

Ziconotide: una alternativa innovadora en el dolor crónico neuropático intenso

J.C. Valía-Vera, V.L. Villanueva, J.M. Asensio-Samper,
M.D. López-Alarcón, J.A. de Andrés

ZICONOTIDE: UNA ALTERNATIVA INNOVADORA EN EL DOLOR CRÓNICO NEUROPÁTICO INTENSO

Resumen. Introducción. El dolor crónico intenso es un problema de salud de primer orden, ya que presenta un prevalencia elevada (5-10%), una etiología multifactorial y un abordaje en muchas ocasiones realmente complejo. El tratamiento en los casos graves precisa, en ocasiones, abordajes intervencionistas, como los opioides vía intratecal en infusión continua. Caso clínico. Mujer de 38 años de edad, con dolor neuropático intenso en la zona lumbar y los miembros inferiores secundario a tres intervenciones en el segmento lumbar L5-S1. Tras diversos esquemas farmacológicos orales y mediante sistemas implantados (estimulador de cordones posteriores y bomba de infusión subaracnoidea con diferentes combinaciones farmacológicas) sin obtener mejoría clínica, se incluyó en el protocolo de infusión intratecal con ziconotide. Conclusiones. El ziconotide es el primer bloqueador neuronal específico que actúa sobre el canal de calcio, bloqueando los canales tipo N del calcio dependientes de voltaje. Es un nuevo analgésico no opioide con indicación aprobada en el tratamiento del dolor crónico intenso, en aquellos pacientes que requieren de analgesia intratecal, refractario a otros tratamientos analgésicos. Por lo tanto, deberemos considerar este fármaco en una alternativa de terapia en aquellos pacientes que con la farmacopea y los medios disponibles actualmente no encuentran alivio suficiente. [REV NEUROL 2007; 45: 665-9]

Palabras clave. Bloqueador neuronal. Dolor neuropático intenso. Infusión subaracnoidea. Innovación terapéutica. Ziconotide.

INTRODUCCIÓN

Las acepciones del dolor crónico son múltiples, como persistencia de dolor superior a un mes tras la resolución de una lesión tisular aguda, dolor persistente o recurrente superior a tres meses, o dolor asociado con lesión tisular con posibilidad de persistir o reaparecer [1-3].

El dolor crónico intenso es aquél que presenta una duración superior a los seis meses y tiene etiologías diversas, como oncológicas, posquirúrgicas, sida, esclerosis múltiple y patologías del sistema nervioso [4]. Con frecuencia asocia síntomas vegetativos, como la astenia, la alteración del sueño, el apetito disminuido, las alteraciones gustativas, la pérdida de peso, la libido disminuida y trastornos de ansiedad-depresión [2].

La prevalencia del dolor crónico intenso se sitúa alrededor del 5-10% de la población [3] y el abordaje es en muchas ocasiones realmente complejo por diferentes motivos, como las dificultades diagnósticas, los tratamientos inapropiados y, en ocasiones, medios limitados [4].

El tratamiento en los casos graves precisa en ocasiones abordajes intervencionistas, como los opioides vía intratecal en infusión continua [4].

El ziconotide es un nuevo analgésico no opioide para el tratamiento de dolor crónico intenso, y se perfila como una alternativa en aquellos pacientes que requieren para su control una analgesia mediante infusión intratecal y que con la farmacopea hasta ahora disponible no encuentran alivio suficiente [1].

Acceptado tras revisión externa: 05.10.07.

Servicio de Anestesia, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Unidad Multidisciplinar de Tratamiento del Dolor. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia, España.

Correspondencia: Dr. Vicente L. Villanueva Pérez. Unidad Multidisciplinar de Tratamiento del Dolor. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Avda. Tres Cruces, s/n. E-46014 Valencia. Fax: +34 961 972 182. E-mail: vilanueva_vic@gva.es

Los autores manifiestan la inexistencia de conflicto de intereses y de financiación en el presente trabajo.

© 2007, REVISTA DE NEUROLOGÍA

CASO CLÍNICO

Mujer de 38 años de edad, sin alergias farmacológicas conocidas y con antecedentes quirúrgicos de apendicectomía, tonsilectomía y liberación de raíces L5-S1 en 1998, con posterior reintervención con nueva liberación de raíces L5-S1 derechas y artrodesis L5-S1, con injerto de cresta ilíaca, sin antecedentes médicos de interés.

Presentaba dolor neuropático irradiado desde el receso de la columna lumbar hasta la planta del pie derecho, con fasciculaciones en el miembro inferior derecho, asociado a trastornos graves del sueño. En la escala visual analógica puntuaba 8 sobre 10, y 18 puntos en el test de Lattinen. En la exploración presentaba abolición de reflejos osteotendinosos en el miembro inferior derecho, con maniobra de Lassegue positiva a 10° en dicha pierna, con dolor a la presión sobre la sacroilíaca derecha y sobre las apófisis espinosas, con contractura recurrente en los músculos psoas y cuadrado de los lomos derecho. En la electromiografía presentaba un enlentecimiento de la conducción en el lado derecho selectivamente en el nivel radicular proximal a la médula, que estaba sana. En su terapia analgésica, además de las dos intervenciones reseñadas, se habían practicado numerosas técnicas: bloqueo epidural lumbar, infusión epidural continua con bomba externa y bloqueos de facetas bajo radioscopia, y con todas ellas se obtuvo una efectividad temporal breve (3-4 días). En enero de 1999 se implantó un estimulador de cordones posteriores lumbar, modelo ITREL 3® (Medtronic Neurological, Minneapolis, MN), con la punta del electrodo derecho sobre D9-D10, y con posterior recambio del electrodo por haberse fracturado. En marzo de 2000 se realizó un implante del segundo electrodo lumbar y estimulación externa sobre D9-D10 en paralelo, con escasa efectividad, por lo que posteriormente se retiró el sistema. Ante la dificultad para el control del dolor intenso de la paciente, se le indicó el implante de una bomba de infusión subaracnoidea (modelo Synchromed®, Medtronic Neurological) en octubre de 2000. En los cuatro años siguientes se utilizaron distintas estrategias de infusión intratecal y todas ellas resultaron ineficaces en el control del dolor: cloruro mórfico, clonidina, baclofeno en combinación con morfina y asociación de morfina con bupivacaína, que inicialmente fue muy eficaz durante una semana, para decaer después, y que, a pesar de ajustes, hubo que retirar por mareos, temblores, malestar general y dolor mal controlado.

Debido al deficiente control analgésico, y ante la intensidad del dolor, se propuso en agosto de 2004 la inclusión en un ensayo clínico con ziconotide. Se recambió la bomba de infusión subaracnoidea (modelo Synchromed II®, Medtronic Neurological) y se inició la infusión con ziconotide a un ritmo inicial de 0,127 µg/día. Durante la realización del ensayo presentó, con los ascensos propuestos, reacciones farmacológicas graves de carácter psiquiátrico, como cuadros paranoides, alucinaciones auditivas y visuales, así co-

mo sintomatología depresiva mayor, incluida ideación suicida. Estos efectos adversos fueron controlables con descenso en la medicación y ajustes farmacológicos más lentos y en mucha menor cuantía. Una vez ajustada la dosis tolerada y eficaz para la paciente (1,5 µg/día a 0,63 µg/h), la resolución del dolor fue completa y se controlaron incluso efectos secundarios menores, como alteración de la memoria o en la capacidad de concentración.

La mejoría se mantuvo hasta que en enero de 2006 presentó cuadro de fiebre y cefalea intensa, con una exploración compatible con meningitis, que se corroboraría con la presencia de *Pseudomona aeruginosa* aislada, tanto en el líquido cefalorraquídeo (LCR) como en el propio reservorio de la bomba de infusión subaracnoidea, por lo que se procedió al explante del sistema en el contexto de su tratamiento.

DISCUSIÓN

En la actualidad se establecen cinco categorías de medicaciones analgésicas que pueden administrarse por vía intratecal [5-7] (Tabla I). Los fármacos comúnmente más utilizados por esta vía son morfina, bupivacaína, clonidina y baclofeno.

En el año 2000, Bennett et al [5] realizaron una revisión basada en niveles de evidencia sobre la administración de fármacos por vía intratecal y concluyeron que la eficacia clínica de administración intratecal de la mayoría de fármacos no se ha evaluado en series amplias adecuadamente aleatorizadas y controladas. Las variaciones entre diseños de los trabajos hacen difíciles las comparaciones entre estudios. Los datos sobre interacciones medicamentosas, la toxicidad y la seguridad a largo plazo para los diferentes fármacos son también insuficientes [5].

En 2003, se realizó una nueva revisión de la bibliografía, publicándose un algoritmo de decisión para la infusión de fármacos por vía intratecal [7]. Este algoritmo establece una jerarquía según la evidencia de seguridad, la eficacia y la amplia experiencia clínica (Tabla II).

En general, la terapia intratecal comienza con un fármaco de primera línea y sólo progresa de línea por efectos secundarios intolerables o disminución de su eficacia a largo plazo en la dosis y/o concentración, que es segura para la práctica clínica [7].

Las tasas de fracaso en la administración intratecal de morfina son del 23-80% y, evaluados a largo plazo, los efectos secundarios tienen una incidencia relativamente alta [8].

La activación espinal de los receptores opioides podría proporcionar un alivio importante clínico con pocos efectos secundarios. Sin embargo, los problemas relacionados con el abuso, la tolerancia, la refractariedad del dolor, el coste y la limitación en la eficacia por efectos adversos a largo plazo son los principales motivos de la limitación de su uso clínico [2,9].

El ziconotide es un nuevo analgésico no opioide autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en febrero de 2005 [10], que debe administrarse por vía intratecal para maximizar su eficacia [1,11]. La indicación aprobada es para el tratamiento del dolor crónico intenso en aquellos pacientes que requieren analgesia intratecal [1]. Por su parte, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense especificó que sólo de-

Tabla I. Fármacos utilizados por vía intratecal.

Opioides	Anestésicos locales	Agonistas adrenérgicos	Antagonistas NMDA	Otros
Diamorfina	Bupivacaína	Clonidina	Dextrofanol	Adenosina
Fentanilo	Ropivacaína	Tizanidina	Dextrometorfano	Aspirina
Hidromorfona	Tetracaína		Memantina	Baclofeno
Metadona			Quetamina	Droperidol
Morfina				Gabapentina
Petidina				Ketorolaco
Sufentanilo				Midazolam
				Neostigmina
				Octreótido
				Valpreótido

Tabla II. Algoritmo de decisión en la infusión de fármacos por vía intratecal.

Línea	Fármacos y propuestas de tratamiento
Línea 1	Morfina o hidromorfona Iniciar con monoterapia, si aparecen efectos adversos, cambiar a otro opioide. Si se alcanza la dosis máxima sin analgesia adecuada, agregar un adyuvante analgésico (línea 2). Si ocurren efectos adversos o pérdida de analgesia con la segunda primera línea de opioides, cambiar a fentanilo
Línea 2	Morfina (o hidromorfona) + bupivacaína o clonidina La bupivacaína se considera adyuvante de primera elección, porque la clonidina puede inducir hipotensión. Si el paciente tiene dolor neuropático, considere iniciar monoterapia con opioide o, en pacientes seleccionados, considere un opioide más adyuvante
Línea 3	Morfina (o hidromorfona) + bupivacaína + clonidina
Línea 4	Fentanilo, sufentanilo, midazolam, baclofeno La estrategia inicial es cambiar de la morfina o hidromorfona al fentanilo o sufentanilo
Línea 5	Neostigmina, adenosina, ketorolaco Datos preclínicos y experiencia clínica limitados; considere con precaución el uso de estos agentes
Línea 6	Ropivacaína, petidina, gabapentina, buprenorfina, ocreótido, otros Datos preclínicos insuficientes y experiencia clínica limitada; se debe considerar precaución extrema en el uso de estos agentes

bería usarse por aquellos pacientes con intolerancia o refractariedad a otros tratamientos, como analgésicos sistémicos, terapias coadyuvantes o morfina intratecal [12].

El ziconotide es un péptido de 25 aminoácidos, que es el equivalente sintético de un veneno, hidrofílico y conopéptido, encontrado en el caracol de mar, *Conus magus* [8,11]. Es el primer bloqueador neuronal específico que actúa sobre el canal de calcio, bloqueando los canales tipo N del calcio dependientes de voltaje [1,7,11]. Estos canales se expresan en las regiones del cerebro y se concentran de manera especial en el asta dorsal medular [5,13]. La evidencia experimental sugiere que los mecanismos que son la base de estados de dolor prolongados implican la afluencia neuronal de iones de calcio.

Los canales del calcio tipo N, que se expresan casi exclusivamente en las neuronas, parecen controlar la liberación sináptica de neurotransmisores. Las neuronas sensoriales nociceptivas, en particular, expresan la corriente de calcio de tipo N, y

Tabla III. Farmacocinética del ziconotide.

Vía	Fluido	N.º de pacientes	Aclaramiento (mL/min)	Volumen de distribución (mL)	Vida media de eliminación (h)
Intratecal	LCR	23	0,38 ± 0,56	155 ± 263	4,6 ± 0,9
Intravenosa	Plasma	21	270 ± 44	30.460 ± 6.366	1,3 ± 0,3

LCR: líquido cefalorraquídeo.

los antagonistas de canales de tipo N bloquean la liberación de sustancia P, el péptido 8 y el péptido relacionado con la calcitonina [13].

El ziconotide no se une a receptores opioides y los antagonistas de los opioides no bloquean sus efectos farmacológicos [1, 8,11]. Tampoco hay interacciones con otros canales iónicos, receptores colinérgicos o monoaminérgicos [8,11]. No hay evidencia de tolerancia o comportamiento adictivo en animales.

La farmacocinética del ziconotide, tanto intratecal como en infusión intravenosa, se ha estudiado ampliamente [1,8,11]. Los datos intratecales e intravenosos se muestran en la tabla III. Todos los resultados del estudio intratecal son variables dependientes de la dosis y revelan una proporcionalidad en la dosificación [1,11]. Presentan una afinidad por las proteínas plasmáticas aproximadamente del 50% [10].

El volumen de distribución del ziconotide en el LCR después de su administración intratecal se aproxima al total estimado de volumen del LCR (140 mL) [8,11]. Su vida media en el LCR después de la administración intratecal se sitúa alrededor de 4,6 h (rango: 2,9-6,5 h). Ha de valorarse que la tasa de aclaramiento en el LCR del ziconotide se acerca a la tasa de aclaramiento del LCR humano (0,3-0,4 mL/min) [1,11].

La administración intratecal del ziconotide debería iniciarse en no más de 2,4 µg/día y después habría que valorarse la respuesta del paciente. Las dosis pueden titularse en ascenso hasta 2,4 µg/día en intervalos de subida de no más de 2-3 veces por semana, hasta un máximo de 21,6 µg/día, recomendando la dosis máxima debido a la frecuencia de acontecimientos adversos [1,8]. La dosis debe ajustarse según la intensidad del dolor, su respuesta a la terapia y la presencia de acontecimientos adversos. El intervalo mínimo entre aumentos de dosis es de 24 horas y el recomendado, por motivos de seguridad, es de 48 horas o más [1]. Aproximadamente el 75% de los pacientes que responden satisfactoriamente al tratamiento requiere una dosis de 9,6 µg/día o inferior [1].

La administración del fármaco se realiza en infusión continua vía catéter intratecal, mediante una bomba implantada de infusión programable mecánica o un dispositivo de microinfusión externo para liberar el fármaco en el fluido cerebroespinal que rodea la médula espinal [1,4]. Se dispone de envases de 1 o 5 mL, que contienen 100 µg/mL. Si se requiere una dosis inferior, como al inicio de la terapia, la solución puede diluirse con cloruro sódico al 0,9%.

La concentración de la solución en la bomba de infusión no debe ser inferior a 5 µg/mL de ziconotide en una bomba externa y 25 µg/mL en una bomba interna [1]. Debe refrigerarse durante el transporte y el almacenaje, y se pueden refrigerar también las soluciones diluidas en las 24 horas siguientes de su preparación, pero no deben congelarse [1,8].

El ziconotide ha demostrado ser química y físicamente compatible con la bomba implantable Synchromed y la bomba ex-

terna CADD-Micro[®] en los niveles de concentración indicados previamente. La sustancia química y la estabilidad física se han demostrado durante 14 días a 37 °C en la bomba de Synchromed cuando la bomba antes no se ha expuesto a otros fármacos. El relleno, por tanto, debe sustituirse después de 14 días [1]. Es estable durante 60 días a 37 °C en la bomba de Synchromed cuando la bomba no se ha expuesto anteriormente a

otros fármacos. La estabilidad se ha demostrado durante 21 días, a temperatura ambiente, en la bomba CADD-Micro [1].

Este fármaco se ha evaluado en infusión intratecal en más de 1.200 pacientes que participaron en protocolos de tratamiento de dolor crónico, aunque se han publicado muy pocos estudios clínicos [4,8]. La seguridad y la eficacia del ziconotide en el tratamiento del dolor crónico intenso se ha estudiado en tres ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos, con un total de 589 pacientes (354 con ziconotide y 235 con placebo) [1,8].

Staats et al [9] han descrito el empleo intratecal de ziconotide en el tratamiento de dolor refractario en pacientes con cáncer o sida. En un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado entre marzo de 1996 y julio de 1998, se incluyeron 111 pacientes con cáncer o sida y una escala visual analógica de intensidad de dolor (VASPI) de 50 mm o más, a pesar de un tratamiento con analgésicos sistémicos o intratecales [9]. El grupo tratado con ziconotide desarrolló una mejoría del VASPI del 53%, frente al 18,1% del placebo, con resultados estadísticamente significativos [9]. El 30,6% de los pacientes tratados con ziconotide presentó un total de 31 acontecimientos adversos graves; los más frecuentes fueron la retención urinaria, ambliopía, náuseas, somnolencia, vértigo, hipotensión, nistagmo, confusión, astenia y alteraciones de la marcha. Todos los pacientes que desarrollaron meningitis tenían sistemas de infusión externos, lo que se relacionó con la inmunodepresión que presentaban los pacientes. La confusión es un síntoma indeseable para los pacientes con dolor crónico, que pueden perder el control analgésico, y en muchas ocasiones es necesario el ingreso hospitalario [8]. Síntomas psiquiátricos graves y daño neurológico pueden ocurrir gradualmente después del tratamiento de varias semanas con ziconotide [12]. El número de días en el inicio de los acontecimientos adversos más frecuentes fue de 2,23-3,31, y la dosis administrada, entre 0,62 y 1,45 µg/h [9].

El inicio de tratamiento con una dosis inferior de ziconotide, usando incrementos más pequeños de dosis y aumentando el intervalo entre titulaciones de dosis, tendió a reducir la frecuencia de acontecimientos adversos. La confusión es el único acontecimiento adverso que ocurrió en un porcentaje más elevado de pacientes que comenzaron con menos de 0,1 µg/h que con más de 0,1 µg/h [9]. Staats et al concluyeron que el estudio demostró el efecto analgésico clínica y estadísticamente significativo de la administración intratecal de ziconotide en una población sometida a tratamientos complejos y refractariedad a ellos [9].

La EMEA realizó en el año 2005 el estudio más importante para evaluar la seguridad de largo plazo y tolerabilidad de la administración intratecal de ziconotide, reclutando a 644 pacientes con dolor crónico [10]. La titulación comenzó en 0,1 µg/h y podía aumentar en 0,1 µg/h cada 24 h [10]. Un 31% de los pa-

cientes del grupo de ziconotide presentó más del 30% de mejora del VASPI al mes de tratamiento.

La seguridad de la administración intratecal de ziconotide con una infusión continua se ha evaluado en 1.048 pacientes, que incluyen 353 tratados al menos durante tres meses, y 153 tratados al menos 360 días [8]. De los 1.048 pacientes tratados, el 33,8% presentó confusión; el 21,7%, alteración de la memoria; el 12,1%, trastorno del habla; el 11,9%, alucinaciones; el 9%, alteración en la expresión verbal; y el 8,3%, bradipsiquia [8].

Todos los pacientes deberían ser valorados con frecuencia para la evidencia de daño cognitivo, alucinaciones o cambios del humor, y los ancianos son los pacientes con un riesgo más elevado. Si los signos o los síntomas de daño cognitivo se desarrollan, se debe reducir la dosis del fármaco o suspenderlo. Varios efectos cognitivos del ziconotide son generalmente reversibles en el plazo de 1-4 semanas tras su interrupción [1,12].

El tratamiento con este fármaco puede interrumpirse o abandonarse bruscamente sin evidencia de efectos de abstinencia, signos o síntomas neurológicos o psiquiátricos graves [12].

Acontecimientos adversos graves y la interrupción del ziconotide eran menos frecuentes cuando la titulación era lenta (durante 21 días) comparados con titulaciones más rápidas [8]. Se presentaron 40 casos de meningitis de los 1.048 pacientes tratados con ziconotide y 2 casos de 151 pacientes que se trataron con placebo. Treinta y ocho de los casos implicaron una bomba externa y cuatro un sistema interno. La meningitis puede ocurrir por contaminación inadvertida del dispositivo de microinfusión, la extensión directa de un bolsillo de bomba infectada o la extensión del catéter. Mientras que la meningitis es rara con un dispositivo de microinfusión interno y el catéter quirúrgicamente implantado, la incidencia aumenta considerablemente con sistemas externos [1,8].

No existe antídoto conocido al ziconotide, por lo que, en caso de una sobredosis, se debería hospitalizar a los pacientes y administrarles medidas generales de apoyo hasta que los efectos de sobredosificación farmacológicos se hayan resuelto [1,12].

Actualmente, no existen datos formales de interacción con este fármaco, aunque tanto por su metabolismo por endopeptidasas y exopeptidasas como por su afinidad no muy alta por las proteínas plasmáticas, la aparición de estas interacciones es bas-

tante improbable [1,8]. En los ensayos clínicos, hasta el 98% de pacientes usó opioides sistémicos. La combinación de ziconotide con opioides intratecales no se ha evaluado en estudios y no se recomienda [8,12]. No hay datos clínicos disponibles sobre una interacción entre la quimioterapia (intratecal) y el ziconotide, por lo que esta combinación está contraindicada [1].

La mayor parte de pacientes en ensayos clínicos con ziconotide recibió como medicación concomitante antidepresivos (66%), ansiolíticos (52%), antiepilépticos (47%), neurolépticos (46%) y sedantes (34%). El empleo de fármacos depresores del sistema nervioso central puede asociarse con una incidencia aumentada de efectos adversos sobre dicho sistema [1,12].

En la terapia con ziconotide habrá que observar una serie de precauciones. Durante los ensayos clínicos no se han observado reacciones de hipersensibilidad que incluyan anafilaxis. La inmunogenicidad del ziconotide parece ser baja, aunque el potencial para reacciones alérgicas graves no puede excluirse [1]. Sin embargo, el ziconotide puede causar o empeorar la depresión, con el riesgo de suicidio en pacientes susceptibles [1]. Dado que puede causar confusión, somnolencia y otras reacciones neurológicas adversas, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan o manejen maquinaria [1].

El ziconotide sólo debería usarse durante el embarazo si la ventaja potencial justifica el riesgo al feto, al igual que durante la lactancia, ya que se desconoce si se excreta por la leche humana. No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos [1].

En conclusión, la eficacia analgésica del ziconotide se ha confirmado mediante ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. La posición del ziconotide dentro del algoritmo para el empleo de infusiones vía intraespinal en el tratamiento del dolor probablemente va a desarrollarse dependiendo de la experiencia clínica obtenida con su uso [7].

La cantidad extensa de datos preclínicos y clínicos sobre el ziconotide, comparado con otros analgésicos administrados de forma intratecal, probablemente conducirá a situar el fármaco sobre una línea superior del algoritmo, acumulando una experiencia que sugiera una indicación terapéutica ajustada en la práctica [7].

BIBLIOGRAFÍA

1. Prialt Summary of Product Characteristics 2005. URL: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Prialt/H-551-PI-en.pdf>.
2. Merck Research Laboratories. The Merck Manual. 17 ed (1999). URL: <http://www.merck.com/mrkshared/mmanual/section14/chapter167/167a.jsp>.
3. Recommendations for the appropriate use of opioids for persistent noncancer pain. A consensus statement prepared on behalf of the Pain Society, the Royal College of Anaesthetists, the Royal College of General Practitioners and the Royal College of Psychiatrists. URL: http://www.britishpainsociety.org/pdf/opioids_doc_2004.pdf.
4. Besuyen R. Ziconotide [letter]. Associate Director Medical Marketing Europe. Elan Pharma 2005, February 11th.
5. Bennett G, Serafini M, Burchiel K, Buchser E, Classen A, Deer T, et al. Evidence based review of the literature on intrathecal delivery of pain medication. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: S12-36.
6. Wallace MS. Treatment options for refractory pain. The role of intrathecal therapy. *Neurology* 2002; 59 (Suppl 2) S18-24.
7. Hassenbusch SJ, Portenoy RK, Cousins M, Buchser E, Deer TR, Du Pen SL, et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2003: an update on the management of pain by intraspinal drug delivery –report of an expert panel. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 540-63.
8. Ziconotide European Public Assessment Report Scientific discussion. European Medicines Evaluation Agency. URL: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Prialt/14122704en6.pdf>.
9. Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, Presley RW, Wallace MS, Byas-Smith M, et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 63-70.
10. Elan receives approval from the European Commission to market Prialt (100 micrograms/ml solution for infusion) for severe chronic pain. URL: <http://www.druginfozone.nhs.uk/Documents/PRIALT.doc?id=545428>.
11. Wermeling D, Drass M, Ellis D, Mayo M, McGuire D, O'Connell D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intrathecal ziconotide in chronic pain patients. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 624-36.
12. Food and Drug Administration. Prialt label NDA no. 021060. URL: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/021060lbl.pdf>.
13. Mathur VS. Ziconotide: a new pharmacological class of drug for the management of pain. *Seminars in anaesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 2000; 19: 67-75.

ZICONOTIDE: AN INNOVATIVE ALTERNATIVE FOR INTENSE CHRONIC NEUROPATHIC PAIN

Summary. Introduction. *Intense chronic pain is a very important health problem, as it has a high prevalence (5-10%), a multifactorial aetiology and its management is very often a very complex affair. Treatment of severe cases sometimes requires interventional approaches, such as continuous intrathecal infusion of opioids.* Case report. *We report the case of a 38-year-old female with intense neuropathic pain in the lower back and the lower limbs secondary to three operations on the L5-S1 lumbar segment. After implementing several different pharmacological regimes involving both oral and implanted systems (spinal cord stimulation and subarachnoid infusion pump with different pharmacological combinations) with no clinical improvement, intrathecal infusion with ziconotide was included in the protocol.* Conclusions. *Ziconotide is the first specific neuronal blocker that acts on the calcium channel by blocking the N-type voltage-dependent calcium channels. It is a new non-opioid analgesic with approved indication in the treatment of intense chronic pain, in patients who require intrathecal analgesics and are refractory to other analgesic treatments. Therefore, we shall have to consider this drug as a therapeutic alternative in patients do not experience sufficient relief with the pharmacological agents and means currently available to treat them.* [REV NEUROL 2007; 45: 665-9]

Key words. *Intense neuropathic pain. Neuronal blocker. Subarachnoid infusion. Therapeutic innovation. Ziconotide.*