

Ziconotida intratecal, una alternativa para el manejo del dolor crónico neuropático. A propósito de un caso

MARÍA ALONSO ALONSO, ÓSCAR ALFANI VESES, ANNA SERVER SALVÀ, GEMMA USÚA LAFUENTE Y FCO. JAVIER MEDEL REBOLLO

RESUMEN

La ziconotida se ha convertido en una herramienta terapéutica a considerar no solo para el manejo del dolor oncológico severo, sino también para el abordaje del dolor neuropático refractario a los tratamientos convencionales. Su administración intratecal puede lograr un control eficaz del dolor con la ventaja de no asociar los efectos secundarios típicos de los opioides. Se presenta el caso de un paciente de 51 años que presenta dolor crónico de carácter neuropático secundario a un schwannoma de grado I intervenido en 2017 que requirió la realización de una artrodesis posterior de T7-T11 en 2019 y desarrolló un síndrome de dolor espinal persistente. Ante la ineffectividad de los tratamientos farmacológicos habituales, se inició terapia intratecal con morfina que tuvo que suspenderse por efectos secundarios intolerables e ineffectividad. Se planteó entonces el inicio de tratamiento intratecal con ziconotida en monoterapia, lográndose una respuesta clínica satisfactoria.

Palabras clave: Ziconotida. Dolor neuropático. Intratecal.

ABSTRACT

Ziconotide has become a therapeutic tool to be considered not only for the management of severe cancer pain, but also for the treatment of neuropathic pain refractory to conventional treatments. Its intrathecal administration may provide effective pain control with the advantage of not being associated with the typical side effects of opioids. We present the case of a 51-year-old patient with chronic neuropathic pain secondary to a grade I schwannoma operated in 2017 who required a T7-T11 spinal fusion and developed persistent spinal pain syndrome. Given the ineffectiveness of the usual pharmacological treatments, intrathecal therapy with morphine was started, which had to be discontinued due to intolerable side effects and inefficacy. Intrathecal treatment with ziconotide monotherapy was then proposed, and a satisfactory clinical response was achieved. (DOLOR. 2022;37:17-22)

Keywords: Ziconotide. Neuropathic pain. Intrathecal.

Corresponding author: María Alonso Alonso, m.alonso.1@vhebron.net

HISTORIA CLÍNICA

Se presenta el caso clínico de un paciente varón, de 51 años de edad, con dolor neuropático secuela de una lesión medular sensitivomotora a nivel de T9 secundario a un schwannoma de grado I situado a nivel medular T9-T10, intervenido en diciembre de 2017 y que posteriormente requirió una artrodesis torácica a nivel T7-T11 (Fig. 1). Desarrolló un síndrome de dolor espinal persistente y fue remitido posteriormente a la unidad del dolor, donde tras realizar diversas estrategias terapéuticas, tanto farmacológicas como intervencionistas, que resultaron inefectivas, se decidió iniciar la administración intratecal de ziconotida.

Como antecedentes patológicos, el paciente presentaba alergia a la pregabalina y a la paroxetina, hábito tabáquico de 10 cigarrillos/día de más de 30 años de evolución y un trastorno adaptativo por el que se encontraba en tratamiento crónico con ansiolíticos.

Hasta el momento de la intervención, a pesar de presentar una lumbalgia crónica de años de evolución que requería tratamiento analgésico puntual, el paciente no presentaba ninguna clase de limitación funcional.

Respecto a su enfermedad, debutó con un cuadro de paraparesia aguda en 2017 y la exploración física y la anamnesis reflejaron un nivel hiperestésico sensitivo T12 con claudicación de la marcha y retención aguda de orina asociados, además de un dolor intenso (escala visual analógica [EVA] 9/10), continuo e irradiado a ambas extremidades inferiores. Como estudio complementario, se realizó una resonancia magnética (RM) que mostró la presencia de una imagen nodular extramedular intradural anterior de 29 x 10 x 11 mm, ovalada, bien delimitada a nivel de T9-T10, que comprimía el cordón medular.

Como diagnóstico diferencial, de acuerdo con la clínica y la imagen radiológica, se plantearon los siguientes diagnósticos: neoplasia de origen neurogénico, schwannoma, meningioma, ependimoma mixopapilar o metástasis de tumor primario.

La lesión se consideró tributaria de manejo quirúrgico, realizándose laminectomía y facetectomía T9-T10 con preservación medular y con escisión de duramadre. Se extrajo la lesión completa y el estudio anatomopatológico confirmó que la lesión se trataba de un schwannoma grado I.

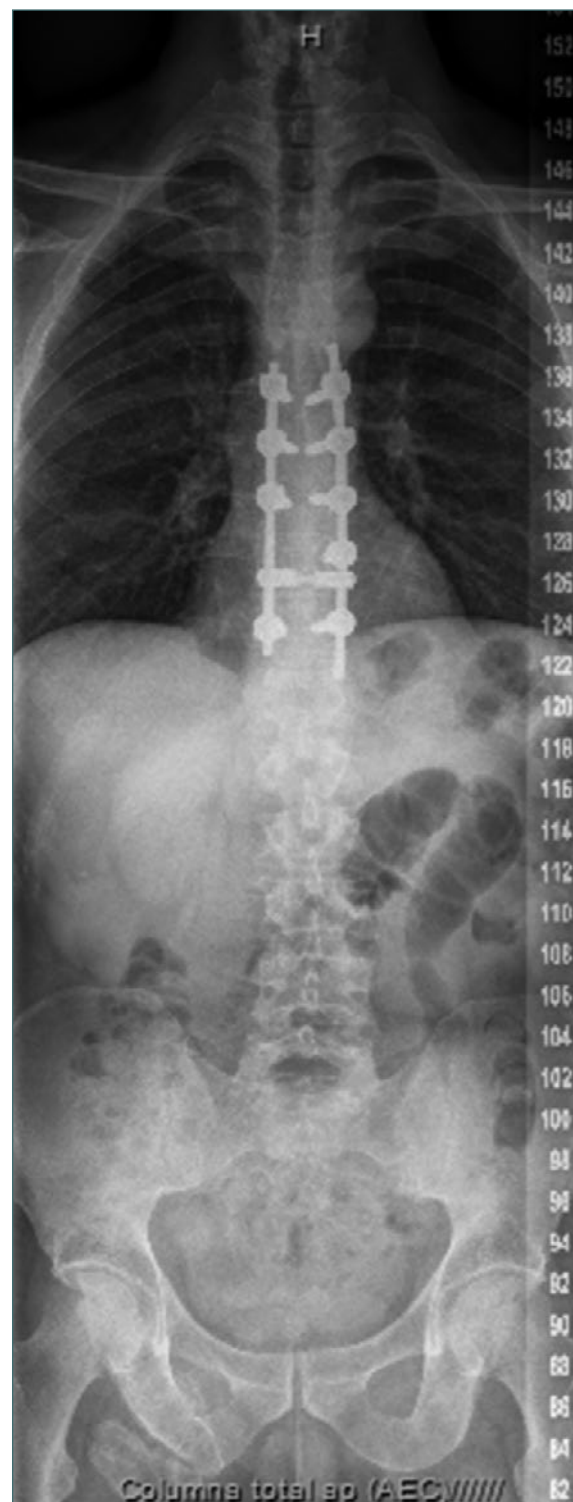


Figura 1. Imagen radiológica de la columna del paciente en la que se aprecia la instrumentación de T7 a T11.

El postoperatorio cursó sin complicaciones y fue dado de alta a su domicilio. Tras la intervención, el paciente no solamente no experimentó un alivio de su sín-



Figura 2. Colocación de la bomba intratecal implantable.

tomatología, sino que sufrió un empeoramiento del dolor dorsolumbar. Refería un dolor de intensidad elevada (EVA 7-8/10), punzante, irradiado a ambas extremidades inferiores y de carácter neuropático que le causaba una importante limitación funcional.

Fue derivado a la unidad del dolor, donde se aplicaron diferentes tratamientos médicos sin obtener una respuesta efectiva. Se optimizó el tratamiento farmacológico con oxycodona/naloxona 20 mg/10 mg cada 12 h, oxycodona de rescate 5 mg cada 12 h, gabapentina 900 mg/8 h, duloxetina 60 mg/día y clonazepam 0,5 mg/día, así como tratamientos tópicos con lidocaína, prilocaína y capsaicina. Tras una leve mejoría inicial, el paciente sufrió un empeoramiento progresivo de la sintomatología.

Ante la ausencia de respuesta al tratamiento farmacológico, se decidió someter al paciente a una nueva intervención en 2019. Se realizó una artrodesis de T7 a T11.

En el estudio de control posquirúrgico (RM) se descartó la presencia de tejido tumoral residual o de afectación a nivel medular, y se constató la presencia de tejido fibrótico secundario a la intervención a nivel epidural.

A nivel clínico, el paciente continuó sin experimentar mejoría, describiendo un dolor continuo que le produjo un importante deterioro tanto a nivel funcional como psicológico. A consecuencia de ello requirió seguimiento por parte de las unidades de psiquiatría y psicología.

Ante la importante limitación funcional y el deterioro de la calidad de vida, se decidió valorar una

técnica analgésica de cuarto escalón. La neuroestimulación de cordones posteriores fue desestimada por la probable dificultad para la navegación de los electrodos que implica la existencia de una extensa fibrosis posquirúrgica, por lo que se optó por implantar una bomba intratecal e iniciar la administración de morfina por esta.

Bajo anestesia regional y sedación endovenosa se procedió a colocar, vía lumbar y con control radioscópico, un catéter intradural a nivel de T11. Dicho catéter se conectó a una bomba intratecal de flujo variable implantada a nivel de la fosa ilíaca derecha (Fig. 2). A continuación, se rellenó el depósito de la bomba con morfina al 4% y se inició la perfusión a 0,2 mg/día. Se optó por retirar la pauta fija de oxycodona y naloxona y mantener rescates de oxycodona de 10 mg cada 6 horas.

En las siguientes semanas se aumentó la dosis diaria hasta 0,4 mg/día y, aunque presentó una aparente mejoría del dolor, el paciente comenzó a experimentar una clínica de malestar general con diaforesis, náuseas y retención urinaria. Se decidió disminuir la dosis diaria a 0,2 mg/día y coadyuvar con bupivacaína al 4% en dosis creciente hasta 5 mg/día, sin observarse mejoría clínica y persistiendo los efectos secundarios. Es entonces cuando se planteó el tratamiento intratecal con ziconotida en monoterapia.

En diciembre de 2021 se suspendió la infusión de morfina y bupivacaína intratecal. Tras realizarse el aspirado y limpieza del depósito de la bomba, se procedió a llenarlo con ziconotida a una concentración de 10 mcg/ml hasta alcanzar un volumen total de 20 ml.

Se programó la bomba para que la dosis inicial fuese de 0,5 mcg/día. Dada la buena tolerancia del paciente, pudo aumentarse la dosis a lo largo de los dos meses siguientes, hasta alcanzar los 2 mcg/día que mantiene en la actualidad.

Con el cambio de terapia y el aumento progresivo de la dosis de ziconotida no solo se logró la remisión de los síntomas secundarios de la administración de la morfina intratecal, sino que se obtuvo una respuesta analgésica satisfactoria, consiguiéndose una disminución de la intensidad del dolor (EVA 8/10 a 2-3/10). Además, se objetivaron una disminución en los requerimientos de los rescates con opioides (oxycodona) y una mejoría del paciente desde el punto de vista funcional y anímico.

DISCUSIÓN

La ziconotida es un péptido sintético obtenido a partir de la toxina producida por la especie *Conus magus*, de la familia de los caracoles marinos o cónidos^{1,2}.

Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo reversible y altamente específico de los canales de calcio dependientes de voltaje de tipo N localizados a nivel presináptico de las neuronas nociceptivas aferentes primarias de la médula espinal^{2,3}.

La molécula de ziconotida, mediante el bloqueo de dichos canales, actúa interfiriendo en la permeabilidad celular al calcio, lo que provoca una disminución de la liberación de neurotransmisores (tales como la sustancia P), así como de la liberación de glutamato desde los terminales nerviosos de las neuronas aferentes primarias³.

La amplia distribución de los canales de calcio de tipo N a lo largo del sistema nervioso central justificaría algunos de los efectos secundarios de carácter supraespinal asociados con el uso de este fármaco^{2,3}.

Desde el punto de vista molecular, la ziconotida es una molécula hidrofílica de gran tamaño (2.500 Da), lo que hace que se mueva lentamente por el líquido cefalorraquídeo hasta ejercer su efecto a nivel del cuerno posterior de la médula. Esto explica el largo lapso de tiempo existente entre la administración del fármaco y su inicio de acción. Así, su efecto analgésico comienza a partir de las cuatro horas de su administración a nivel intratecal y el efecto se puede prolongar más de 48 horas²⁻⁴.

No se metaboliza a nivel del líquido cefalorraquídeo, sino que difunde hacia el torrente circulatorio para ser metabolizado por enzimas proteolíticas. Su gran peso molecular también dificulta su absorción hacia la circulación sistémica, lo que provoca que las concentraciones a nivel plasmático de ziconotida, una vez iniciada su administración en infusión continua, se mantengan en niveles bajos transcurridos unos días desde el inicio del tratamiento. Dada su metabolización plasmática, no es preciso realizar un ajuste de dosis en casos de insuficiencia hepática o renal³⁻⁶.

En cuanto a su forma de administración, solo puede ser administrado por vía intratecal, ya que, al no cruzar la barrera hematoencefálica, no ejerce su acción sobre el sistema nervioso cuando se administra por vía oral, epidural, transdérmica o cualquier vía diferente a la intratecal⁶.

Entre las principales ventajas que la ziconotida aporta sobre el resto de fármacos administrados por esta vía, destacan que su administración prolongada no se ha relacionado con el desarrollo de tolerancia, con la aparición de granulomas o con casos de muerte por sobredosis del fármaco y que cuando se cesa el tratamiento, no aparecen síntomas de abstinencia^{2,3,6}. Así mismo, su metabolización plasmática y su escasa unión a proteínas hacen que, pese a no haberse realizado estudios clínicos específicos de interacciones farmacológicas, se consideren poco probables sus interacciones con otros fármacos⁵.

Respecto a los efectos adversos asociados a su administración, estos pueden aparecer en cualquier momento, ya sea al inicio del tratamiento o tras años de haberse iniciado. Entre los efectos adversos más frecuentes destacan la aparición de episodios psicóticos o de alucinaciones, cuya aparición obliga a detener la administración de ziconotida de forma inmediata. También se ha visto que puede exacerbar el riesgo de ideación suicida o los síntomas depresivos, ya frecuentes de por sí entre la población que sufre dolor crónico. Estos efectos psicóticos, que fueron muy reportados en los inicios del fármaco en España, tenían relación con una titulación demasiado rápida y con altas dosis iniciales, por lo que se revisaron y adaptaron las recomendaciones sobre su posología.

Es bastante frecuente que pueda provocar deterioro del nivel de consciencia, en cuyo caso se recomendaría discontinuar su administración y suspender todos los posibles fármacos depresores del sistema nervioso central que se estén administrando de forma concomitante^{2,6}.

A nivel analítico, se ha visto que puede incrementar los niveles de creatina cinasa sin repercusión clínica asociada.

En lo que respecta a las contraindicaciones para su administración, además de considerar las habituales a la hora de llevar a cabo una terapia intratecal, tales como la presencia de infección activa en la zona quirúrgica, de diátesis hemorrágica no controlada o de obstrucción a nivel del canal medular, debería evitarse en pacientes con historia de depresión severa o ideación suicida, psicosis u otra patología psiquiátrica. Tampoco debe indicarse en pacientes alérgicos a este fármaco o a cualquiera de sus componentes, ni se recomienda su uso en niños o en adolescentes, dada la ausencia de evidencia en estos grupos hasta la fecha^{5,6}.

En cuanto a su indicación, varía ampliamente entre Europa y EE.UU. En EE.UU, el desarrollo de algorit-

mos para el manejo de la medicación intratecal llevado a cabo por un panel internacional de expertos en dolor en 2012 en la *Polyanalgesic Consensus Conference* (PACC), en los que se definió de forma clara los regímenes de administración y de dosificación, contribuyó a generalizar el uso de la ziconotida, convirtiéndolo en un fármaco de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático junto con la morfina, la hidromorfona o el fentanilo⁶⁻⁸. En Europa, la ausencia de guías específicas para su manejo y administración ha provocado que la implementación de la ziconotida se haya producido más lentamente y sea, aún hoy en día, un tratamiento de último recurso para casos de dolor refractario⁹. En España, la Agencia Española del Medicamento acepta su uso para el tratamiento del dolor grave que precisa de analgesia intratecal⁵.

El arsenal terapéutico disponible para casos de dolor neuropático refractario en la actualidad es limitado. Además del uso de ziconotida, en el caso de que la morfina intratecal deje de ser una opción, solo dos fármacos no opioides se emplean con cierta frecuencia por esta vía: la bupivacaína y la clonidina, cuya indicación para uso crónico no ha sido reconocida de manera oficial⁶.

En el caso que nos ocupa, el paciente presentaba un dolor intenso no controlado, no era tributario de una nueva técnica quirúrgica y fue valorado de forma multidisciplinaria en el comité de neuromodulación del hospital, con una valoración positiva también por parte de psicología. Se procedió a la implantación de un sistema de terapia intratecal con administración de morfina a dosis bajas según las recomendaciones de la PACC y, prácticamente desde el inicio del tratamiento, el paciente empezó a presentar efectos secundarios muy limitantes e indicios de ineffectividad.

Tras probar sin éxito la coadyuvancia con anestésico local y la disminución de la dosis de morfina, finalmente se optó por su discontinuación.

Ante la refractariedad del caso y, dado que ya se había descartado patología psiquiátrica que contraindicara su uso, se optó por iniciar ziconotida en monoterapia e ir aumentando progresivamente la dosis, según las recomendaciones existentes, hasta conseguir un adecuado control del dolor sin que el paciente presentase efectos adversos destacables.

Actualmente quedan bastantes aspectos que esclarecer acerca del uso de la ziconotida para el manejo del dolor crónico. Probablemente, la principal limitación a la hora de normalizar el uso de este medi-

camento sea la ausencia de unos criterios claros que permitan predecir qué pacientes responderán a este o presentarán efectos adversos secundarios a su administración. Además, pese a que inicialmente se planteó su administración en infusión continua, se están desarrollando nuevas formas de administración que probablemente contribuyan a ampliar su uso, tales como sistemas de administración controlada por el paciente similares a los que existen para los opioides, o la administración flexible de dosis, que requiere del empleo de bombas de infusión a flujo variable específicamente programadas para poder administrar bolos variables a lo largo del día¹⁰.

IDEAS CLAVE

- La ziconotida podría ser un fármaco de primera elección para el manejo del dolor crónico, tanto oncológico como no oncológico, refractario a las terapias farmacológicas convencionales.
- Su dosificación debe ser individualizada y debe llevarse a cabo de forma gradual de acuerdo con las recomendaciones y la respuesta clínica del paciente.
- Se precisan más estudios encaminados a determinar qué factores aumentan el riesgo de que el paciente presente efectos adversos o que predigan una respuesta satisfactoria a este.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schmidtke A, Lötsch J, Freynhagen R, Geisslinger G. Ziconotide for treatment of severe chronic pain. *Lancet*. 2010;375(9725):1569-77.
2. Wie CS, Derian A. Ziconotide [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero de 2022 [actualización: 22 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459151/>

3. Banik RK, Engle MP. Ziconotide for management of cancer pain refractory to pharmacotherapy: An update. *Pain Med.* 2020;21(12):3253-9.
4. Sanford M. Intrathecal ziconotide: a review of its use in patients with chronic pain refractory to other systemic or intrathecal analgesics. *CNS Drugs.* 2013;27(11):989-1002.
5. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica de Prialt (ziconotida) [Internet]. Agencia Española del Medicamento. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04302003/FT_04302003.pdf
6. Deer T, Hagedorn JM. How has ziconotide impacted non-cancer pain management? *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(5):507-11.
7. Deer TR, Pope JE, Hayek SM, Bux A, Buchser E, Eldabe S, et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines. *Neuromodulation.* 2017;20(2):96-132. Erratum in: *Neuromodulation.* 2017;20(4):405-6.
8. Deer TR, Pope JE, Hanes MC, McDowell GC. Intrathecal therapy for chronic pain: A review of morphine and ziconotide as firstline options. *Pain Med.* 2019;20(4):784-98.
9. Matis G, De Negri P, Dupoirion D, Likar R, Zuidema X, Rasche D. Intrathecal pain management with ziconotide: Time for consensus? *Brain Behav.* 2021;11(Suppl 1):e02055.
10. McDowell GC 2nd, Pope JE. Intrathecal ziconotide: Dosing and administration strategies in patients with refractory chronic pain. *Neuromodulation.* 2016;19(5):522-32.