

ORIGINAL

Intoxicación aguda por colchicina: predicción de la mortalidad al ingreso hospitalario mediante un nomograma en una cohorte retrospectiva bicéntrica

Azzurra Schicchi¹, Alberto L Malovini², Sebastian Voicu³, Pietro Papa⁴, Isabelle Malissin³, Nicolas Deye³, Valeria M. Petrolini¹, Davide Lonati¹, Laurence Labat⁵, Carlo A. Locatelli¹, Bruno Mégarbane³

Objetivo. La intoxicación aguda por colchicina se asocia con una elevada mortalidad. La identificación precoz de los pacientes de alto riesgo es crucial para una intervención oportuna. El valor pronóstico de la concentración plasmática de colchicina (ColC) no ha sido estudiado. El objetivo fue desarrollar un nomograma para predecir la mortalidad intrahospitalaria en la intoxicación aguda por colchicina utilizando la ColC al ingreso y el tiempo transcurrido desde la ingesta.

Métodos. Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, en dos centros (2000–2020). Se incluyeron pacientes con intoxicación por colchicina procedentes de un servicio francés de cuidados críticos toxicológicos y de un centro italiano de control de intoxicaciones. Para la validación se incluyeron datos del propio registro y de casos publicados en trabajos previos. Se desarrollaron modelos de regresión logística utilizando como variables la ColC al ingreso (ng/mL), el tiempo desde la ingesta hasta la determinación de la ColC (h) y la mortalidad intrahospitalaria como variable de resultado.

Resultados. Se desarrolló un nomograma a partir de datos de 52 pacientes (conjunto de entrenamiento), que fue validado en tres conjuntos de prueba independientes (n = 25, 13 y 16, respectivamente). En este estudio retrospectivo, el nomograma mostró potencial para discriminar a los pacientes con mayor riesgo.

Conclusiones. Se presenta un nomograma exploratorio para la estratificación precoz del riesgo de muerte tras intoxicación por colchicina. Su implementación clínica requiere una validación prospectiva multicéntrica con una potencia estadística adecuada.

Palabras clave: Intoxicación aguda. Colchicina. Mortalidad.

Acute colchicine poisoning: prediction of in-hospital mortality at hospital admission using a nomogram. A bicenter retrospective cohort study

Objective. Acute colchicine poisoning is associated with high mortality. Early identification of high-risk patients is crucial for timely intervention. The prognostic value of plasma colchicine concentration (ColC) has not been previously studied. The objective was to develop a nomogram for predicting in-hospital mortality in acute colchicine poisoning using admission ColC and time elapsed since ingestion.

Methods. We conducted a bicenter retrospective cohort study (2000–2020). Patients with colchicine poisoning from a French toxicology critical care service and an Italian poison control center were included. Validation datasets included data from the registry itself and previously published cases. Logistic regression models were developed using admission ColC (ng/mL), time from ingestion to ColC measurement (h), and in-hospital mortality as the outcome variable.

Results. A nomogram was developed using data from 52 patients (training cohort) and validated in 3 independent testing cohorts (n = 25, 13, and 16, respectively). In this retrospective study, the nomogram demonstrated potential for discriminating patients at greater risk.

Conclusions. An exploratory nomogram for early risk stratification of mortality after colchicine poisoning is presented. Clinical implementation requires prospective multicenter validation with adequate statistical power.

Keywords: Acute poisoning. Colchicine. Mortality.

DOI: 10.55633/s3me/086.2026

Introducción

La intoxicación aguda por colchicina es infrecuente, pero se asocia con una mortalidad significativa¹. Esta intoxicación puede producirse por sobredosis del fármaco o por la ingesta de plantas que contienen colchicina (p.

ej. *Colchicum autumnale* y *Gloriosa superba*). El curso clínico suele ser en tres fases: fase gastrointestinal inicial (dentro de las primeras 24 horas), una fase citotóxica sistémica (1-7 días) caracterizada por fracaso multiorgánico y mielosupresión, y una fase de recuperación (7-21 días)^{1,2}. La muerte suele producirse por colapso cardio-

Filiación de los autores:

¹Pavía Poison Control Centre - National Toxicology Information Centre - Clinical and Experimental Lab, Toxicology Unit, Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia, Italia.

²Laboratory of Informatics and Systems Engineering for Clinical Research, Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia, Italia.

³Department of Medical and Toxicological Critical Care, Lariboisière Hospital; Université Paris Cité, Inserm UMRS-1144, París, Francia.

⁴Laboratory of Analytical Toxicology, Clinical Chemistry Service, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia, Italia.

⁵Laboratory of Toxicology, Lariboisière Hospital; Université Paris Cité, Inserm UMRS-1144, París, Francia.

Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia:

Bruno Mégarbane.
Department of Medical and Toxicological Critical Care, Lariboisière Hospital, 2 Rue Ambroise Paré, 75010 París, Francia.

Correo electrónico:

Bruno.megarbane@lrp.aphp.fr

Información del artículo:

Recibido: 23-12-2025

Aceptado: 28-3-2026

Online: 26-06-2026

Editor responsable:

Juan González del Castillo

DOI:

10.55633/s3me/086.2026

vascular, infecciones secundarias o coagulopatía. El manejo actual es fundamentalmente de soporte. El uso de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) es objeto de debate, ya que se han descrito resultados favorables en casos aislados^{3,4}. No existe un antídoto específico para esta intoxicación^{5,6}.

La predicción precoz del riesgo de muerte en la intoxicación aguda por colchicina es clave para orientar intervenciones intensivas y oportunas, así como para optimizar la asignación de recursos en el servicio de urgencias (SU). Aunque el riesgo de muerte se ha relacionado con la dosis ingerida estimada ($\geq 0,8$ mg/kg asocia una mortalidad cercana al 90%)⁷, se han descrito muertes con dosis inferiores ($< 0,4$ mg/kg)^{8,9}, y la estimación de la dosis es con frecuencia poco fiable debido a vómitos, a la variabilidad en la cantidad ingerida en casos de origen vegetal y a las interacciones farmacológicas⁸⁻¹⁰. Se han identificado factores pronósticos, como el recuento de leucocitos y el índice de protrombina⁷. La concentración plasmática de colchicina (ColC) se emplea en el seguimiento del tratamiento crónico con este fármaco, pero su valor pronóstico en la intoxicación aguda es desconocido¹¹, y algunos autores sugieren una escasa correlación entre la dosis ingerida y la gravedad de la intoxicación¹². No obstante, las similitudes entre el daño celular inducido por colchicina y el causado por otros tóxicos, como el paracetamol o el paraquat, en los que la concentración plasmática es altamente predictiva del pronóstico y los nomogramas se utilizan ampliamente, sugieren que la ColC podría constituir una herramienta pronóstica valiosa^{13,14}. La ausencia de un método fiable y accesible para predecir la mortalidad en la intoxicación aguda por colchicina representa una importante limitación en el manejo urgente de estos pacientes.

Para abordar esta carencia, se diseñó un estudio clínico con los siguientes objetivos: 1) evaluar el valor pronóstico de la ColC determinada al ingreso hospitalario en función del tiempo transcurrido desde la ingestión; y 2) desarrollar un nomograma para predecir la probabilidad de muerte.

Método

Diseño del estudio y ámbito

Se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectivo, bicéntrico, que incluyó pacientes con intoxicación por colchicina atendidos durante un periodo de 20 años (2000-2020) en el Departamento de Cuidados Críticos Médicos y Toxicológicos del Hospital Lariboisière (París, Francia) y en el Centro de Toxicología Clínica de los Istituti Clinici Scientifici Maugeri (Pavía, Italia). El Hospital Lariboisière se encuentra en París y está especializado en el manejo de pacientes con intoxicaciones graves procedentes de la ciudad y su área metropolitana. El centro de Pavía es una unidad hospitalaria operativa 24/7, en la que toxicólogos clínicos asesoran y apoyan (principalmente mediante consulta telefónica)

el diagnóstico y tratamiento de pacientes intoxicados ingresados en SU y cuidados críticos en toda Italia. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de los Istituti Clinici Scientifici Maugeri de Pavía (2599CE). Se eximió del consentimiento informado por escrito debido al carácter retrospectivo del estudio y a la ausencia de intervenciones relacionadas con la investigación.

Selección de participantes

Se incluyeron pacientes con intoxicación por colchicina si: 1) se conocía el momento de la ingesta y 2) se disponía de la ColC al ingreso hospitalario. Se excluyeron los casos con sobredosis fraccionada y aquellos con datos incompletos. Los pacientes expuestos a vegetales se incluyeron si presentaban síntomas, se disponía de ColC al ingreso y si la planta ingerida había sido identificada por un botánico. En los pacientes intoxicados por la forma farmacológica de colchicina, se recogieron: edad, sexo, dosis ingerida estimada y coingestas (incluidas aquellas con potencial de interacción farmacológica con colchicina), manifestaciones clínicas, analítica al ingreso y durante la hospitalización, tratamiento y evolución.

Intervenciones y determinaciones

En todos los pacientes se determinó la ColC (ng/mL), se registró el tiempo desde la ingesta hasta la determinación de la ColC (h) y el desenlace (fallecido/vivo), con el objetivo de evaluar el valor pronóstico de la ColC y construir el nomograma. En los casos de París, en el periodo 2000-2010 la ColC se determinó mediante radioinmunoanálisis con anticuerpo de cabra mínimamente influido por la presencia de metabolitos descrito por Scherrmann *et al.*¹⁵, y en el periodo 2010-2020 mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS). En los casos de Pavía, la ColC se determinó en el mismo laboratorio mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS).

Los pacientes de París intoxicados por la forma farmacológica de colchicina se consideraron como grupo de entrenamiento (para ajustar y comparar modelos predictivos), mientras que los pacientes de Pavía con intoxicación por la forma farmacológica se utilizaron como primer grupo de validación y de esta forma evaluar el rendimiento discriminativo en cohortes independientes. Los pacientes de Pavía intoxicados por plantas que contienen colchicina constituyeron un segundo grupo de validación independiente. Además, para evaluar la robustez de los resultados se utilizaron casos publicados (tercer conjunto de validación). Para ello, se realizó una búsqueda sistemática en PubMed (1959-2022) con los términos “colchicine” y “poisoning”. Se incluyeron estudios originales, casos clínicos o series, y revisiones en inglés que aportaran información sobre ColC, tiempo desde la ingestión hasta su determinación y desenlace en pacientes con intoxicación aguda por la forma farmacológica. Se excluyeron los casos por ingesta de vegetales, administración intravenosa, ingestión fraccionada y estudios *post mortem*.

El desenlace principal fue la mortalidad intrahospitalaria. La elección de este desenlace se justifica por su relevancia directa para el objetivo del estudio, orientado a desarrollar un nomograma predictivo del riesgo de muerte en intoxicación aguda por colchicina. En el contexto de la medicina de urgencias, estimar la probabilidad de fallecimiento durante la hospitalización es fundamental para la toma de decisiones clínicas y la asignación de recursos.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describieron como mediana (percentiles 25-75) y las cualitativas como frecuencias absolutas y relativas (%). Se utilizó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para comparar distribuciones de variables cuantitativas entre categorías dicotómicas. La prueba de ji cuadrado de Pearson con 10.000 simulaciones de Monte Carlo se empleó para evaluar la independencia entre variables categóricas. La correlación entre las variables cuantitativas se estimó mediante el coeficiente de Spearman y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%), calculado mediante 10.000 remuestreos (*bootstrap*).

Se emplearon modelos de regresión logística univariable y multivariable para estimar la probabilidad de muerte en función de las variables independientes. La ColC se transformó mediante logaritmo natural para aproximar una distribución gaussiana, dada su asimetría a la derecha, y el tiempo desde la ingestión hasta la medición se redondeó a la hora entera más próxima.

Los modelos se entrenaron y evaluaron mediante un remuestreo sobre el conjunto de entrenamiento (pacientes de París): se generaron 10.000 muestras con reemplazo del mismo tamaño que el conjunto original. En cada iteración se ajustaron los modelos, se predijo el desenlace en las observaciones no incluidas (*out-of-bag*) y se calculó el área bajo la curva (ABC) de la característica operativa del receptor (COR). Finalmente, se estimaron la mediana del ABC COR y su IC 95%. La selección de variables se realizó mediante un procedimiento por pasos hacia atrás basado en el criterio de información de Akaike (CIA).

Se evaluaron dos estrategias para determinar el punto de decisión óptimo de probabilidad: el estadístico J de Youden¹⁶ y el punto más cercano al vértice superior izquierdo de la curva COR. Se calculó la exactitud balanceada en las muestras *out-of-bag* y se estimó su mediana. El punto de decisión final se determinó aplicando la estrategia seleccionada al modelo final ajustado sobre todo el conjunto de entrenamiento.

Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Los análisis se realizaron con el programa estadístico R versión 4.0.5. El coeficiente de Spearman y su IC 95% se calcularon con la función *spearman.ci* (paquete RVAideMemoire); el ABC COR y las curvas COR con la función *roc* (paquete pROC); el punto de decisión óptimo con *coords* (pROC); el rendimiento diagnóstico con *epi.tests* (paquete epiR); y los gráficos de contorno con *contour* (paquete graphics).

Resultados

Características de los sujetos del estudio

Se incluyeron 77 pacientes con intoxicación aguda por la forma farmacológica de colchicina (52 en el grupo de París y 25 en el de Pavía). Las manifestaciones clínicas al ingreso, las complicaciones, el manejo y la evolución se describen en la Tabla 1. La proporción de pacientes fallecidos fue del 25% en el grupo de París y del 36% en el de Pavía. La ColC al ingreso fue de 6,0 ng/mL (3,6-12,3) en París y de 8,3 ng/mL (6,0-14,0) en Pavía. El tiempo desde la ingesta hasta la determinación de la ColC fue de 18 h (8-30) en París y de 11 h (4-14) en Pavía.

Se incluyeron además datos de 30 pacientes de Pavía intoxicados por plantas que contienen colchicina (ColC al ingreso: 4,0 ng/mL [2,2-7,5]; tiempo desde la ingestión: 16 h [10-28]) y de 16 casos publicados de intoxicación por colchicina (procedentes de 11 estudios^{8-10,17-24}; ColC al ingreso: 8,1 ng/mL [5,2-16,9]; tiempo desde la ingestión: 16 h [6-36]), considerados para una evaluación externa exploratoria.

Modelo multivariable para predecir la probabilidad de muerte

Se evaluaron cuatro modelos de regresión logística en el conjunto de entrenamiento (París) basados en las siguientes variables independientes (Tabla 2): 1) ColC transformada logarítmicamente; 2) tiempo desde la ingestión; 3) ColC transformada logarítmicamente y tiempo desde la ingestión; y 4) ColC transformada logarítmicamente, tiempo desde la ingestión y su interacción.

La inclusión de la ColC transformada logarítmicamente y del tiempo desde la ingestión (modelo 3) proporcionó la mayor ABC COR (0,78; IC 95%: 0,56-0,94) en 10.000 remuestreos. Este modelo también fue seleccionado como el más discriminativo mediante un procedimiento de eliminación hacia atrás basado en el CIA. Los análisis repetidos utilizando ColC sin transformación logarítmica mostraron menor capacidad discriminativa (ABC COR < 0,75; Tabla 3), por lo que no se consideraron. Se excluyeron los datos de un paciente de Pavía y dos de la literatura por encontrarse fuera del rango observado en el conjunto de París.

Al aplicar el modelo al conjunto de Pavía ($n = 24$; 8 fallecidos), se obtuvo un ABC COR de 0,95 (IC 95%: 0,86-1). En los casos publicados ($n = 14$; 7 fallecidos), el ABC COR fue de 0,76 (IC 95%: 0,46-1). En el conjunto independiente de intoxicaciones por plantas ($n = 30$; 2 fallecidos), el modelo mostró menor rendimiento (ABC COR: 0,73; IC 95%: 0,26-1) (Figura 1).

El rendimiento del modelo utilizando el punto de decisión óptimo identificado ($\geq 0,184$ para alto riesgo) se presenta en la Tabla 4.

Caracterización de las variables del modelo multivariable

La correlación entre el tiempo desde la ingestión y la ColC transformada logarítmicamente en el conjunto

Tabla 1. Características, complicaciones y manejo de los pacientes con intoxicación por colchicina en París y Pavía

	Total N = 77 n (%)	París N = 52 n (%)	Pavía N = 25 n (%)	Valor de p
Datos demográficos y antecedentes				
Edad (años)* [mediana (p25/75)]	42 (26-57)	40 (26-56)	45 (35-60)	0,41
Sexo (mujer)	46 (60)	28 (54)	18 (72)	0,14
Dosis ingerida estimada (mg/kg) [mediana (p25/75)]	0,42 (0,25-0,70)	0,41 (0,24-0,66)	0,43 (0,29-0,81)	0,40
Coingestas con potencial de interacción farmacológica	56 (73)	47 (90)	9 (36)	0,001
Evolución clínica				
Mielosupresión [§]	30 (42)	22 (43)	8 (38)	0,80
Sepsis secundaria [§]	28 (39)	22 (44)	6 (29)	0,28
Insuficiencia hepática [§]	27 (38)	19 (37)	8 (38)	> 0,99
Shock cardiogénico [§]	23 (31)	14 (27)	9 (38)	0,42
Insuficiencia renal [§]	25 (35)	18 (35)	7 (33)	> 0,99
Síndrome de distrés respiratorio [§]	15 (20)	9 (18)	6 (25)	0,54
Coagulación intravascular diseminada [§]	24 (32)	14 (27)	10 (43)	> 0,99
Tratamiento				
Descontaminación digestiva	54 (70)	30 (58)	24 (96)	0,001
Antibióticos	28 (36)	22 (42)	6 (24)	0,13
Ventilación mecánica	25 (32)	17 (33)	8 (32%)	> 0,99
Hemodiálisis	22 (29)	16 (31)	6 (24)	0,60
Vasopresores	25 (32)	16 (31%)	9 (36)	0,80
Oxigenación con membrana extracorpórea	4 (5)	4 (8)	0 (0)	0,30
Variables analizadas				
Concentración plasmática de colchicina (ng/mL) [mediana (p25/75)]	7,3 (4,0-12,5)	6,0 (3,6-12,3)	8,3 (6,0-14,0)	0,26
Tiempo desde la ingesta hasta la determinación de la concentración [mediana (p25/75)]	14 (6-26)	18 (8-30)	11 (4-14)	0,01
Evento				
Duración de la estancia hospitalaria (días) [mediana (p25/75)]	4 (2-6)	4 (2-6)	6 (3-6)	0,70
Muerte	22 (29)	13 (25)	9 (36)	0,41

[§]Definición de eventos clínicos:

- Mielosupresión: ≥ 1 citopenia atribuible a la intoxicación (neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$, hemoglobina < 10 g/dL y/o plaquetas $< 100 \times 10^9/L$).
 - Sepsis secundaria: infección sospechada o confirmada con disfunción orgánica (Sepsis-3: incremento del SOFA ≥ 2) tras el ingreso.
 - Insuficiencia hepática: disfunción hepática aguda con cociente internacional normalizado (INR) $\geq 1,5$ y/o elevación marcada de transaminasas (AST/ALT > 10 veces el límite superior de la normalidad) con deterioro clínico.
 - Shock cardiogénico: presión arterial sistólica < 90 mmHg o necesidad de vasopresores o fármacos inotrópicos con evidencia de fallo primario de la función de bomba cardíaca.
 - Insuficiencia renal: según criterios KDIGO (aumento de creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL en 48 horas o $\geq 1,5$ veces el valor basal, o diuresis $< 0,5$ mL/kg/h durante 6 horas).
 - Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA): según la definición de Berlín-hipoxemia aguda ($PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg con PEEP ≥ 5 cmH₂O) con opacidades bilaterales no explicadas completamente por insuficiencia cardíaca.
 - Coagulación intravascular diseminada: coagulopatía de consumo con prolongación del tiempo de protrombina/INR, elevación del dímero D, fibrinógeno bajo y trombocitopenia (p. ej., compatible con puntuación ISTH).
- Los valores en negrita denotan significación estadística ($p < 0,05$).
p25/75: percentil 25/75.

de París fue débil y negativa ($r = -0,19$; IC 95%: $-0,46$ a $0,09$; $p = 0,18$). Ambas variables se asociaron significativamente con la mortalidad en el análisis multivariable, y se observó un aumento de la probabilidad de muerte en función de ambas (Tabla 5). En el análisis univariable, solo la ColC transformada logarítmicamente mostró una asociación significativa.

El análisis conjunto (París, Pavía y literatura; $n = 90$; 28 fallecidos) confirmó estas asociaciones. No se observaron asociaciones significativas en los pacientes intoxicados por plantas.

Nomograma para predecir la probabilidad de muerte

Se desarrolló un nomograma para predecir la probabilidad de muerte en función de la ColC al ingreso y el tiempo desde la ingestión en pacientes intoxicados por la forma farmacológica (Figura 2). Las líneas diagonales

discontinuas representan los niveles de probabilidad correspondientes a los valores de ColC y tiempo. La línea continua indica el punto de decisión óptimo que discrimina entre alto y bajo riesgo. La Figura 3 muestra un detalle del nomograma en torno a este punto de decisión, con lo que facilita la estimación del riesgo individual.

Discusión

La intoxicación aguda por colchicina se caracteriza por una elevada mortalidad. En este estudio se muestra cómo la ColC determinada al ingreso hospitalario, en función del tiempo transcurrido desde la ingestión, se asocia de manera significativa con el desenlace en pacientes intoxicados por colchicina. Estos datos han permitido desarrollar un nomograma para predecir la probabilidad de muerte.

Tabla 2. Área bajo la curva de la característica operativa del receptor de cuatro modelos diferentes evaluados utilizando valores log-transformados de la concentración plasmática de colchicina para predecir la probabilidad de muerte en la intoxicación por colchicina

Modelo	Variables	ABC COR (IC 95%)*
1	log ColC	0,76 (0,52-0,94)
2	Tiempo entre la ingesta y la determinación de ColC	0,61 (0,14-0,86)
3	log ColC + tiempo entre la ingesta y la determinación de ColC	0,78 (0,56-0,94)
4	log ColC + tiempo entre la ingesta y la determinación de ColC + log ColC × tiempo entre la ingesta y la determinación de ColC	0,74 (0,46-0,93)

*Derivada de 10.000 remuestreos en el conjunto de entrenamiento de París.

IC: intervalo de confianza; ColC: concentración plasmática de colchicina; ABC COR: área bajo la curva de la característica operativa del receptor.

Los pacientes incluidos en los conjuntos de París y Pavía presentaron características homogéneas, salvo en lo relativo a la coingesta, más frecuentes en París. Las manifestaciones clínicas al ingreso, las complicaciones y la evolución fueron concordantes con lo descrito en la literatura^{1,2,25}. A pesar de los avances en el manejo del paciente crítico, la intoxicación por colchicina continúa asociándose a una elevada mortalidad, como se observa en ambas cohortes (25% en París y 36% en Pavía), en línea con series recientes (25,6%)²⁵. La ausencia de un antídoto específico y los beneficios limitados de la instauración precoz de ECMO, dado que la toxicidad por colchicina implica no solo alteraciones funcionales sino también daño celular, explican la persistencia de la alta mortalidad, debidas a fracaso multiorgánico o parada cardíaca refractaria²⁶.

El valor pronóstico de la ColC ha sido escasamente evaluado. Las concentraciones elevadas de ColC relacionadas con desenlaces fatales se observan con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada intoxicados por *Gloriosa superba*, hallazgo coherente con los datos cinéticos descritos en las intoxicaciones por la forma farmacológica²⁷. En dicho estudio, tanto la ColC al ingreso sin corregir como la corregida mediante dos métodos para ajustar su variación temporal, mostraron una alta capacidad predictiva de mortalidad (ABC COR 0,98; IC 95%: 0,94-1,00). Más recientemente, una serie china de 23 pacientes intoxicados por colchicina sugirió que el producto entre la concentración plasmática inicial (rango: 0,42-53,61 ng/mL) y el tiempo desde la intoxicación se relaciona con el pronóstico (mortalidad del 35%)²⁸.

En el presente estudio se excluyeron los casos con tiempo de ingestión incierto, y se analizaron únicamente pacientes con cronología fiable. No obstante, reconocemos que en la práctica clínica, especialmente en pacientes inconscientes o en estado crítico, este dato a menudo no está disponible. Aun así, al igual que ocurre con otros tóxicos como el paraquat o el paracetamol, la disponibilidad de un nomograma puede facilitar la interpre-

Tabla 3. Estimaciones del área bajo la curva de la característica operativa del receptor correspondientes a cuatro modelos diferentes evaluados utilizando valores no transformados

Modelo	Variables	ABC COR (IC 95%)*
1	log ColC	0,74 (0,13-0,94)
2	Tiempo entre la ingesta y la determinación de ColC	0,61 (0,14-0,86)
3	log ColC + tiempo entre la ingesta y la determinación de ColC	0,73 (0,41-0,93)
4	log ColC + tiempo entre la ingesta y la determinación de ColC + log ColC × tiempo entre la ingesta y la determinación de ColC	0,72 (0,32-0,94)

*Derivada de 10.000 remuestreos en el conjunto de datos de París.

IC: intervalo de confianza; ColC: concentración plasmática de colchicina; ABC COR: área bajo la curva de la característica operativa del receptor.

tación de la ColC, tradicionalmente considerada de difícil interpretación en el contexto de la intoxicación aguda. Los resultados sugieren que la consideración conjunta de la ColC y el tiempo desde la ingestión mejora la capacidad predictiva respecto al uso de cada variable por separado. En consonancia con ello, la asociación multivariable observada en el conjunto de entrenamiento de París se reprodujo, en cuanto a dirección del efecto, en los conjuntos de Pavía y de la literatura.

La ausencia de asociación significativa en los conjuntos de intoxicación por vegetales podría explicarse por el reducido tamaño de la muestra y por posibles diferencias en la toxicocinética derivadas de la forma vegetal. Asimismo, el rendimiento del nomograma en intoxicaciones por plantas difiere de lo descrito por

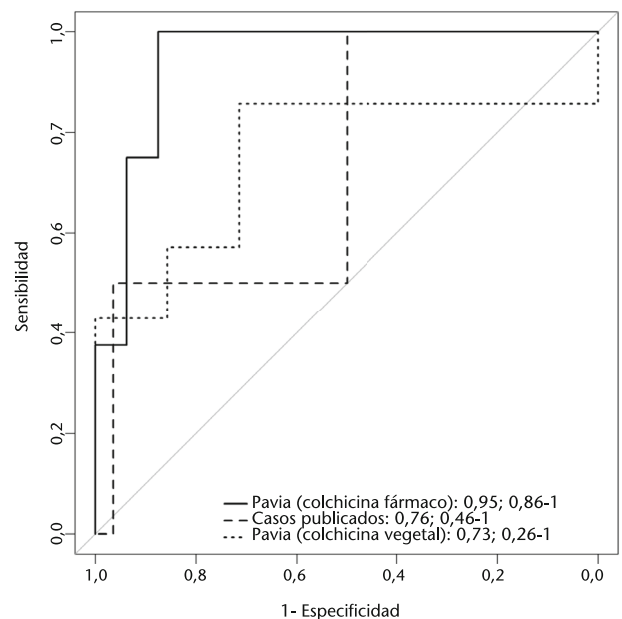


Figura 1. Curvas de la característica operativa del receptor (COR) de la predicción del evento muerte en pacientes con intoxicación por colchicina en diferentes conjuntos de datos. Los valores mostrados en la parte inferior derecha de la gráfica corresponden a las estimaciones del área bajo la curva COR y sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Tabla 4. Rendimiento discriminativo del modelo seleccionado para predecir la mortalidad en la intoxicación por colchicina, estimado en diferentes conjuntos de datos

Conjunto de datos	Sensibilidad Mediana (IC 95%)	Especificidad Mediana (IC 95%)	VPP Mediana (IC 95%)	VPN Mediana (IC 95%)
Colchicina fármaco				
Pavía	0,88 (0,47-1,00)	0,88 (0,62-0,98)	0,78 (0,40-0,97)	0,93 (0,68-1,00)
Casos publicados	0,86 (0,42-1,00)	0,71 (0,29-0,96)	0,75 (0,35-0,97)	0,83 (0,36-1,00)
Colchicina vegetal				
Pavía	0,50 (0,01-0,99)	0,86 (0,67-0,96)	0,20 (0,01-0,72)	0,96 (0,80-1,00)

IC: intervalo de confianza; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Wijerathna *et al.*²⁷, probablemente debido a diferencias en las especies ingeridas (principalmente *Colchicum autumnale* en la presente serie frente a *Gloriosa superba*) y en el contexto de la ingestión (accidental en esta cohorte frente a intencional en otros estudios), lo que podría influir en la dosis efectiva y, por tanto, en la ColC.

En la práctica clínica, este nomograma, de fácil aplicación, podría ayudar a identificar precozmente a los pacientes con alto riesgo de muerte, y ayudar a la toma de decisiones como la intensificación del tratamiento de soporte o el traslado a centros especializados con disponibilidad de ECMO. El intervalo temporal en el que el nomograma es aplicable abarca de 2 a 96 horas tras la ingestión. No obstante, desde un punto de vista práctico, el periodo más relevante para estimar el riesgo de muerte a partir de la ColC corresponde a las primeras 48 horas, ya que posteriormente otros marcadores pronósticos cobran mayor relevancia⁷ y la clínica refleja mejor la gravedad del cuadro. La utilidad clínica del nomograma podría ser especialmente relevante en el futuro si se dispone de terapias específicas, como fragmentos Fab dirigidos contra colchicina, al permitir identificar a los pacientes candidatos a tratamiento dirigido.

Los resultados identifican un punto de decisión informativo correspondiente a una probabilidad de muerte de 0,184 (representado en las Figuras 2 y 3), que maximiza la discriminación entre pacientes de alto y bajo riesgo. Este umbral mostró un buen rendimiento en las cohortes de intoxicación por la forma farmacológica, pero no en la cohorte de origen vegetal. Cabe destacar que solo un número reducido de pacientes con probabilidad estimada < 0,184 fallecieron en los distintos conjuntos, y en estos casos el fallecimiento no se atribuyó directamente a la toxicidad por colchicina, sino a comorbilidades o complicaciones infecciosas tardías.

El estudio presenta limitaciones. Se trata de un estudio retrospectivo. Se utilizaron diferentes métodos analíticos para determinar la ColC (radioinmunoanálisis, LC-MS y LC-MS/MS) sin comparación directa entre ellos, lo que puede introducir confusión. La inclusión de casos de la literatura puede haber generado sesgos de selección y publicación, por lo que los resultados deben considerarse como una evaluación exploratoria. El modelo podría estar afectado por sobreajuste debido al tamaño muestral limitado y al bajo número de eventos. Además, el punto de decisión óptimo se estimó sobre

Tabla 5. Regresiones logísticas univariable y multivariable que incluyen las variables seleccionadas para predecir la probabilidad de muerte en la intoxicación por colchicina en diferentes conjuntos de datos

Conjunto de datos	Univariable* OR (IC 95%)	Valor de p	Multivariable* OR (IC 95%)	Valor de p
Colchicina fármaco				
París (n = 52; mortalidad, 25%)				
Tiempo posingesta	1,02 (0,99-1,05)	0,19	1,03 (1-1,07)	0,046
Logaritmo de ColC	2,12 (1,17-4,42)	0,03	2,92 (1,4-7,34)	0,01
Pavía (n = 24; mortalidad, 33%)				
Tiempo posingesta	1,26 (1,05-1,71)	0,06	1,74 (1,13-5,05)	0,12
Logaritmo de ColC	4,93 (1,26-35,6)	0,05	55,3 (2,77-111511,89)	0,10
Casos publicados (n = 14; mortalidad, 50%)				
Tiempo posingesta	1,09 (1,01-1,28)	0,15	1,12 (1,02-1,41)	0,17
Logaritmo de ColC	0,71 (0,18-2,28)	0,57	1,99 (0,38-16,24)	0,44
Datos combinados (n = 90; mortalidad, 31%)*				
Tiempo posingesta	1,03 (1,01-1,06)	0,004	1,05 (1,03-1,09)	< 0,001
Logaritmo de ColC	1,93 (1,20-3,36)	0,01	3,31 (1,76-6,95)	< 0,001
Colchicina vegetal				
Pavía (n = 30; mortalidad, 7%)				
Tiempo posingesta	0,97 (0,79-1,06)	0,63	0,99 (0,74-1,08)	0,84
Logaritmo de ColC	13,74 (1,03-1400,08)	0,12	12,37 (1,02-1438,18)	0,15

*Regresión logística univariable o multivariable según la hora tras la ingesta o según la ColC transformada logarítmicamente.

†Se incluyó en el modelo de regresión logística una variable indicadora de pertenencia de cada paciente a las cohortes de París, Pavía o casos publicados, con el fin de ajustar las estimaciones.

IC: intervalo de confianza; ColC: concentración plasmática de colchicina transformada mediante logaritmo natural; OR: odds ratio.

Los valores en negrita denotan significación estadística (p < 0,05).

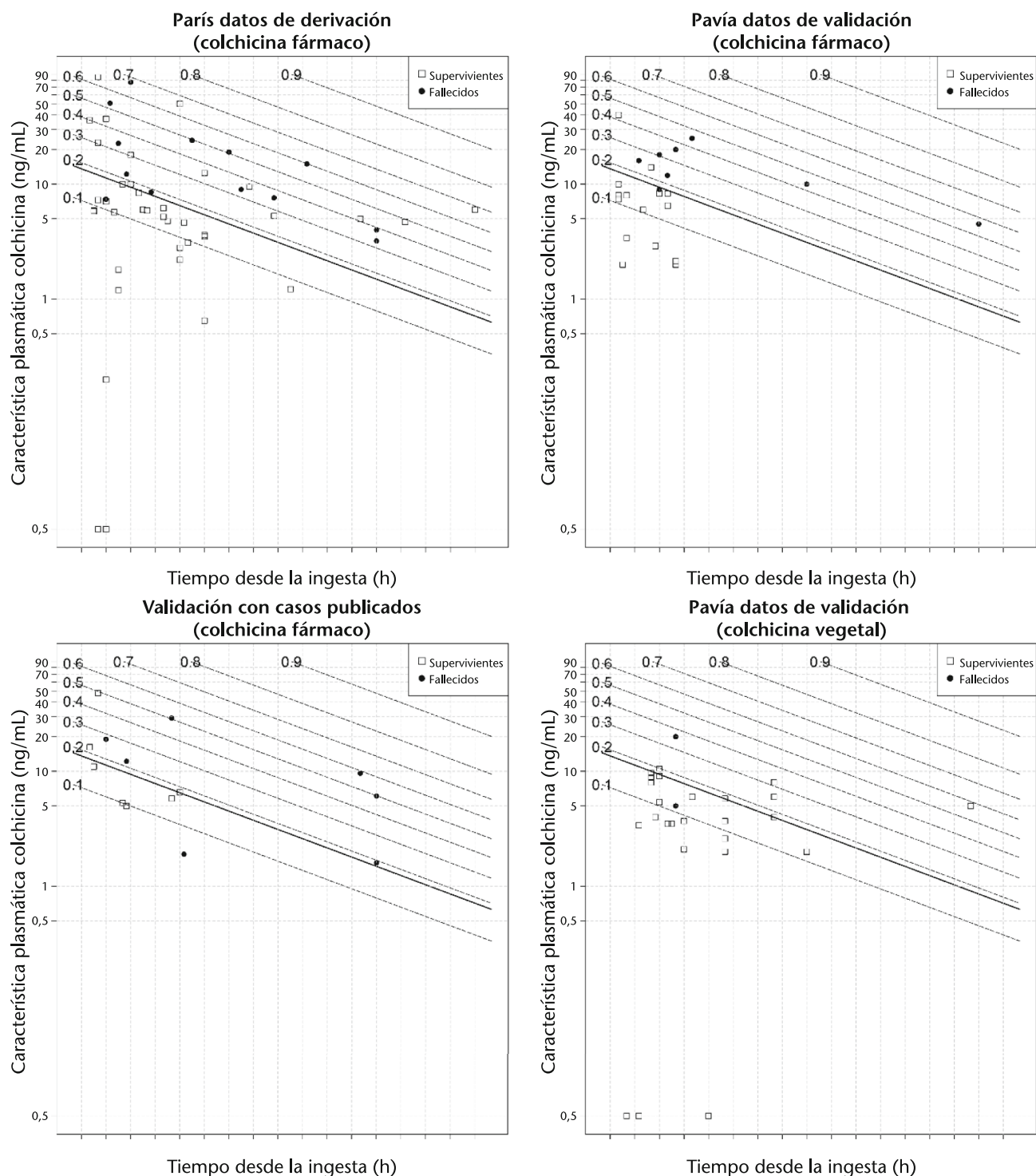


Figura 2. Gráficos de contorno (o nomograma) que describen la probabilidad de muerte predicha por el modelo de regresión logística multivariable desarrollado en el conjunto de entrenamiento.

El eje X representa el tiempo transcurrido desde la ingesta (h) y el eje Y la concentración plasmática de colchicina (ng/mL). Las líneas diagonales discontinuas negras representan la probabilidad de muerte predicha, indicada también sobre la gráfica. La línea diagonal continua negra representa el punto de corte de decisión correspondiente a una probabilidad aproximada del evento de 0,184.

el mismo conjunto de entrenamiento, por lo que debe interpretarse con cautela.

Futuros estudios prospectivos multicéntricos de mayor tamaño permitirán desarrollar modelos más robustos

y generalizables. También sería de interés un análisis estratificado por sexo, no viable en este estudio por limitaciones de tamaño de la muestra. No obstante, este trabajo constituye la mayor serie disponible con deter-

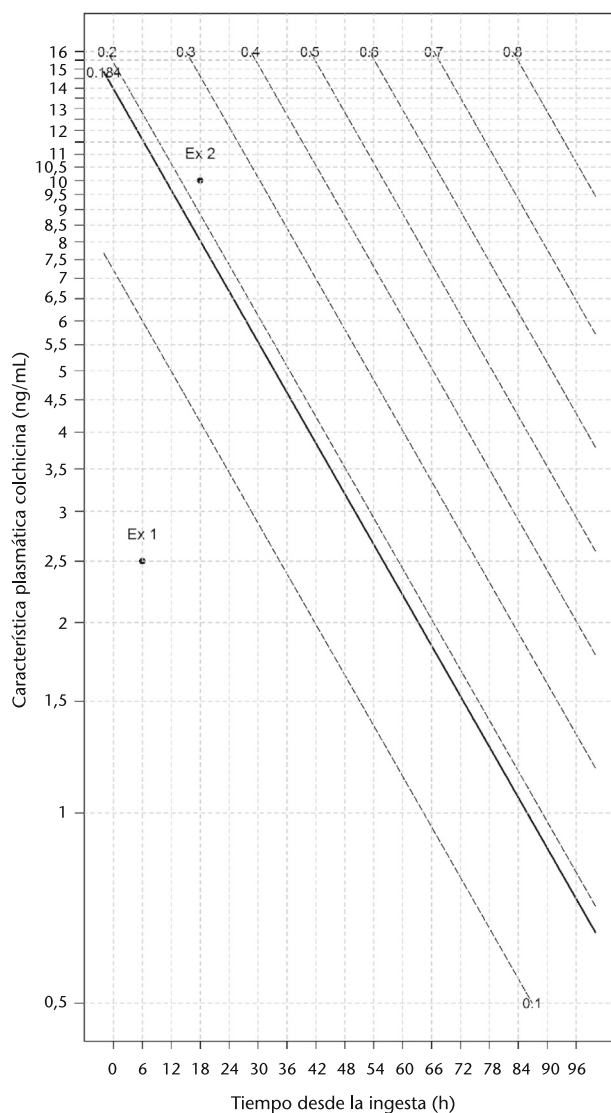


Figura 3. Detalle del gráfico de contorno para valores próximos a la línea de decisión.

El eje X representa el tiempo transcurrido desde la ingesta (h) y el eje Y la concentración plasmática de colchicina (ng/mL). Las líneas diagonales discontinuas negras representan la probabilidad de muerte predicha, indicada también sobre la gráfica. La línea diagonal continua negra representa el punto de corte de decisión correspondiente a una probabilidad de 0,184.

Como ejemplo de paciente de bajo riesgo, el paciente simulado 1 (Ex1) presenta una ColC de 2,5 ng/mL medida a las 6 h tras la ingesta, lo que resulta en una probabilidad de muerte predicha $< 0,1$, inferior al punto de corte de decisión (es decir, por debajo de la línea continua negra correspondiente a una probabilidad de muerte de 0,184).

Como ejemplo de paciente de alto riesgo, el paciente simulado 2 (Ex2) presenta una ColC de 10 ng/mL medida a las 18 h tras la ingesta, lo que resulta en una probabilidad de muerte predicha entre 0,2 y 0,3, superior al punto de corte de decisión (es decir, por encima de la línea continua negra correspondiente a una probabilidad de muerte de 0,184).

Cabe destacar que la probabilidad de muerte solo puede estimarse en pacientes con valores de ColC entre 0,01 y 85,3 ng/mL y tiempos post-ingesta entre 2 y 96 horas (es decir, los valores observados en los datos del conjunto de entrenamiento).

minaciones de ColC. Una vez validado, este modelo podría facilitar la toma de decisiones clínicas al estimar el riesgo de muerte a partir de variables fácilmente dis-

ponibles. En conclusión, se presenta un nomograma que permite estimar la probabilidad de muerte tras intoxicación por colchicina a partir de la ColC al ingreso y el tiempo desde la ingestión. Estos resultados son de carácter exploratorio y generadores de hipótesis, derivados de un estudio retrospectivo, por lo que requieren validación prospectiva independiente antes de su implementación clínica. De confirmarse, esta herramienta podría facilitar la estratificación del riesgo a pie de cama y orientar decisiones sobre intensificación del soporte o derivación a centros de mayor complejidad. La disponibilidad más amplia de determinaciones rápidas de ColC, junto con el desarrollo de antídotos específicos y una mejor comprensión de los factores que influyen en su cinética, reforzarán su aplicabilidad clínica y podrían guiar el uso futuro de terapias específicas como los fragmentos Fab anticolchicina.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con el presente artículo.

Financiación: Este trabajo fue parcialmente financiado mediante los fondos de Ricerca Corrente del Ministerio de Salud de Italia.

Responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de los Istituti Clinici Scientifici Maugeri de Pavia (2599CE).

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

Agradecimientos: Los autores desean agradecer a la Sra. Alison Good (Escocia, Reino Unido) por su valiosa revisión del manuscrito.

Bibliografía

- Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, Juurlink DN, Nguyen P, Dubnov-Raz G, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol.* 2010;48:407-14.
- Wu J, Liu Z. Progress in the management of acute colchicine poisoning in adults. *Intern Emerg Med.* 2022;17:2069-81.
- Boisramé-Helms J, Rahmani H, Stiel L, Tournoud C, Sauder P. Extracorporeal life support in the treatment of colchicine poisoning. *Clin Toxicol Phila Pa.* 2015;53:827-9.
- Pérez Marín M, Prod'hom S, De Villiers SF, Villiers SF, Ferry T, Amiet V, et al. Case Report: Colchicine Toxicokinetic Analysis in a Poisoned Child Requiring Extracorporeal Life Support. *Front Pediatr.* 2021;9:658347.
- Eddleston M, Fabresse N, Thompson A, Al Abdulla I, Gregson R, King T, 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.
- Baud FJ, Sabouraud 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.
- Bismuth C, Gaultier M, Conso F. Aplasie médullaire après intoxication aiguë à la colchicine. 20 cas [Medullary aplasia after acute colchicine poisoning. 20 cases]. *Nouv Presse Med.* 1977;6:1625-9.
- Mullins ME, Mullins M, Carrico EA, Horowitz BZ. Fatal Cardiovascular Collapse Following Acute Colchicine Ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38:51-4.
- Montiel V, Huberlant V, Vincent MF, Bonbled F, Hantson P. Multiple organ failure after an overdose of less than 0.4 mg/kg of colchicine: role of coingestants and drugs during intensive care management. *Clin Toxicol.* 2010;48:845-8.
- Borron SW, Scherrmann J, Baud FJ. Markedly altered colchicine kinetics in a fatal intoxication: Examination of contributing factors. *Hum Exp Toxicol.* 1996;15:885-90.
- Molad Y. Update on colchicine and its mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep.* 2002;4:252-6.
- Santos CD, Schier JG. Colchicine Podophyllin, and the Vinca Alkaloids. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, et al., Eds.

- Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 11th Ed. Nueva York (NY): McGraw-Hill; 2019. pp. 501-510.
- 13 Wong A, Graudins A. Risk prediction of hepatotoxicity in paracetamol poisoning. *Clin Toxicol.* 2017;55:879-92.
 - 14 Chen C, Yeh Y, Mégarbane B, Chen YC, Chen KF, Chang CH, et al. A novel flowchart to predict mortality and analyse effectiveness of routinely used pharmacological regimens in paraquat poisoning. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2021;129:496-503.
 - 15 Scherrmann JM, Boudet L, Pontikis R, Nguyen HN, Fournier E. A sensitive radioimmunoassay for colchicine. *J Pharm Pharmacol.* 1980;32:800-2.
 - 16 Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer.* 1950;3:32-5.
 - 17 Jarvie D, Park J, Stewart MJ. Estimation of Colchicine in a Poisoned Patient by Using High Performance Liquid Chromatography. *Clin Toxicol.* 1979;14:375-81.
 - 18 Wasserscheid K, Backendorf A, Michna D, Mallmann R, Hoffmann B. Long-term Outcome After Suicidal Colchicine Intoxication in a 14-Year-Old Girl: Case Report and Review of Literature. *Pediatr Emerg Care.* 2013;29:89-92.
 - 19 Rochdi M, Sabouraud A, Baud FJ, Bismuth C, Scherrmann JM. Toxicokinetics of Colchicine in Humans: Analysis of Tissue, Plasma and Urine Data in Ten Cases. *Hum Exp Toxicol.* 1992;11:510-6.
 - 20 Caplan YH, Orloff KG, Thompson BC. A Fatal Overdose With Colchicine. *J Anal Toxicol.* 1980;4:153-5.
 - 21 Miller MA, Hung YM, Haller C, Galbo M, Levsky ME. Colchicine-related death presenting as an unknown case of multiple organ failure. *J Emerg Med.* 2005;28:445-8.
 - 22 Grossenbacher F, Giodarno Orsini G, Cazaubon Y, Fouret P, Djerada Z, Mégarbane B. Myocardial infarction in relation to colchicine poisoning: A precipitating cause of refractory toxic cardiogenic shock. *Therapies.* 2021;76:51-3.
 - 23 Koncicki M, Dewan M. A Teenager With Multiple Organ System Dysfunction. *Pediatr Emerg Care.* 2013;29:399-401.
 - 24 Cozza J, Do TVC, Ganti S, Depa J. The Ugly Side of Colchicine. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021;9:23247096211029744.
 - 25 Lu X, Liu Y, Wang C, Dong J, Bai L, Zhang C, et al. Pathogenic characteristics and treatment in 43 cases of acute colchicine poisoning. *Toxicol Res.* 2021;10:885-92.
 - 26 Mégarbane B. Is early implementation of extracorporeal life support in severely colchicine-poisoned patients lifesaving? Definitive evidence is still lacking. *Intensive Care Med.* 2013;39:1509-10.
 - 27 Wijerathna TM, Gawarammana IB, Mohamed F, Dissanayaka DM, Dargan PI, Chathuranga U, et al. Epidemiology, toxicokinetics and biomarkers after self-poisoning with *Gloriosa superba*. *Clin Toxicol.* 2019;57:1080-6.
 - 28 Tang YH, Huang DD, Cai X, Zhu XQ, Lyu WB, Lu ZQ. Predictive value of the product of plasma colchicine concentration and poisoning time for the prognosis of colchicine poisoning patients. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2022;40:406-11.