

Efectividad y seguridad de ziconotida en combinaciones intratecales, a propósito de dos casos

CAÍÑA LÓPEZ, S., BARTOLOMÉ FIGUEROA, A., BARCA DÍEZ, C., DÁVILA POUSA, MC.

Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España.

Fecha de recepción: 29/07/2025 Fecha de aceptación: 01/09/2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2026000200009>

RESUMEN

Introducción: La ziconotida es un analgésico intratecal no opioide indicado para el tratamiento del dolor crónico severo refractario. Su uso en combinaciones intratecales representa una estrategia para mejorar la eficacia y reducir los efectos adversos, aunque existen escasos estudios de estabilidad y seguridad sobre la elaboración de estas mezclas.

Descripción de los casos: Se presentan dos casos clínicos tratados con ziconotida en combinación con otros fármacos intratecales. El primero, una mujer con dolor oncológico refractario, recibió ziconotida, morfina y levobupivacaína; el segundo, un varón con dolor neuropático fue tratado con ziconotida y baclofeno. En ambos casos, el tratamiento combinado permitió una mejora significativa del control del dolor, una reducción del uso de opioides sistémicos y una mejoría funcional, sin aparición de efectos adversos graves. La evolución clínica fue satisfactoria, aunque se requirió ajuste de dosis y seguimiento, debido al estrecho margen terapéutico de la ziconotida y su potencial neurotoxicidad. El fármaco mantuvo su actividad durante el periodo entre recargas.

Conclusión: La eficacia clínica observada en el control del dolor y la buena tolerancia, respaldan el uso de ziconotida en combinaciones intratecales, así como su elaboración personalizada en los Servicios de Farmacia y el establecimiento individualizado de un periodo de validez para cada mezcla y paciente. Su uso requiere un ajuste posológico individualizado y un seguimiento estrecho para minimizar efectos adversos. Debe valorarse su potencial analgésico frente a la falta de datos concretos de estabilidad.

Palabras clave: Ziconotida, intratecal, dolor, combinaciones, farmacotecnia

Effectiveness and safety of ziconotide in intrathecal drug combinations, report of two clinical cases

ABSTRACT

Introduction: Ziconotide is a non-opioid intrathecal analgesic indicated for the treatment of severe refractory chronic pain. Its use in intrathecal combinations represents a strategy to improve efficacy and reduce adverse effects; however, there are few stability and safety studies on the development of these mixtures.

Case descriptions: Two clinical cases treated with ziconotide in combination with other intrathecal drugs are presented. The first, a woman with refractory cancer pain, received ziconotide, morphine, and levobupivacaine; the second, a man with neuropathic pain was treated with ziconotide and baclofen. In both cases, combination therapy resulted in significant improvement in pain control, a reduction in the use of systemic opioids and functional improvement, with no serious adverse effects. The clinical course was satisfactory, although dose adjustment and close monitoring were required due to the narrow therapeutic margin of ziconotide and its potential neurotoxicity. The drug maintained its activity during the period between refills.

Conclusion: The clinical efficacy observed in pain control and good tolerance support the use of ziconotide in intrathecal combinations, as well as its personalised compounding in Pharmacy Services and the individualised establishment of a validity period for each mixture and patient. Its use requires individualized dosage adjustment and close monitoring to minimise adverse effects. Their analgesic potential should be assessed against the lack of concrete stability data.

Keywords: Ziconotide, intrathecal, pain, combinations, compounding.

INTRODUCCIÓN

La analgesia intratecal es una opción terapéutica en pacientes con dolor crónico severo refractario, cuando otros tratamientos o procedimientos quirúrgicos resultan ineficaces o presentan efectos adversos (EA) intolerables. Para ser candidatos, el dolor debe alcanzar una puntuación superior a 7 en la Escala Visual Analógica (EVA)¹.

El uso de bombas de infusión intratecal permite el acceso directo de fármacos al líquido cefalorraquídeo (LCR), optimizando el control analgésico y minimizando los EA. La recarga del reservorio debe planificarse según la estabilidad de los medicamentos y la respuesta clínica del paciente^{2,3}.

Los preparados intratecales deben ser estériles, apirógenos, libres de partículas, isoosmóticos con el LCR, con un pH entre 5-9, sin conservantes ni otros excipientes². Dadas las características de estos preparados, debe mantenerse la mayor asepsia posible desde la preparación hasta la administración. La Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria (GBPP) clasifica estas preparaciones como de alto riesgo y establece su elaboración centralizada en el Servicio de Farmacia (SF) en cabina de flujo laminar en salas blancas, asignándoles un periodo de validez microbiológica de 24 horas a temperatura ambiente y 3 días a 2-8°C⁴.

Ziconotida es un analgésico no opioide que bloquea los canales de calcio tipo N dependientes de voltaje, impidiendo la transmisión del dolor y disminuyendo la liberación de neurotransmisores como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), el glutamato y la sustancia P. Este mecanismo de acción (MA) permite su uso en pacientes con mala respuesta o intolerancia a opioides, sin riesgo de síndrome de abstinencia¹.

Las últimas recomendaciones del panel de la Conferencia de Consenso de Polianalgesia (PACC) posicionan a ziconotida y morfina como fármacos de primera línea en monoterapia para el tratamiento del dolor crónico refractario. Si la respuesta analgésica es insuficiente, pueden combinarse en segunda línea^{1,5}.

En la práctica clínica, es habitual el uso de mezclas de combinaciones de fármacos intratecales para potenciar la sinergia entre MA distintos, permitiendo reducir dosis y minimizar EA y la tolerancia¹. Sin embargo, el principal inconveniente es la escasez de estudios de estabilidad y seguridad sobre la elaboración de estas combinaciones³.

El objetivo de este trabajo es analizar la efecti-

vidad y seguridad de ziconotida en combinación con otros fármacos intratecales a partir de nuestra experiencia clínica.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1. Mujer de 49 años con dolor por metástasis ósea en L4. Presentaba dolor continuo y constante (EVA 7-8) en el miembro inferior izquierdo, irradiado desde la espalda hasta el muslo lateral, rodilla y maleolo externo, con exacerbaciones (EVA 10) sin desencadenante claro. Estaba a tratamiento con fentanilo (parches y sublingual), pregabalina, paracetamol y dexketoprofeno.

En mayo de 2024, se implantó una bomba intratecal con una mezcla de morfina, ziconotida y levobupivacaína elaborada en el SF. Inicialmente experimentó prurito y náuseas por la morfina, lo que requirió una reducción del 17% en la dosis al sexto día. Consiguió controlar los EA, lograr un EVA 0 y suspender el fentanilo y otros analgésicos orales.

En revisiones sucesivas, se ajustó la dosis diaria según necesidad. Actualmente, mantiene el mismo tratamiento (tabla 1). La recarga de mayor duración registrada fue de 53 días, durante los cuales la ziconotida en la mezcla mantuvo su actividad, sin pérdida de efectividad clínica ni aparición de EA.

Caso 2. Varón de 32 años con hemiparesia derecha tras infarto cerebral bilateral en septiembre de 2014, con paraparesia espástica e incontinencia vesical y anal. En abril de 2016 se implantó una bomba intratecal con baclofeno, logrando buen control de la espasticidad en miembros inferiores.

En septiembre de 2023 refirió mala evolución del dolor neuropático irradiado desde la rótula hasta la ingle, con exacerbaciones que afectan a la espalda hasta la zona cervical. Tras evaluación psicológica, se inició ziconotida en combinación con baclofeno, mezcla preparada en el SF, con aumentos progresivos de la dosis (tabla 1), logrando mejoría clínica del dolor.

Meses después, presentó sintomatología psicoafectiva severa, alucinaciones y cambios de humor. Se redujo la dosis de ziconotida y, tras un episodio psicótico, se suspendió en agosto de 2024, continuando solo con baclofeno intratecal. Ante la persistencia del dolor, se decidió reiniciar el tratamiento con ziconotida en enero de 2025, con ausencia de EA hasta el momento.

Tabla 1. Mezclas de fármacos con ziconotida elaboradas en el Servicio de Farmacia por orden cronológico

Paciente 1		
Mezcla elaborada	Nº recargas	Tiempo entre recargas (días)
Morfina 12 mg/mL + Ziconotida 5 mcg/mL + Levobupivacaína 2,62 mg/mL (10 mL)	1 (Inicio)	14
Morfina 10 mg/mL + Ziconotida 10 mcg/mL + Levobupivacaína 3 mg/mL (10 mL)	5	22
		45
		45
		53
		39
Paciente 2		
Mezcla elaborada	Nº recargas	Tiempo entre recargas (días)
Baclofeno 500 mcg/mL + Ziconotida 1,5 mcg/mL (20 mL)	1 (Inicio)	7
Baclofeno 500 mcg/mL + Ziconotida 3 mcg/mL (20 mL)	1	7
Baclofeno 600 mcg/mL + Ziconotida 5 mcg/mL (20 mL)	1	14
Baclofeno 600 mcg/mL + Ziconotida 6,5 mcg/mL (20 mL)	1	24
Baclofeno 650 mcg/mL + Ziconotida 8,5 mcg/mL (20 mL)	2	24
		39
		31
		28
		33
Baclofeno 600 mcg/mL + Ziconotida 10 mcg/mL (20 mL)	5	24
		31
		22
		35
		50
Baclofeno 600 mcg/mL + Ziconotida 6,5 mcg/mL (20 mL)	1	22
Baclofeno 800 mcg/mL + Ziconotida 6,5 mcg/mL (20 mL)	1	35
Baclofeno 600 mcg/mL + Ziconotida 5 mcg/mL (20 mL)	1	50

DISCUSIÓN

La administración intratecal dirige el fármaco a los receptores del dolor, proporcionando analgesia potente con menores dosis, reduciendo EA sistémicos y mejorando la calidad de vida¹⁵.

Ziconotida es un fármaco seguro y eficaz, pero puede producir efectos neurológicos y psiquiátricos, precisando evaluación psiquiátrica previa y durante el tratamiento⁶. Hasta el 31 de diciembre de 2024, el 70% de los EA notificados en España fueron trastornos psiquiátricos⁷. Presenta un estrecho margen terapéutico, por lo que la dosis debe ajustarse progresivamente para optimizar la eficacia y disminuir los EA¹.

Es un péptido sintético derivado de la toxina de *Conus magus* y, por su fácil oxidación, es el fár-

maco limitante de la estabilidad de las mezclas que lo contienen¹, siendo su degradación del 10-20% en 30 días⁸. Es compatible con morfina, levobupivacaína y baclofeno^{9,10}. Su estabilidad fisicoquímica en monoterapia es de 60 días a 37°C según ficha técnica⁶, pero en combinación los datos existentes no son concluyentes.

Aunque la GBPP establece una validez microbiológica de 24 horas a temperatura ambiente, en situaciones límite, como el tratamiento intratecal domiciliario del dolor refractario, la respuesta clínica del paciente y la ausencia de infecciones documentadas prevalecen sobre la falta de datos precisos de estabilidad. La elaboración centralizada en el SF en sala blanca garantiza su preparación en ambiente contro-

lado y su estabilidad microbiológica.

Como conclusión, ziconotida ha demostrado eficacia analgésica en el tratamiento del dolor crónico refractario, requiriendo seguimiento estrecho y ajuste individualizado de la dosis para minimizar la aparición de EA. Dicha eficacia clínica en el control del dolor, junto con la ausencia de EA, respalda el uso de ziconotida en combinaciones intratecales, así como la preparación de estas mezclas en los SF y el establecimiento individualizado de su período de validez para cada paciente. Se debe valorar el alivio del dolor frente a la falta de datos concretos de estabilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. González Mesa JM, Gálvez Mateos R, Iglesias Rozas P, Lasuen Aguirre D, López Alarcón MD, Lechuga Carrasco B, et al. Guía práctica sobre el manejo de la infusión espinal. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor (SEMDOR); 2023.
2. Cañete Ramirez C, Terradas Campanario S. Preparaciones intratecales. Boletín Informativo de Farmacotecnia Vol 6, Nº1 enero-abril. Grupo de Trabajo de la Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH); 2016 [acceso 18/11/2024]. Disponible en: https://www.sefh.es/fichadjuntos/BOLETIN_1_2016_final.pdf
3. Eldabe S, Duarte R, Raphael J, Thomson S, Bojanic S. Intrathecal drug delivery for the management of pain and spasticity in adults; recommendations for best clinical practice. 1ª ed. Londres: British Pain Society; 2015.
4. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024 [acceso 18/11/2024]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/publicaciones/GuiaBPMedicamentosServFarmHosp/Docs/04GuiaMedicamentos2024Accesible.pdf>
5. Borja Mugabure B, Marín Paredes M, Lasuen Aguirre D, Franco Gay ML. Enfoque terapéutico práctico sobre la administración de fármacos intratecales para el dolor crónico. Revisión narrativa. MPJ Multidisciplinary Pain Journal. 2021;1:21-35.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad. Ficha técnica de Prialt® (ziconotida) 100 mcg/mL solución para perfusión; septiembre 2014 [acceso 18/11/2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/04302003/FT_04302003.html.

7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe sobre sospechas de reacciones adversas notificadas a medicamentos de uso humano o acontecimientos adversos ocurridos después de la vacunación; 2024 [acceso 08/01/2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/informacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-de-uso-humano/informacion/>.
8. Robert J, Sorrieul J, Dupoirion D, Jubier-Hamon S, Bienfait F, Visbecq A, Devys C. Physicochemical Stability Study of the Morphine-Ropivacaine-Ziconotide Association in Implantable Pumps for Intrathecal Administration. *Neuromodulation*. 2023;26(6):1179-1194.
9. Ziconotide acetate. Stabilis [acceso 18/11/2024]. Disponible en: <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=544&IdOnglet=StabMel#InfosSupp>.
10. Puntillo F, Giglio M, Preziosa A, Dalfino L, Bruno F, Brienza N, et al. Triple Intrathecal Combination Therapy for End-Stage Cancer-Related Refractory Pain: A Prospective Observational Study with Two-Months Follow-Up. *Pain Ther*. 2020;9(2):783-792.

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.

