree que actuaría sobre el sistema enzimático, presumiblemente asociado con el metabolismo intermedio de las purinas. WOLFSON y otros autores (1952) señalan cambios producidos por la colchicina en el metabolismo normal, con aumento de los 11-oxiesteroideos, aunque no parece explicar esto en su totalidad la acción de la colchicina en la gota.

La eficacia de este fármaco en el tratamiento de la gota aguda y su acción profiláctica en los intervalos entre las crisis son universalmente reconocidas.

En los últimos años se ha demostrado la utilidad del ACTH y de los esteroides corticales en

el tratamiento de las crisis agudas, pero siempre debe recurrirse a la administración simultánea de pequeñas dosis de colchicina para evitar las recaídas al suspender la hormonoterapia.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LA COLCHICINA.

Habitualmente la colchicina se administra por vía bucal, en gránulos o tabletas de 0,5 a 1 miligramo, cada hora, o cada dos horas, hasta que desaparezca el dolor o sobrevengan trastornos gastrointestinales, según la técnica norteamericana, o bien 3 mg. el primero y segundo días, 2 mg. el tercero y cuarto días y 1 mg. el quinto y sexto días, según la técnica francesa.

Corrientemente la sintomatología articular se influencia en forma rápida y la crisis es superada, en la mayoría de los casos, a las setenta y dos horas, dependiendo ello de la precocidad del empleo, pues si se empieza cuando recién se inician las molestias dolorosas, puede abortar la crisis en pocas horas.

En un porcentaje menor de casos, el resultado es desfavorable por la aparición precoz de molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor epigástrico y diarreas) que obligan a suspender el medicamento, si bien el uso simultáneo de preparados opiáceos (láudano de Sydenham, XV a XX gotas, dos veces al día) atenúa notablemente dichas alteraciones y permite, en la generalidad de los casos, proseguir el tratamiento. Sin embargo existe un porcentaje de enfermos en que la intolerancia es de tal magnitud que obliga a la suspensión de la droga.

EMPLEO INTRAVENOSO DE LA COLCHICINA.

En 1944, COSTE y DURUPT trataron siete casos de gota con colchicina intravenosa (empleando el preparado francés denominado "Colchicines") hasta que ella pudo ser reemplazada por la vía oral en la mayoría de los casos.

En junio de 1952, WALLACE GRAHAM y JAMES B. ROBERTS, del Departamento de Medicina de la Universidad de Toronto, presentaron a la Canadian Rheumatism Association un trabajo intitulado "Intravenous colchicine in the management of gouty arthritis", en que relataban la experiencia adquirida en el tratamiento de 33 pacientes con gota aguda, cuyas edades fluctuaban entre 35 y 80 años, con 3 mg. de colchicina cristalina en solución isotónica, colocada en la vena, y que se repetía, en caso necesario, cada veinticuatro horas, hasta completar dos a tres dosis. La droga se mostró inofensiva (con menos intolerancia sobre el sistema gastrointestinal), rápida y eficaz en el tratamiento de la artritis gotosa aguda. Según los autores, su efecto no sería menos rápido ni completo que el obtenido con el ACTH endovenoso, sin el peligro de exacerbación al cesar el tratamiento.

(*) Ponencia oficial a las III Jornadas Chilenas de Reumatología, efectuadas en las Termas de Panimávida, del 6 al 9 de diciembre de 1956.

En estos últimos años, aparte de la colchicina, se han aislado otros alcaloides del *Colchicum autumnale* que también pueden usarse por vía venosa, y ellos son:

1. El Colchicósido (glucósido de la 2-dismetil-colchicina), que se emplea en dosis diarias de 10 mg. disuelto en 2 c. c. de suero fisiológico, y que según algunos médicos franceses sería 50 a 100 veces menos tóxico que la colchicina y no produciría reacciones locales en la vena.

2. La Demecolcina (desacetil-metil-colchicina), de toxicidad más reducida y de mejor tolerancia que la colchicina y que, al igual que ella, inhibe cuantitativa y cualitativamente las mitosis. Se presenta en ampollas de 1 mg. ("Colcemid"), para usar de 2 a 4 mg. en la vena por veinticuatro horas. Este preparado se usa también en el tratamiento de las leucemias por su acción anti-mitótica (médula ósea, células germinativas) y requiere control diario de leucocitos hasta conocer la forma de reacción del enfermo.

INDICACIONES DE LA TERAPIA INTRAVENOSA.

El empleo endovenoso de la colchicina y de los otros alcaloides del *Colchicum autumnale* aparece justificado en los siguientes casos:

- Intolerancia digestiva por la colchicina oral.
- Ineficacia de la vía bucal.
- Enfermos operados que no pueden ingerir el medicamento.

MATERIAL Y MÉTODO.

El objeto de nuestro trabajo es exponer la experiencia adquirida con el empleo de la colchicina endovenosa en el tratamiento de la crisis aguda de gota.

Iniciamos esta investigación en noviembre de 1953 y ella abarca 20 enfermos, de los cuales, 18 hombres y dos mujeres.

La dificultad para obtener la droga en un primer tiempo, y las interrupciones frecuentes en su suministro posteriormente, no nos han permitido presentar un número mayor de casos, como hubiera sido nuestro deseo.

Las edades de nuestros enfermos fluctuaron entre 38 72 años, y su distribución por décadas puede apreciarse en el siguiente cuadro:

31 a 40 años	2 casos.
41 a 50 "	15 "
51 a 60 "	1 caso.
61 a 70 "	1 "
71 a 80 "	1 "

La duración de la enfermedad en los pacientes tratados varió entre 1 y 20 años y la persistencia de la crisis aguda o subaguda entre cuatro días y tres meses.

La intensidad del cuadro articular fué: muy acentuada, en ocho; intensa, en cinco, y de mediana significación, en los restantes.

En nuestro trabajo empleamos ampollas de 3 mg. de colchicina en 3 cm. de suero fisiológico estéril.

La inyección se colocó lentamente, estrictamente intravenosa, y estando el enfermo con estómago vacío.

DOSIS EMPLEADAS.

1. Dosis iniciales.

La primera dosis fué de 3 mg. en 14 enfermos, de 2 miligramos en tres y de 1 mg. en tres.

2. Dosis totales.

Las dosis necesarias para dominar el proceso articular fueron las siguientes:

6 mg. en	4 casos.
8 " en	1 caso.
9 " en	11 casos.
10 " en	1 caso.
12 " en	1 "
14 " en	1 "

Nunca colocamos más de una inyección por veinticuatro horas y la dosis unitaria no fué superior a 3 mg.

En siete pacientes, con el objeto de mantener el resultado obtenido, administramos colchicina por vía bucal de 1,5 a 2 mg. por periodos de tres a seis días.

EFFECTOS FAVORABLES.

Los resultados de la terapia fueron muy satisfactorios: en nueve enfermos, rápida desaparición de la crisis; en 10, mejoría menos espectacular, y en uno, mejoría apreciable.

Dejamos constancia que en tres de los enfermos tratados se había usado previamente colchicina por vía bucal sin efecto apreciable.

En la mayoría de los casos la mejoría se inició dentro de las veinticuatro horas y la desaparición de la crisis se produjo antes de las cuarenta y ocho horas en cinco enfermos; entre el segundo y tercer días, en siete; entre el tercero y cuarto días, en tres; entre el cuarto y quinto días, en uno; a los seis días, en uno, y a los doce, en uno. En dos no se precisó con exactitud este dato.

MANIFESTACIONES SECUNDARIAS.

En dos pacientes, en los cuales hubo extravasación de líquido fuera de la vena, se produjeron fenómenos de periflebitis, que fueron intensos en uno (demorando alrededor de dos semanas en desaparecer) y leves en otro. En un tercer enfermo hubo ligero dolor en la vena, sin fenómenos inflamatorios.

En cuanto a molestias digestivas, fueron discretas; en cinco casos diarrea: de mediana intensidad en tres y muy leve en dos; vómitos de escasa intensidad en dos e intensos en un caso (acompañados de diarrea intensa, por lo cual se suspendió el tratamiento después de la segunda inyección y cuando el cuadro clínico había mejorado); náuseas leves en un caso y cólicos intestinales suaves en otro.

Señalamos que en seis de los casos que comentamos hubo fenómenos digestivos, más o menos importantes, con la colchicina usada por vía bucal con anterioridad.

En general podemos decir, de acuerdo con la

experiencia de los autores extranjeros y con la nuestra, que las perturbaciones digestivas son menos frecuentes e intensas con la colchicina intravenosa. En cuanto a la producción de periflebitis, si se toma la precaución de colocar la inyección estrictamente al interior de la vena, dicho fenómeno no se produce; eso sí, en algunos casos puede presentarse dolor a lo largo de la vena que se ha usado para la inyección.

CONCLUSIONES.

Los autores se refieren a la importancia de la colchicina en el tratamiento de la gota y analizan los diversos preparados farmacológicos y sus vías de introducción. Se refieren especialmente al empleo intravenoso de la droga.

Presentan 20 casos de gota aguda tratados en esta forma con buenos resultados y en la mayoría de ellos con excelente tolerancia.

Señalan en dos casos la producción de periflebitis por extravasación del medicamento fuera de la vena, complicación de escasa importancia.

En un pequeño porcentaje de los enfermos se produjeron molestias digestivas de escasa importancia.

Las dosis empleadas habitualmente fueron de 3 mg. por día en una sola inyección, completando una dosis total de 6 a 14 mg.; en la mayoría de los casos de 9 mg.

Consideran que es una terapia de gran utilidad en la crisis aguda de gota, eficaz aun en aquellos casos que no responden a la vía bucal.

BIBLIOGRAFIA

- FRANCE OKE y LOSADA, M.—Rev. Méd. Chile, 78, 21, 1950.
FRANCE OKE y LOSADA, M.—Rev. Méd. Chile, 84, 81, 1956.
FRANCE OKE y LOSADA, M.—Rev. Arg. de Reumatol., 21, 207, 1956.
KUZELL, W. C., SCHAFFARZICH, R. W. y NAUGLER, W. E.—Arch. Int. Med., 96, 153, 1955.
GRAHAM WALLACE y ROBERTS JAMES.—Ann. Rheum. Dis., 12, 16, 1953.
GOODMAN, LOUIS y GILMAN, ALFRED.—The pharmacological basis of therapeutics, The MacMillan Co., 1955. New York.
HOFFMAN, WILLIAM.—Med. Clin. North Amer., 39, 307, 1955.
PIGUET, B.—Rev. du Rhum., 22, 243, 1955.
VALENZUELA, FERNANDO.—Bol. Hosp. San Juan de Dios, 2, 365, 1955.

SUMMARY

The writers refer to the importance of colchicine in the treatment of gout and review the different pharmacological preparations and their routes of administration. Special emphasis is laid on the intravenous use of this drug.

They report 20 cases of acute gout treated with this drug with good results and, in the majority of cases, with excellent tolerance.

They report the occurrence of periphlebitis due to extravasation of the drug from the vein in two cases; this complication was of little importance.

In a small proportion of cases negligible digestive disturbances occurred.

The doses usually employed were 3 mg. daily, in a single injection, the total dosage level being 6 to 14 mg. The dosage used in the majority of cases was 9 mg.

The writers believe that this is an extremely useful form of therapy in the acute attack of gout. It is effective even in those cases which do not respond to oral administration.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren besprechen das Kolchizin und seine Bedeutung in der Behandlung der Gicht und erwähnen auch eingehend die verschiedenen pharmakologischen Präparate und deren Verabreichungswege. Es wird besonders die intravenöse Verabreichung der Droge besprochen.

Zwanzig Fälle von akuter Gicht wurden einer solchen Behandlung mit gutem Erfolg unterzogen, wobei beim Grossteil der Fälle eine ausgezeichnete Verträglichkeit beobachtet werden konnte.

Zwei Fälle wiesen eine Periphlebitis auf, die durch Extravasation des Medikamentes ausserhalb der Vene hervorgerufen war, aber nur eine Komplikation von geringer Bedeutung darstellt.

Bei einem kleinen Prozentsatz der Kranken kam es zu ganz unbedeutenden Verdauungsstörungen.

Die Dosen bestanden normalerweise in einer einzigen Injektion von 3 mg. täglich, bis zu einer Gesamtdosis von 6 bis 14 mg.; die grösste Teil der Fälle erhielt 9 mg.

Nach Ansicht der Autoren handelt es sich um eine sehr nützliche Therapie für akute Gichtkrisen, deren günstige Wirkung sich sogar auf jene Fälle erstreckt, die auf bukkale Verabreichung nicht reagieren.

RÉSUMÉ

Les auteurs soulignent l'importance de la colchicine dans le traitement de la goutte et analysent les différents médicaments et leurs voies d'introduction. Ils parlent spécialement de l'emploi intraveineux de la drogue.

Ils présentent 20 cas de goutte aiguë traités de cette façon avec de bons résultats et dans la plupart avec une excellente tolérance.

Dans deux cas ils signalent la production de périphlébite, par extravasation du médicament hors de la veine, complication de légère importance.

Malaises digestifs peu importants dans un petit pourcentage de malades. Les doses employées habituellement furent 3 mg. par jour, en une seule injection, complétant une dose totale de 6 à 14 mg.; dans la plupart des cas 9 mg.

Les auteurs considèrent que c'est une thérapie de grande utilité dans la crise aiguë de la goutte, efficace même dans les cas qui ne répondent pas à la voie buccale.