

## Do the potential benefits outweigh the risks? An update on the use of ziconotide in clinical practice

E. Bäckryd 

Resumen realizado por Miguel Sánchez Nicolás

MIR R4 Anestesiología y Reanimación

HGU Santa Lucía- Cartagena (Región de Murcia)

La mayoría de los fármacos utilizados en medicina occidental tienen un origen natural, y los venenos animales han surgido en los últimos años como una fuente importante de posibles nuevos fármacos para el tratamiento del dolor. La ziconotida se aprobó en 2004 y 2005, respectivamente, por la FDA y la AEM para el tratamiento de dolor crónico grave en pacientes que requieren analgesia intratecal. Su origen proviene del veneno del caracol marino *Conus magus*. Se trata de un bloqueante selectivo y potente de los canales de calcio voltaje-dependientes de tipo N, produciendo un efecto analgésico a través del bloqueo presináptico de las terminaciones aferentes primarias nociceptivas en las láminas I y II de Rexed del asta dorsal de la médula espinal. Los analgésicos gabapentinoides modulan este mismo receptor uniéndose a su subunidad  $\alpha_2\delta$  actuando de forma complementaria, por lo que la combinación con estos fármacos podría ser de utilidad. La ziconotida tiene un peso molecular 10 veces superior a la morfina y es incapaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Además, es rápidamente degradada por peptidasas plasmáticas por lo que se requiere la administración intratecal directa, donde su vida media es aproximadamente de 4,5 horas.

Durante muchos años la morfina ha sido el *gold standard* para la analgesia intratecal hasta la aparición de la ziconotida, que lleva ya una década siendo reconocida como fármaco de primera línea tanto en dolor oncológico como no oncológico por la Polyanalgesic Consensus Conference (PACC). Este fármaco ha sido investigado en numerosos estudios, sin embargo, a pesar de los algoritmos publicados como el de la PACC, su uso óptimo y el de otros fármacos de administración intratecal no está aclarado del todo. Es importante tener en cuenta que el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico es solo una pequeña parte, y la analgesia intratecal se considera en muchas ocasiones como el último recurso.

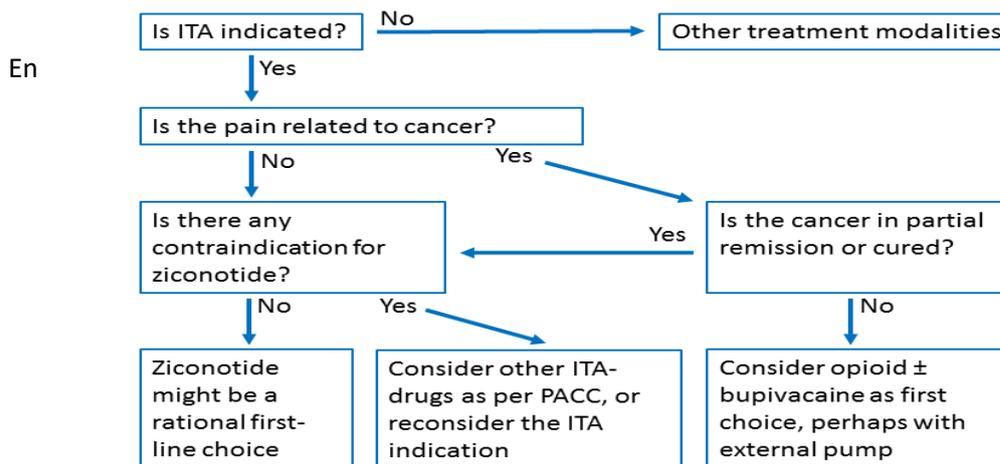
El objetivo de este artículo es proporcionar una revisión narrativa y actualizada sobre el uso de ziconotida en la medicina clínica para el dolor.

Se ha realizado un metaanálisis reciente sobre los tres ensayos clínicos controlados publicados sobre el uso de ziconotida en el tratamiento del dolor crónico. Los resultados fueron una

reducción  $\geq 30\%$  en la escala de dolor EVA y una odds ratio (IC 95%) de 2,77 (1,37-5,59) a favor de ziconotida frente a placebo. El NNT fue de 5,56. En dos estudios las dosis utilizadas eran mucho mayores a las descritas en el estudio siguiente, siendo en este último la proporción de pacientes respondedores no significativamente diferente entre grupos (aunque sí hubo diferencias significativas en el porcentaje de mejoría desde la línea de base hasta la semana 3). Además las dosis actuales recomendadas de inicio de la ziconotida son aún más reducidas, y debido a que la analgesia intratecal es considerada como último recurso en lugar de un tratamiento de primera línea, junto con el elevado NNT de los fármacos analgésicos en general para el tratamiento del dolor crónico, no es sorprendente que haya numerosos pacientes no respondedores. Un análisis reciente del estudio PRIZM muestra que, después de 12 meses de tratamiento, el 24,8% de pacientes con ziconotida experimentaron una reducción  $\geq 30\%$  en la escala EVA, pero sólo pudieron recolectar datos de 23 pacientes de un total de 93, por lo que, a pesar del demostrado efecto analgésico de la ziconotida, su efecto a largo plazo aún no ha sido bien estudiado.

No se han descrito efectos adversos típicos de opioides en el uso de ziconotida. Sin embargo, la desventaja de este fármaco es un estrecha ventana terapéutica con numerosos efectos adversos de tipo neurológico, además del tiempo sustancial de retraso del efecto tras titulación de dosis. Los efectos adversos más frecuentes, de mayor a menor frecuencia, son mareos, náuseas, nistagmo, estado confusional, alteración de la marcha, alteración de la memoria, visión borrosa, cefalea, astenia, vómitos y somnolencia. La mayoría son de intensidad leve a moderada y autolimitadas en el tiempo. Es de interés estudiar los efectos adversos en dosis mayores utilizadas en ensayos clínicos previos. Los efectos adversos más temidos son los neuropsiquiátricos, debidos probablemente al titulación rápida y dosis elevadas. Debe evaluarse el estado psiquiátrico del paciente previo al inicio del tratamiento con ziconotida. Antecedentes personales de psicosis deben considerarse una contraindicación para el tratamiento. Ante una reacción adversa de este tipo debe suspenderse inmediatamente el tratamiento.

A la hora de seleccionar pacientes candidatos a recibir tratamiento con ziconotida deben evaluarse los siguientes factores: En caso de dolor oncológico, está indicado el tratamiento con ziconotida como primera elección en pacientes con cáncer curado o en remisión parcial con dolor crónico residual, independientemente del tipo de dolor (nociceptivo o neuropático). En los demás casos estaría indicado el tratamiento combinado con morfina y bupivacaína (incluso con bomba de perfusión externa con catéter tunelizado). El algoritmo recomendado por la PACC es el siguiente:



segundo lugar, debe realizarse un procedimiento de prueba para comprobar el efecto analgésico previo a la implantación de la bomba intratecal. Éste puede realizarse mediante la administración de una dosis única en bolo o mediante una bomba de perfusión externa. Existen discrepancias en la bibliografía en cuanto a la eficacia de ambos procedimientos, pero actualmente están aprobados ambos métodos. Actualmente hay consenso en la colocación congruente de la punta del catéter en el área a tratar.

En cuanto a las dosis a administrar, según la Summary of Product Characteristics (SPC) la dosis de inicio es de 2,4 µg/día (no obstante, las guías más recientes de la PACC recomiendan ser más cautos 0,5-1,2 µg/día). Si en 1-2 semanas no existe reducción  $\geq 30\%$  del dolor se considera una prueba negativa y por tanto no se implantará una bomba permanente. En caso de emergencia, se puede retirar inmediatamente la perfusión de ziconotida sin efectos adversos. El tiempo medio de aparición de efectos adversos es entre 3 y 9,5 días. Por tanto, no debería aumentarse la dosis más de una vez por semana. Sin embargo, la SPC permite aumentos de dosis más frecuentes. El aumento de 1.2 µg/día parece seguro en las últimas publicaciones. La dosis máxima es de 21,6 µg/día (19,2µg/día según la PACC). Sin embargo, aproximadamente el 75% de los pacientes requieren dosis  $\leq 9,6$  µg/día.

Por último, debe evaluarse el estado neuropsiquiátrico previo al inicio del tratamiento con ziconotida, considerándose una contraindicación la historia clínica previa de psicosis. Deben realizarse evaluaciones periódicas del estado neuropsiquiátrico durante el tratamiento, descartando síntomas psicóticos e ideas autolíticas.

¿Mirará el futuro médico del dolor a la ziconotida como el ejemplo prototípico de una nueva era de analgésicos a base de veneno? Quizás, pero esto supondrá rutas de administración nuevas y más fáciles, por ejemplo utilizando "nanocontenedores". Con todo, los efectos secundarios psiquiátricos de los opioides, cannabinoides y ziconotida son un recordatorio aleccionador de lo difícil que es interferir de forma segura con los receptores del sistema nervioso central. En ese sentido, el perfil de seguridad de la ziconotida no es fundamentalmente más preocupante que el de los opioides o cannabinoides; simplemente es diferente.