

Rev. Soc. Esp. Dolor
4: 263-264; 2006

Ziconotide

M. A. Vidal¹, L. M. Torres¹

Sr. Director:

La Agencia Estadounidense del Medicamento (FDA) ha aprobado recientemente el uso de un nuevo fármaco para el manejo del dolor crónico severo en pacientes que requieren tratamiento intratecal y son tolerantes o refractarios a la terapia convencional (1).

Este fármaco es el ziconotide, cuyo nombre comercial es Prialt y es fabricado por la Elan Corporation (2). El medicamento es parte de una nueva clase conocida como bloqueadores del canal de calcio tipo N, que actúan mediante agonismo selectivo de los canales de calcio sensibles a voltaje. El Prialt es el primer fármaco de este tipo aprobado para uso clínico y representa la primera novedad en cuanto al mecanismo de acción para el tratamiento del dolor en muchos años (3).

El ziconotide es la versión sintética del CTX MVIIA, una sustancia proveniente del veneno de un molusco con propiedades analgésicas (4). Este molusco es una pequeña cochinilla de forma cónica denominada *Conos magnus*, que se vale de este veneno para paralizar a sus presas. Las conotoxinas son compuestos de albúminas muy pequeñas, de diez a treinta aminoácidos, que alcanzan rápidamente los canales del calcio.

En un principio se pretendió desarrollar una píldora similar a esta sustancia, pero el veneno resulta-

ba demasiado potente para su administración por vía oral. El medicamento está aprobado únicamente para su administración intratecal y diversos estudios han demostrado su eficacia para el tratamiento del dolor neuropático persistente y rebelde a todo tipo de tratamiento (5,6). Su administración espinal produce analgesia bloqueando la liberación de los neurotransmisores desde las aferencias nociceptivas primarias y previniendo la propagación de las señales dolorosas hacia el cerebro. Normalmente se administra a través de una bomba de infusión continua en el espacio subaracnoideo.

Las primeras experiencias se llevaron a cabo en el Departamento de Medicina Analgésica de la Universidad de Stanford, y la Agencia Europea de Fármacos (EMA) dio su autorización para su empleo en la Unión Europea (UE).

La mayor ventaja sobre la morfina intratecal es que no desarrolla tolerancia después de una administración prolongada (7). Sin embargo, este fármaco no está exento de efectos adversos, pudiendo aparecer somnolencia, mareos, dificultad para caminar y, cuando se reciben grandes dosis, alucinaciones o incluso psicosis (8). Cuando aparecen efectos adversos, éstos son fácilmente tratables disminuyendo la dosis administrada y seleccionando su liberación selectiva en el sitio de acción del sistema nervioso; sin embargo, se ha descrito la aparición de efectos adversos debidos al retraso del aclaramiento del ziconotide desde el tejido neural (9). Se recomienda una dosis inicial de infusión de 0,1 mg/h, incrementándola 2-3 veces a la semana (10). La FDA ha exigido que incluya una "etiqueta negra", que es la advertencia más seria que contienen los medicamentos en EE.UU.

A pesar de todo esto, el ziconotide presenta una relación favorable beneficio/riesgo, con ventajas demostradas para poder administrarlo por vía intratecal en el tratamiento del dolor crónico severo.

Existen grandes esperanzas depositadas sobre este nuevo fármaco. Su mecanismo de acción supo-

¹ Servicio de Anestesia-Reanimación y Tratamiento del Dolor.
H. U. Puerta del Mar.
Cádiz

Recibido: 19/03/06
Aceptado: 30/04/06

ne una nueva vía de tratar el dolor y resulta mil veces más potente que la morfina, siendo ésta el principal y más potente analgésico para los pacientes con dolor severo durante miles de años. Este nuevo fármaco podría constituir la alternativa al uso de los opioides e incluso ser eficaz en el tratamiento del dolor que la morfina no es capaz de combatir.

No obstante, aunque se trata de un desarrollo prometedor, no es un fármaco milagro para cualquier dolor crónico. Hay que tener en cuenta que su aplicación resulta relativamente complicada, porque hay que administrar el medicamento mediante una bomba implantable, lo que en general sólo será posible en centros especializados.

Ya ha habido un acuerdo de venta de los derechos de Prialt en Europa a la compañía Eisai, mientras que en EE.UU. Elan mantiene los derechos del producto. No obstante, Elan ha publicado un comunicado de prensa en el que expresa que el acuerdo de venta a Eisai en Europa todavía no se ha llevado a cabo porque existe una serie de estatutos que son objeto de incertidumbre, estando a la espera de que todo se resuelva con normalidad y este producto pueda comercializarse en Europa en la mayor brevedad posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wermeling DP, Berger JR. Ziconotide infusion for severe chronic pain: cases series of patients with neuropathic pain. *J Biophys Methods*, 2006; 26(3):395-402.
2. Ziconotide (Elan Pharmaceuticals). Heading CE. *Br J Pharmacol*, 2005; 145(6):728-39.
3. Snutch TP. Targeting chronic and neuropathic pain: the N-type calcium channel comes of age. *Am J Hosp Palliat Care*, 2005; 22(5): 369-74.
4. Wang F, Chen G, Zhu Y, et al. Development of antibody-based assays for omega-conotoxin MVIIA. *NeuroRx*, 2005; (4):662-670.
5. Bowersox SS, Gadbois T, Singh T, et al. Selective N-type neuronal voltage sensitive calcium channel blocker, SNX-111, produces spinal antinociception in rat models of acute, persistent and neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996; 279:1243-1249.
6. Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS. *JAMA*, 2004; 291:63-70.
7. Jain KK. An evaluation of intrathecal ziconotide for the treatment of chronic pain. *Expert Opin Investig Drugs*, 2000; 9:2403-10.
8. Webster L, Henderson R, Katz N, et al. Characterization of confusion, an adverse event associated with intrathecal ziconotide infusion in chronic pain patients. *Pain Med*, 2001; 2:253-4.
9. Penn RD, Paice JA. Adverse effects associated with the intrathecal administration of ziconotide. *Pain*, 2000; 85:291-296.
10. Wermeling DP. Ziconotide, an intrathecally administered N-type calcium channel antagonist for the treatment of chronic pain. *Pharmacotherapy*, 2005; 25(8): 1084-94.