

Rescate de morfina intratecal con ziconotida en el tratamiento del dolor crónico benigno

ALEX RODRÍGUEZ-VERGARA*, MERCÈ GENOVÉ-CORTADA, LAIA ROSÉS-ÁLVAREZ, MARTHA C. MELO-CRUZ Y MARTA FERRÁNDIZ-MACH

RESUMEN

La ziconotida es un péptido derivado de la ω -conotoxina, una toxina producida por el caracol acuático *Conus magus*. Actúa como bloqueador reversible de los canales de calcio tipo N presinápticos a nivel del asta dorsal de la médula espinal, reduciendo la transmisión nociceptiva y produciendo analgesia sin desarrollar tolerancia como la morfina. Según la Polyanalgesic Consensus Conference (PACC) de 2016, las principales líneas de tratamiento intratecal son la ziconotida y la morfina en monoterapia (I A), pero también se acepta como terapia de segunda línea la terapia combinada de ziconotida y morfina (II B) en pacientes seleccionados. Esta combinación produce un efecto sinérgico analgésico en el sistema nervioso central, pudiendo reducir las dosis de morfina intratecal y sus efectos secundarios.

Palabras clave: Dolor crónico. Ziconotida. Bomba intratecal.

ABSTRACT

Ziconotide is a peptide derived from ω -conotoxin, a toxin produced by *Conus magus*, an aquatic snail. Its mechanism of spinal action is to block presynaptic N-type calcium channels in the dorsal horn of the spinal cord, reducing nociceptive transmission and producing analgesia without developing tolerance like morphine. According to Polyanalgesic Consensus Conference (PACC) 2016, ziconotide and morphine in monotherapy are the intrathecal first-line therapies (I A), but ziconotide and morphine mixture therapy (II B) is also accepted as a second-line therapy in selected patients. This mixture produces a synergistic central analgesic effect, reducing the doses of intrathecal morphine and its side effects.

Keywords: Chronic pain. Ziconotide. Intrathecal pump.

Corresponding author: Alex Rodríguez Vergara, arodriguezv@santpau.cat

CASO CLÍNICO

Mujer de 54 años, con antecedentes de sobrepeso, tabaquismo activo e intervenida en varias ocasiones de osteocondroma sacroilíaco izquierdo (artrodesis de sacroilíaca izquierda con injerto óseo en 1997, exéresis de osteocondroma sacro en 1998 y reintervenida de revisión de lecho quirúrgico y curetaje en 2005).

Presenta dolor crónico benigno en la zona sacroilíaca izquierda de características mixtas (neuropático y nociceptivo), asociado a dolor en la extremidad inferior izquierda, sin presentar compresión radicular. Mal control del dolor (escala visual numérica [EVN] de 7), mal descanso nocturno y mala calidad de vida por limitación funcional.

En la exploración física presenta deambulación dificultada por el dolor, muy limitada para las actividades básicas de la vida diaria. Edematosa, con edemas maleolares en las extremidades inferiores. Abdomen globuloso, por retención hídrica. Palpación de espinosas no dolorosa, movimiento de la columna vertebral no limitado, signo del arco ligeramente positivo. Lassegue positivo bilateral de predominio izquierdo a 20°. Ligera hipoestesia en territorio L5 y S1 proximal izquierdo. Puntos gatillo dolorosos en los músculos cuadrado lumbar, piramidal y psoas bilaterales, siendo de predominio izquierdo.

Se realiza resonancia magnética de la columna lumbar que muestra moderada artrosis facetaria lumbar inferior, con cierta asimetría izquierda y cambios degenerativos disco-vertebrales en L3-L5, con proliferación disco-osteofitaria foraminal izquierda en L3-L4 y pequeña protrusión foraminal derecha en L4-L5, sin observar una clara estenosis foraminal asociada.

Se establece como diagnóstico:

- Dolor crónico benigno mixto en zona sacroilíaca izquierda refractario a tratamiento convencional.
 - Radiculalgia L5-S1 en extremidad inferior izquierda.
- Se inicia tratamiento con opiáceos orales, administrando oxicodona *retard* con rescates de oxicodona de liberación inmediata a dosis bajas. Se tuvo que aumentar la dosis hasta alcanzar altas dosis de oxicodona *retard* (60 mg/12 h) más uno o dos rescates diarios de oxicodona de liberación inmediata (10 mg), sin conseguir un adecuado efecto analgésico.

En 2008 se le implanta una bomba intratecal Synchromed II (Medtronic®), previa a valoración por la psicóloga de nuestra unidad.

Controles posteriores con algias axiales que se van controlando con pequeños aumentos de la dosis de morfina intratecal, pero persistiendo radiculalgia en la extremidad inferior izquierda, con mucha limitación funcional que requiere silla de ruedas para la deambulación. Tras descartar una recidiva local se decide realizar resección de megaapófisis transversa L5 izquierda y liberación de las raíces L4 y L5 izquierdas en octubre de 2014, sin gran mejoría de la radiculalgia. Se alcanzan dosis de morfina intratecal de 4,8 mg/día, gabapentina 900 mg/día y duloxetina 60 mg/día.

Se realiza nueva resonancia magnética que muestra estrechamiento extraforaminal en la salida de la raíz L5 izquierda sin evidencia de contacto radicular, disco L4-L5 con discreto abombamiento que causa una ligera disminución del calibre de L4, anquilosis de la articulación sacroilíaca y quiste perirradicular S2 derecho. El electromiograma descarta lesiones radiculares agudas. Se descarta indicación quirúrgica y se decide realizar bloqueo caudal, con mejoría parcial de la radiculalgia.

En 2015 se realiza recambio de la batería de la bomba intratecal y se objetiva de manera incidental la salida del catéter intradural a la cavidad abdominal, por lo que se decide retirar la bomba.

Tras la cirugía se inician opiáceos orales con oxicodona *retard* (20 mg/12 h) más rescates de oxicodona de liberación inmediata (5 mg/12 h), manteniendo la gabapentina y la duloxetina, con gran disminución de la EVN y de la limitación funcional, abandonando la silla de ruedas en el momento inicial.

Durante 18 meses, los requerimientos de oxicodona *retard* van en aumento hasta alcanzar dosis de 80 mg/12 h más uno o dos rescates diarios de 10 mg de oxicodona de liberación inmediata. Se vuelve a reevaluar por la psicóloga de la unidad y se decide colocar de nuevo una bomba intratecal.

En mayo de 2017 se realiza el implante de la nueva bomba intratecal sin incidencias, dejando la punta del catéter a nivel de T12-L1 (Fig. 1). Se inicia la infusión de morfina intratecal a 0,9 mg/día, con buen efecto analgésico inicial. Aumenta progresivamente el requerimiento de morfina intratecal hasta alcanzar 5,85 mg/día en noviembre de 2022, con aparición de efectos secundarios en forma de somnolencia y estreñimiento, sin llegar a controlar el dolor.

Consensuado con el equipo de la unidad del dolor y siguiendo las recomendaciones de la Polyanalgesic Consensus Conference (PACC) de 2016, se decide iniciar tratamiento con una combinación de morfina

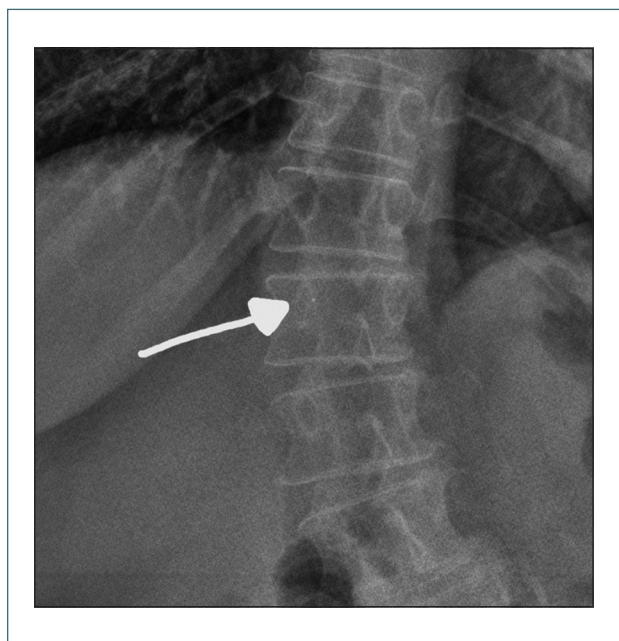


Figura 1. Posición de la punta del catéter intratecal vista en la radiografía lumbar.

y ziconotida intratecal con la intención de mejorar el control del dolor disminuyendo los opiáceos intratecales y sus efectos secundarios.

Dado que la paciente ya se encontraba en tratamiento con morfina intratecal a dosis muy altas, se decide iniciar el tratamiento de rescate con ziconotida intratecal manteniendo la misma dosis de morfina intratecal, iniciando ziconotida a dosis bajas con pequeños incrementos de dosis, siguiendo las recomendaciones de la PACC 2016, con el objetivo de ir reduciendo de manera progresiva la dosis de morfina.

El objetivo es alcanzar dosis terapéuticas de inicio de 1,2 µg/día de ziconotida intratecal, pasando por una dosis intermedia de 0,6 µg/día durante 1 mes, con una disminución de la morfina de 5,85 a 4,5 mg/día pasando por una dosis intermedia de 4,99 mg/día.

Una vez alcanzada la dosis terapéutica de inicio, se ha seguido un control estricto mensual. En estos controles mensuales se ha valorado el dolor mediante la EVN, la limitación funcional, la aparición de efectos secundarios (centrándonos en los trastornos psiquiátricos, como psicosis, depresión, alucinaciones, etc.), la determinación de creatina cinasa en sangre y la aparición de otra sintomatología asociada. Según la tolerancia a la ziconotida y la ausencia de efectos secundarios, se ha ido aumentando la dosis de ziconotida 0,3 mg/día en cada control. Por otro lado, en

caso de buen control del dolor, se ha disminuido la dosis de morfina 0,3 mg/día, y en caso contrario se ha mantenido.

Con este objetivo se consiguió disminuir la morfina intratecal a 4 mg/día, manteniendo unas dosis de ziconotida de 2,35 µg/día. Se ha conseguido un buen control del dolor, con EVN de 3, sin limitación funcional, sin necesidad de usar silla de ruedas y con desaparición de la somnolencia (Tabla 1).

Como único efecto adverso advertido, se objetivó una ligera elevación de los valores de creatina cinasa y de potasio en sangre, por lo que se mantuvo la infusión sin cambios y se realizó nuevo control a la semana, con normalización de los valores, lo que permitió continuar con el aumento de la ziconotida.

DISCUSIÓN

La ziconotida es un péptido sintético hidrosoluble de 25 aminoácidos extraído de una toxina paralizante (ω -conotoxina) que produce el caracol acuático *Conus magus*, que habita en Filipinas^{1,2}. Actúa como bloqueador reversible de los canales de calcio tipo N sensibles al voltaje presinápticos a nivel de la lámina de Rexed I y II del asta dorsal de la médula espinal, reduciendo la transmisión nociceptiva y produciendo analgesia^{3,4}.

La ziconotida es un fármaco no opiáceo, por lo que no presenta los típicos efectos secundarios que se observan en el tratamiento con estos fármacos, como adicción, tolerancia, riesgo aumentado de depresión respiratoria y alteraciones hormonales (descenso de la libido, disminución de la testosterona, osteoporosis)⁵. Además, al presentar un mecanismo de acción diferente al de la morfina, puede ser una alternativa útil en pacientes con efectos secundarios de esta o mal control del dolor⁶.

Según la PACC³, la ziconotida, al igual que la morfina, es el tratamiento intratecal en monoterapia de primera línea para el dolor grave refractario, tanto nociceptivo como neuropático (ya sea de origen oncológico o no oncológico) (I A). Se valorará iniciar la terapia intratecal cuando no se consiga un buen control del dolor con opiáceos, en caso de tolerancia o hiperalgesia por opiáceos, o si aparecen efectos secundarios intolerables pese a la eficacia del tratamiento opiáceo, previo a la disminución máxima de dosis de opiáceos administrados al paciente⁷.

Tabla 1. Cronología del tratamiento combinado con ziconotida y morfina intratecal

Fecha	Morfina	Ziconotida	EVN
16-11-2022	5,85 mg/día	-	8
3-5-2022	4,99 mg/día	0,69 µg/día	4
19-4-2023	4,99 mg/día	0,97 µg/día	4
18-5-2023	4,5 mg/día	1,25 µg/día	2
21-6-2023	4,5 mg/día	1,53 µg/día	1
06-9-2023	4,3 mg/día	1,97 µg/día	3
25-10-2023	4 mg/día	2,35 µg/día	3

EVN: escala visual numérica.

El tratamiento intratecal combinado con ziconotida y morfina también está descrito en las guías como tratamiento de segunda línea (II B) cuando el tratamiento en monoterapia no haya funcionado³. Es el caso de nuestra paciente, en la que no se había conseguido un buen control del dolor a pesar del incremento de la dosis de morfina intratecal, por lo que se inició terapia combinada con ziconotida y morfina^{3,4}.

Se han realizado numerosos estudios sobre la ziconotida en monoterapia, y en metaanálisis de estudios aleatorizados frente a placebo se ha demostrado un descenso de la EVN > 30%, lo que supone una importante evidencia de que la ziconotida proporciona una buena reducción del dolor neuropático⁸. Además, se ha observado una mejoría el catastrofismo, la discapacidad funcional y el bienestar emocional de los pacientes⁶.

En un estudio multicéntrico a largo plazo se ha demostrado la seguridad y la eficacia del tratamiento con ziconotida intratecal con una dosis media de 6,9 µg/día durante un seguimiento de 3 años en pacientes con dolor crónico, tanto benigno como tumoral. Durante el seguimiento no se observó aumento del dolor y se objetivó buena tolerancia tras la exposición prolongada al fármaco⁶.

Sus principales efectos adversos son secundarios al propio mecanismo de acción del fármaco (inhibición reversible de los canales de calcio), y entre ellos se encuentran alteraciones neurológicas (alucinaciones, nistagmo, ataxia, somnolencia), mareo, náuseas, vómitos, astenia, psicosis, aumento del riesgo de suicidio, deterioro cognitivo, elevación de la creatina

cinasa y mialgias^{1,5,9}. La neurotoxicidad de la ziconotida ha sido objeto de extensas evaluaciones preclínicas de seguridad en numerosas especies, sin hallar toxicidad medular con las concentraciones utilizadas³. La aparición de efectos adversos es la principal razón de interrupción del tratamiento con ziconotida, por lo que es importante el seguimiento y la valoración clínica periódica de estos pacientes⁶. Si aparecen efectos secundarios leves, se recomienda disminuir la dosis de ziconotida a la dosis anterior con la que el paciente no los presentaba; en los casos graves se recomienda su suspensión directa⁷.

Las contraindicaciones de la ziconotida son antecedente de trastorno depresivo mayor, psicosis, alucinaciones, manía o intento de suicidio, y tratamiento quimioterápico intratecal concomitante². Por esta razón son importantes el estudio y el tratamiento psicológico del paciente antes de iniciar la ziconotida, tal como señalan las últimas guías PACC⁷.

Se recomienda realizar una prueba de eficacia analgésica antes de iniciar el tratamiento con ziconotida para conocer si el paciente será respondedor al fármaco, aunque no hay un claro consenso de cómo realizarlo (todos presentan un valor predictivo parecido)^{6,7}. Se han descrito tres formas de realizar la dosis de prueba: administración de un bolo (siempre menos de 5 µg de ziconotida), administración en infusión durante un tiempo limitado o inicio a dosis bajas con pequeños aumentos de dosis graduales sin limitación de tiempo³. Sin embargo, dado que en nuestro caso la bomba intratecal ya estaba implantada, se optó por la tercera opción y se inició la ziconotida a dosis bajas, con pequeños aumentos graduales sin limitación de tiempo^{2,3}.

Pese que la ziconotida presenta un estrecho margen terapéutico, se ha observado que la aparición de efectos secundarios se relaciona principalmente con grandes incrementos de dosis y no tanto con la dosis actual del paciente¹⁰. La mayor parte aparecen tras la administración del bolo inicial y durante las primeras 2 semanas de tratamiento⁶. Para evitar la aparición de efectos secundarios se recomienda iniciar la infusión de ziconotida a dosis entre 0,5 y 1 µg/día, seguido de pequeños incrementos de dosis menores de 0,5 µg/día en intervalos de mínimo de 1 semana, siempre individualizándolo en cada paciente según su tolerancia y la aparición de efectos secundarios^{7,9,11}. Pese a que la PACC 2016 establece como dosis máxima de ziconotida 19,2 µg/día en pacientes con dolor crónico no oncológico¹, en caso de persistencia del dolor con una dosis total de 10 µg/día durante 3 semanas sería razonable valorar al paciente como no respondedor².

Para el dolor crónico oncológico no hay una dosis máxima, siempre que se consiga controlar el dolor². Hay que recordar que no existe antídoto para este fármaco en caso de sobredosis⁶.

La combinación de ziconotida y morfina intratecal produce un efecto de sinergia, ya que actúan sobre dianas terapéuticas distintas, complementándose. Mientras que la ziconotida actúa bloqueando reversiblemente los canales de calcio del asta dorsal de la médula espinal, la morfina tiene un efecto agonista sobre los receptores μ ¹².

En una mezcla de fármacos en bomba intratecal es importante establecer la estabilidad química de los fármacos. La estabilidad química de la ziconotida se encuentra disminuida como consecuencia de la mezcla con la morfina dentro de la bomba. Por ello, se recomienda rellenar la bomba intratecal cada 3-4 semanas siempre y cuando la concentración de ziconotida dentro de la bomba no sea inferior a 25 $\mu\text{g/ml}$, que se conseguirá diluyendo con solución salina fisiológica al 0,9%. Además, la temperatura (fiebre), la altitud (viajes en avión) y la exposición a la luz también pueden alterar la estabilidad química de la molécula².

En nuestro caso, nos encontramos ante una paciente joven con dolor crónico benigno refractario a múltiples líneas de tratamiento. Se inició tratamiento con morfina intratecal, pero se alcanzaron dosis muy altas con aparición de efectos secundarios y sin poder controlar el dolor. Por esta razón nos planteamos iniciar el tratamiento de rescate con morfina y ziconotida con el objetivo de reducir los requerimientos diarios de morfina intratecal, y reducir también sus efectos secundarios.

Tras 1 año de seguimiento de la paciente, con un aumento lento y progresivo de la ziconotida se ha conseguido reducir la EVN de 8 a 3. También hemos sido capaces de disminuir las dosis de morfina de 5,85 a 4 mg/día, con desaparición de los efectos adversos que presentaba. Cabe destacar también la importante mejoría de la calidad de vida de la paciente, al no presentar limitación para la deambulación por el dolor.

Así pues, el rescate con ziconotida de morfina intratecal está resultando eficaz en nuestra paciente. Continuaremos el seguimiento del caso y el aumento progresivo de la ziconotida según la tolerancia de la paciente. También buscaremos la dosis mínima eficaz de morfina intratecal requerida.

Nuestra intención es continuar con el aumento progresivo de ziconotida hasta un máximo de 10 $\mu\text{g/día}$,

y disminuir la morfina según sea posible, con control del dolor y mejoría de la calidad de vida de nuestra paciente.

CONCLUSIONES

- La ziconotida y la morfina en monoterapia son los tratamientos de primera línea para el dolor crónico refractario (oncológico y no oncológico), neuropático y nociceptivo.
- La combinación de ziconotida y morfina produce un efecto analgésico sinérgico, y se admite la terapia intratecal combinada cuando la monoterapia fracasa.
- El rescate de morfina con ziconotida permite reducir la intensidad del dolor, el dolor neuropático y la dosis de morfina intratecal, con la consiguiente reducción de los efectos secundarios.

BIBLIOGRAFÍA

- Schmidt A, Lotsch J, Freynhagen R, Geisslinger G. Ziconotide for treatment of severe chronic pain. *Lancet*. 2010;375:1569-77.
- Matis G, De Negri P, Dupouiron D, Likar R, Zuidema X, Rasche D. Intrathecal pain management with ziconotide: time for consensus? *Brain Behav*. 2021;11(Suppl 1):e02055.
- Deer TR, Hayek SM, Pope JE, Lamer TJ, Hamza M, Grider JS, et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): recommendations for trialing of intrathecal drug delivery infusion therapy. *Neuromodulation*. 2017;20:133-54.
- Deer T, Rauck RL, Kim P, Saulino MF, Wallace M, Grigsby EJ, et al. Effectiveness and safety of intrathecal ziconotide: interim analysis of the Patient Registry of Intrathecal Ziconotide Management (PRIZM). *Pain Pract*. 2018;18:230-8.
- Webster LR. The relationship between the mechanisms of action and safety profiles of intrathecal morphine and ziconotide: a review of the literature. *Pain Med*. 2015;16:1265-77.
- Rubiu E, Restelli F, Nazzi V, Mazzapicchi E, Bonomo G, Veiceschi P, et al. A benefit/risk assessment of intrathecal ziconotide in chronic pain: a narrative review. *J Clin Med*. 2024;13:1644.
- Deer TR, Hayek SM, Grider JS, Hagedorn JM, McDowell GC 2nd, Kim P, et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC)®: intrathecal drug delivery guidance on safety and therapy optimization when treating chronic noncancer pain. *Neuromodulation*. 2024 May 13:S1094-7159(24)00066-7. doi: 10.1016/j.neurom.2024.03.003. Online ahead of print.
- Brookes ME, Eldabe S, Batterham A. Ziconotide monotherapy: a systematic review of randomised controlled trials. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15:217-31.
- 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;20:784-98.
- Wallace MS, Charapata SG, Fisher R, Byas-Smith M, Staats PS, Mayo M, et al.; Ziconotide Nonmalignant Pain Study 96-002 Group. Intrathecal ziconotide in the treatment of chronic nonmalignant pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neuromodulation*. 2006;9:75-86.
- McDowell GC 2nd, Pope JE. Intrathecal ziconotide: dosing and administration strategies in patients with refractory chronic pain. *Neuromodulation*. 2016;19:522-32.
- Karri J, Singh M, Modi DJ, Orhurhu V, Seale C, Saulino M, et al. Combination intrathecal drug therapy strategies for pain management. *Pain Physician*. 2021;24:549-69.