

NEWSLETTER

Grupo Dolor

VOL 2 | Oct/2021



- Pág. 2, 3, 4, 5 y 6..... Actividades actuales del grupo.
- Pág 7 Futuros proyectos del grupo.
- Pág 7 Agenda del cuatrimestre.
- Pág 8, 9 y 10 Monografía del cuatrimestre: Dolor Crónico: conceptos clave.
- Pág 10, 11 y 12 Monografía farmacoterapéutica: Ziconotida intratecal en dolor crónico
- Pág 13 Bibliografía



EL GRUPO DOLOR

SE PREPARA PARA

¡EL NUEVO CURSO!



Desde el Grupo Dolor ya estamos trabajando para continuar aportando valor como profesionales especializados en el tratamiento del dolor y para ello lanzamos una nueva edición de nuestra newsletter cuatrimestral con el fin de seguir refrescando información útil sobre el dolor, aportando novedades sobre nuevas terapias, nuevas actividades desarrolladas por el grupo e inmersión en nuevos proyectos colaborativos.



ACTIVIDADES ACTUALES
DEL GRUPOIX Edición Curso Avanzado
en Tratamiento Opioide

Llevado a cabo del 14 junio al 16 julio en modalidad online por la Fundación Vianorte-Laguna con la participación de algunos miembros del equipo coordinador del grupo Dolor.

Algunas de las intervenciones llevadas a cabo fueron la realizada por María Elviro Lloréns que, además de ser la organizadora del curso, explicó detenidamente el abordaje del dolor mediante los diferentes mecanismos fisiopatológicos que lo ocasionan y cómo se lleva a cabo este tratamiento de forma más específica con fármacos opioides.

Otra intervención fue la de Isabel García López, quien expuso de forma detallada la farmacocinética de opioides con especial mención a poblaciones especiales como los ancianos, pediatría y pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Además se impartieron clases sobre las características específicas de cada fármaco opioide así como rotación de opioides.

Se contó con un foro de preguntas tras cada tema y cuestionarios de evaluación para los asistentes al curso.



Declarado de Interés Científico Sanitario por la SEFH y de Interés Formativo por la SED.








Al hilo del uso de opioides como tratamiento para abordar el dolor se ha detectado un incremento sustancial en el consumo de estos fármacos en nuestro país, lo que lleva a la preocupación entre los profesionales sanitarios por la posibilidad de que se llegue a la situación de EEUU, donde se estima que más de 50.000 personas han fallecido por el uso abusivo de estos fármacos.

Dicha preocupación lleva a plantear la necesidad actuar para realizar un uso adecuado de ellos.

Es por ello que el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Sociales ha iniciado un proyecto multidisciplinar denominado *Plan de Opioides* que tiene como fin establecer estrategias de actuación, consensuadas y basadas en la mejor evidencia disponible, con el objetivo de optimizar la prescripción y evitar posibles situaciones de utilización inadecuada de estos medicamentos.

https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20210927_Plan_Optimizacion_Opioides.pdf


Este plan en el que participan algunos de los miembros del GT, incluye medidas de actuación enmarcadas en 5 ejes de actuación:

- Optimizar la prescripción. 
- Mejorar la utilización y potenciar el seguimiento farmacoterapéutico. 
- Optimizar el manejo de la adicción. 
- Mejorar la comunicación a los pacientes. 
- Sensibilizar a la población, seguimiento y vigilancia del consumo. 



Apariciones del Grupo de Trabajo en los medios

Para conocer las cifras de consumo de opioides y reflejar la necesidad de establecer este plan estratégico motivado por esta tendencia al alza de consumo de opioides en los últimos años, algunos de nuestros compañeros han intervenido en diferentes medios de comunicación, tanto de prensa como radio.

 **Ana Mínguez:** intervención en el periódico *El País*. Nuestra experta en dolor crónico, quien ha participado en la elaboración de este proyecto que tiene como fin establecer estrategias de actuación, asegura que "los controles existentes en España hacen imposible que se repita la situación de EEUU".



PAÍS: España
PÁGINAS: 28
TARIFA: 16740 €
ÁREA: 351 CM² - 31%

FRECUENCIA: Diario
O.J.D.: 84255
E.G.M.: 795000
SECCIÓN: SOCIEDAD

1 Octubre, 2021

Sanidad impone un nuevo control sobre los opioides para frenar las adicciones

El plan prevé que sólo enfermos de cáncer reciban fentanilo de liberación rápida


ORIOI GOELL. Barcelona
El Ministerio de Sanidad y las comunidades han impuesto un control especial para los nuevos tratamientos de fentanilo de liberación rápida, una fórmula que elimina el dolor de forma instantánea y que es 100 veces más potente que la morfina, para frenar el incremento de las adicciones a estos analgésicos.

La medida está recogida en el nuevo Plan de Opioides, aunque su entrada en vigor se adelantó al 1 de julio sin que haya trascendido hasta ahora. El objetivo es limitar el uso de estos fármacos solo para pacientes oncológicos con dolor irruptivo (súbito y de gran intensidad). Aunque esta es la única indicación recogida en la ficha técnica, una de cada cuatro unidades vendidas hasta ahora eran recetas para otros enfermos, sobre todo a personas con dolor crónico sin relación con el cáncer.


El nuevo sistema recurre a la fórmula del visado, un proceso en el que las recetas prescritas por los médicos son revisadas por un inspector antes de que el paciente pueda retirar el medicamento y que este sea financiado por la sanidad pública. Este inspector se encarga de evitar que los fármacos sean administrados a otros enfermos, salvo casos "excepcionales", explica un portavoz de Sanidad. El ministerio no ha contestado a las preguntas de EL PAÍS sobre cómo prevé extender estos controles a la sanidad privada.

El plan es el resultado de más de dos años de un trabajo que se ha visto ralentizado por la pandemia. Ana Mínguez, de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y que ha participado en su elaboración, asegura: "Los controles existentes en España hacen imposible que se inmediata", lo que ha causado "una preocupación importante por el uso fuera de las indicaciones autorizadas", recoge el Plan, en cuya elaboración han participado Sanidad, las comunidades y una veintena de sociedades científicas. El informe anual de 2019 de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes destaca que España es el cuarto país con mayor consumo de fentanilo de la OCDE, por detrás de EE UU, Alemania y Reino Unido.

Según el plan, el consumo de opioides mayores ha aumentado entre 2013 y 2019 de 3,57 a 5,42 dosis diarias definidas por 1.000 habitantes (DHD), la medida técnica más usada para medir el consumo de un medicamento en relación a la población). Las diferencias entre comunidades son importantes y van de las 3,57 DHD en La Rioja y Navarra hasta las 7,74 en Galicia y Comunidad Valenciana.

 **Álvaro Giménez:** intervención en el periódico *El Español*. Especialista en dolor agudo y también participante en la elaboración del Plan de Opioides destaca la importancia que este plan tiene en la formación de los profesionales y "de conjugar toda la evidencia científica que hay para lograr que se haga un uso racional de los opioides".

https://www.lespanol.com/porfolio/actualidad/20211012/enganchados-fentanilo-opiaceos-receta-nadie-dijo-adicta/1002474832494_33.html

 **María Elviro:** intervención en esRadio. Nuestra coordinadora habla los signos para detectar una posible adicción a los opioides en pacientes y destaca la importancia de dispensación controlada gracias a la receta electrónica.

<https://esradio.libertaddigital.com/fonoteca/2021-09-28/reportaje-del-dia-sanidad-intenta-atajar-el-uso-disparado-de-analgésicos-opiaceos-por-sus-riesgos-adictivos-6822597.html>



Taller 66 Congreso SEFH A Coruña



¡En breve disponible para su consulta en la web de la SEFH!

DOLOR EN URGENCIAS, ¿VIENES?, DISTINTOS PACIENTES, DISTINTOS TIPOS DE DOLOR, DISTINTOS ABORDAJES

Llevado a cabo el 18 de Octubre y realizado en colaboración con el Grupo de Trabajo RedFasTER, este taller se ha encargado de arrojar luz sobre los diferentes tipos de dolor y el abordaje de este en sus diferentes presentaciones así como de aquellas posibles intoxicaciones asociadas a la terapia analgésica en el ámbito del Servicio de Urgencias Hospitalarias (SUH). Con este taller se ha visibilizado la implicación del farmacéutico en la atención del paciente que acude a Urgencias así como fortalecer la comunicación del equipo médico-farmacéutico.

Durante 90 minutos se expusieron 4 casos clínicos que exponemos a continuación, en los que se abordaron diferentes tipos de dolor, los más prevalentes que motivan la visita a los SUH:

DOLOR AGUDO



De la mano de Jesús Ruiz Ramos, farmacéutico del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona) y miembro del grupo RedFasTER.

Se destaca la importancia de:

- Documentar el dolor en el momento del triaje mediante la escala usada en cada hospital (EVA, Abbey...)
- Administrar analgesia tan pronto como sea posible mediante analgesia combinada.
- Reevaluar el dolor para conocer la respuesta al tratamiento. No se busca la analgesia 0 si no mantener al paciente en un estado que permita una adecuada exploración y diagnóstico.
- Adecuar la analgesia al alta teniendo en cuenta comorbilidades y realizar una adecuada conciliación.
- Realizar indicadores.

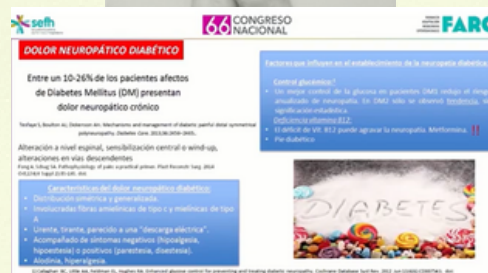


Impartido por Iván González Barrios, residente de 4º año de Farmacia Hospitalaria en el Hospital Doce de Octubre (Madrid) y miembro del grupo Dolor.

Se presenta un caso de neuropatía diabética, su diagnóstico mediante escalas y cuestionarios DN4, complicaciones de esta y manejo. Dicho manejo se realiza mediante coadyuvantes (antidepresivos tricíclicos, antiepilépticos y antidepresivos duales) los cuales se elegirán teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente.

Importancia en cuanto a analgesia tópica (solo para dolor localizado), buena opción en geriatría dadas las escasas interacciones.

DOLOR NEUROPÁTICO



Taller 66 Congreso SEFH A Coruña

INTOXICACIÓN POR OPIOIDES



Impartido por Yolanda Castellanos Clemente, farmacéutica del Hospital Universitario Fuenlabrada especializada en Urgencias y miembro del grupo RedFastEr.

Se impartió una ponencia sobre un paciente que precisa incremento de analgesia mediante fentanilo parches por un dolor lumbar y una intoxicación por opioides como consecuencia.

Se destacan:

- Factores de riesgo de presentar sobredosis por opioides: historia previa de adicción a drogas, uso concomitante de benzodiazepinas, edad > 65 a, insuficiencia renal...
- Importancia de aclarar qué fármaco ha producido la intoxicación.
- Manifestaciones clínicas
- Uso adecuado de NALOXONA: titulación de la dosis y monitorización del paciente

sefh 66 CONGRESO NACIONAL FARO

SOBREDOSIS POR OPIOIDES. Generalidades

- Identificar el fármaco/droga específica, la dosis y la formulación a la cual el paciente ha sido expuesto.
 - Presencia de otros fármacos/drogas concomitantes.
- La exposición a opioides puede dividirse en las siguientes categorías:
 - Uso terapéutico
 - Uso recreativo de drogas
 - Intento autolítico
 - Transporte de drogas ilegales en el interior del cuerpo
 - Exposiciones pediátricas no intencionadas.
- La duración del cuadro agudo dependerá de:
 - Dosis y $t_{1/2}$ del opiáceo.
 - Metadona presenta una $t_{1/2}$ prolongada.
 - Tolerancia del paciente a los opioides.

Impartido por Javier Letéllez Fernández, miembro del grupo Dolor y farmacéutico especialista en oncohematología en Hospital Universitario Fuenlabrada.

Un elevado número de las visitas a SUH de pacientes oncológicos están motivadas por el dolor, por lo que es importante diferenciar el dolor agudo del dolor irruptivo para realizar un adecuado abordaje, sobre todo en el caso de tumores de pulmón, mama...por lo que tratar este dolor debe ser optimizado.

Se recalca la importancia preguntarnos si el tratamiento pautado es el adecuado y las alternativas analgésicas disponibles (comprimidos bucales, sublinguales, dispositivos nasales...) así como las posologías recomendadas.

Durante el desarrollo del taller se lanzaron preguntas intercaladas multirrespuesta y se expuso la bibliografía que apoya las decisiones terapéuticas. Al final, se ofreció un breve debate con los aspectos tratados para que los asistentes lanzaran preguntas.

DOLOR IRRUPTIVO ONCOLÓGICO



sefh 66 CONGRESO NACIONAL FARO

REQUERIMIENTOS FARMACOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR IRRUPTIVO

- ✓ Elevada potencia analgésica
- ✓ Inicio de acción rápido
- ✓ Duración del efecto analgésico inferior a 2 horas
- ✓ Fácil administración (no invasivo, fácilmente manejable por el paciente)
- ✓ Perfil de seguridad favorable



Proyecto MEDPAIN

- Fase ①. Encuesta nacional: *completada*.
- Fase ②. Análisis de datos: *completada*.
- Fase ③. Búsqueda y cotejo de información bibliográfica.
- Fase ④. Elaboración de documento guía.



66 CONGRESO NACIONAL SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA 18-21 OCTUBRE **FARO**

MAPA DE UTILIZACIÓN DE MEZCLAS ANALGÉSICAS POR VÍA PARENTERAL E INTRATECAL EN ESPAÑA (PROYECTO MEDPAIN): RESULTADOS PRELIMINARES
 C Lara-Cátedra¹, C López-Cabezas², I García-López³, E. García-Cabrera³, JM Alonso², AM Martín de Rosales², N Sala¹, M Elviro¹
¹Grupo de Trabajo Dolor-SEFH, ²Grupo de Trabajo Farmacotecnia-SEFH, ³Delos Clinical (apoyo investigación SEFH)

OBJETIVO:
 Conocer las principales mezclas analgésicas que se utilizan en España para el tratamiento del dolor agudo, dolor crónico y sedación paliativa por vía parenteral e intratecal

MÉTODO:
 Cuestionario multirespuesta (software RedCap®) distribuido a los socios de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

RESULTADOS:

✓ 63 respuestas válidas (63/120)
 ✓ 13 CCAA

433 mezclas analgésicas
 89 mezclas diferentes

91,5% Ámbito hospitalario
 8,5% ambulatorio

25,40% Hospitales comerciales
 38,10% Hospitales de referencia
 34,50% Otros centros

12% Dolor agudo
 17,80% Sedación paliativa
 50,20% Dolor crónico/sedación analgésica

93,8% Uso en adultos
 6,2% Uso en niños

Mezclas por VÍA DE ADMINISTRACIÓN:
 Intravenosa: 66,7% Subcutánea: 24,5%
 Epidural: 15% Intratecal: 3,2%

MEZCLAS ANALGÉSICAS MÁS FRECUENTES

Tramadol/ Dextetoprofeno;	23%
Tramadol/ Metamizol;	26%
Morfina/Midazolam;	93%

Número de fármacos por mezcla

2 fármacos	2,10%
3 fármacos	11,10%
4 fármacos	37,40%
5 fármacos	49,40%

50,6% mezclas de 3 o más fármacos

22% de las mezclas preparadas en Farmacia

FÁRMACOS ANALGÉSICOS MÁS UTILIZADOS

Morfina	38,1%
Tramadol	17,6%
Metamizol	11,5%
Dextetoprofeno	6,0%
Fentanilo	6,0%

**59,3% analgésicos opioides
 40,7% otros analgésicos**

FÁRMACOS ADYUVANTES MÁS UTILIZADOS

Midazolam	24,2%
Butilscopolamina	22,4%
Metoclopramina	18,3%
Ondansetron	16,4%
Haloperidol	15,5%

CONCLUSIÓN:
 Con una **buena representatividad territorial**, de centros sanitarios y número de mezclas, este es el **primer estudio** que refleja la **variabilidad** de mezclas analgésicas que se utilizan en el tratamiento del dolor a nivel nacional. Es el **primer paso** para aportar información sobre compatibilidad, estabilidad físico-química y manejo correcto de estos fármacos para **garantizar un tratamiento óptimo y seguro**

Comunicación Científica Nº 1035
 Contacto IP: catalina.lara@salud.madrid.org MCLopez12@slm.cat wlopez@salud.madrid.org

Si en la anterior Newsletter presentamos el proyecto y las motivaciones que habían llevado a su realización, en esta nueva edición pretendemos actualizar en qué punto se encuentra el proyecto:

Tras analizar los datos recabados los resultados preliminares se han presentado en el 66 Congreso SEFH celebrado en A Coruña y el proyecto ha sido seleccionado como **una de las 10 mejores Comunicaciones Orales** del Congreso.



FUTUROS PROYECTOS
DEL GRUPO

Curso

-Avances en el tratamiento dolor
agudo y crónico infantil-

Desarrollado por la Asociación Nacional contra dolor infantil desde Valencia, este curso cuenta con la participación de nuestra compañera Ana Mínguez Martí, perteneciente a la Asociación.

Estará centrado en el abordaje y tratamiento del dolor infantil y se impartirá en modalidad online. Abordará todo tipo de dolor infantil: agudo, crónico, postoperatorio y el causado por procedimientos.

Será un curso muy práctico y dirigido al equipo multidisciplinar encargado del tratamiento del dolor, en el que el farmacéutico hospitalario debe posicionarse y formar parte.

Tendrá lugar de octubre 2021 a febrero 2022.


**CENTRO DE EDUCACIÓN SUPERIOR
HYGIEA**

con el aval de  **SEMDOR** Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor

CURSO 2021/ 2022

Avances en el tratamiento del dolor agudo y crónico infantil

-  DIRIGIDO A PROFESIONALES SANITARIOS
-  COMPLETAMENTE ONLINE
-  FACILIDADES DE PAGO

75€ al mes durante 4 meses

¡MATRÍCULA ABIERTA!

CURSO ONLINE · 200 horas equivalentes a 8 ECTS

1ª Edición del 18 octubre de 2021- 28 de febrero


www.hygiea.university
info@hygiea.university
 Whatsapp +34 667 89 05 19

AGENDA DEL
CUATRIMESTRE

- 7 OCT. Día Internacional de la neuralgia del trigémino.
- 9 OCT. Día Mundial de los Cuidados Paliativos.
- 17 OCT. Día Mundial contra el dolor.
- 19 OCT. Día Mundial Contra el Cáncer de Mama
- 1 NOV. Día Mundial del síndrome de dolor regional complejo
- 12 DIC. Día Mundial de la Cobertura Sanitaria Universal.
- 21 DIC. Día Mundial del Niño con Cáncer.
- 11 FEB. Jornada Mundial del Enfermo




**MONOGRAFÍA DEL
CUATRIMESTRE**

DOLOR CRÓNICO: FISIOPATOLOGÍA

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor crónico como aquel dolor que sin aparente valor biológico, persiste más allá del tiempo normal de curación de un daño tisular, generalmente considerado de 3 meses.

Generalmente, el dolor se considera crónico si cumple una de las características siguientes:

- Dura más de 3 meses.
- Tiene una duración de más de 1 mes después de la remisión de la lesión o el trastorno que causaron inicialmente el dolor
- Se repite con intermitencia a lo largo de meses o años
- Se asocia a enfermedades crónicas (como cáncer, artritis, diabetes o fibromialgia) o a una lesión que no se cura.

Fisiopatología:

Existen un conjunto de mecanismos fisiopatológicos que pueden considerarse comunes a las diferentes entidades clínicas que genera el dolor crónico (fibromialgia, neuralgia post-herpética, etc), entre ellos la sensibilización.

El estímulo doloroso es percibido a través del sistema sensorial (nociceptores) e integrado en el SNC mediante la conducción de fibras sensitivas del asta posterior de la médula espinal, generando una serie de respuestas eferentes como “reacción” al estímulo doloroso recibido. Las fibras A-delta y C son las responsables de transmitir la información nociceptiva en condiciones fisiológicas.

Aunque el dolor se inicia generalmente asociado a un daño tisular y/o nervioso que se produce a nivel periférico, en determinados casos se producirán cambios funcionales y estructurales a nivel del sistema nervioso central que serán los responsables de perpetuar y hacer crónico el dolor.

Cualquier daño que se produce en un tejido y la subsiguiente inflamación que se genera, da lugar a un estado de dolor incrementado llamado hiperalgesia. El umbral para el dolor disminuye y el dolor a un mismo estímulo se incrementa. El mecanismo por el que se explica la hiperalgesia es la sensibilización (cronificación del dolor),

Sensibilización: implica un aumento de la magnitud de la respuesta dolorosa con respecto a un determinado estímulo debido a una mayor liberación de neurotransmisores excitatorios y un incremento en la eficiencia de la transmisión de la señal nociceptiva. Condiciona una respuesta dolorosa persistente más allá del periodo inicial que dura el estímulo, volviéndose incluso independiente del propio estímulo. Se considera que la sensibilización central se produce por mecanismos de plasticidad sináptica a diferentes niveles de la vía nociceptiva, principalmente en la médula espinal. La activación mantenida de las fibras C nociceptivas produce un estado de hiperexcitabilidad de las llamadas neuronas de respuesta dinámica amplia (wide dynamic range neurons) situadas en la lámina V de la médula espinal. Esta situación hace que se produzca una mayor respuesta a los estímulos, un aumento de los campos receptivos, una reducción del umbral de activación y un aumento de la actividad espontánea.

El estímulo nociceptivo constante puede derivar en un cambio plástico similar al que se produce en la memoria (mecanismo de potenciación a largo término o LTP).

A continuación se describen los diferentes mecanismos del proceso de sensibilización en función del lugar en el que se produzca:



Sensibilización periférica:



- Liberación de mediadores inflamatorios: como respuesta a un estímulo doloroso se produce una reacción inflamatoria local en la que las células implicadas (macrófagos, linfocitos y células mastoides) reaccionan con la sustancia P formando la llamada sopa inflamatoria de mediadores proalgésicos, induciendo vasodilatación y liberación de mediadores químicos como serotonina, K⁺, H⁺ y prostaglandinas (entre otros). Esta sopa sensibiliza a los nociceptores con umbrales normalmente altos y activan nociceptores silentes que, en condiciones normales, son inocuos (*reclutamiento de nociceptores polimodales silentes*).

-*Alteración del sistema nervioso simpático*: Las terminaciones nerviosas simpáticas contribuyen a la sensibilización al liberar noradrenalina y protanoides. El incremento de la expresión del factor de crecimiento nervioso (NGF) ocurre en presencia de citocinas proinflamatorias IL-1b y TNF-alfa. El resultado es un incremento de la señal nociceptiva correspondiente activación de los receptores alfa-2 adrenérgicos que aparecen sobre las terminales periféricas del nociceptor.

-*Estimulación de vasos sanguíneos*: los estímulos nociceptivos inducen la extravasación de plasma en la zona lesionada a través de las células endoteliales de las vénulas postcapilares como consecuencia de la activación de una población de fibras sensoriales de tipo C sensibles a la capsaicina.

-*Cambios en canales iónicos*: cuando se inician descargas de mediadores espontáneas se produce un incremento de la expresión de los canales de Na⁺ en el nociceptor y una alteración en la distribución, relacionadas ambas con el mantenimiento de las descargas.

También se encuentra presente alteración en canales de Mg²⁺. Frecuencias de descarga elevadas producen la suficiente despolarización para que el Mg²⁺ se desligue del receptor de NMDA (bloqueado en condiciones normales por Mg²⁺ de forma voltaje dependiente) produciéndose un aumento de actividad glutamatérgica.

En este mecanismo juega un papel importante el Ca²⁺: los receptores TRPV1 facilitan la entrada de Ca²⁺ y la despolarización del nociceptor exponiendo de este modo a las neuronas de la médula a mayores niveles de neurotransmisores y el aumento de la probabilidad de activación de la neurona postsináptica.



Sensibilización central:

-*Inflamación de la médula espinal*: en condiciones normales, los linfocitos no infiltran el SNC debido a que la barrera hematoespinal está intacta. Tampoco se observan en la médula células presentadoras de antígenos clásicas. Es posible observar un microambiente inmunosupresor que evita fenómenos inflamatorios. Las neuronas funcionan normalmente. Tras una lesión diversos mediadores químicos endógenos, macrófagos y células inmunitarias puedan penetrar en el SNC y desarrollar fenómenos de neuroinflamación. Se producen fenómenos de activación neuronal y de células microglía.

La microglía activada expresa receptores ligados a canales iónicos. Su activación conduce al aumento de Ca²⁺ intracelular. Estos cambios intracelulares sirven como señal para liberar mediadores proinflamatorios como las citocinas, factores quimiotácticos y factores tróficos. Por otra parte, las proteínas presentadoras de antígeno (MHC) que aparecen en la superficie de la microglía permiten su unión a los linfocitos T los cuales, al ser activados, liberan más mediadores que contribuyen a la inflamación neurógena. Como consecuencia de la activación de la microglía y linfocitos T se producen cambios que aumentan la excitabilidad neuronal.

-*Potenciación homosináptica a largo plazo (fenómeno de long-term potentiation= LTP)*: se produce un aumento prolongado en la eficacia de las sinapsis primarias ya activadas.

-*Sensibilización heterosináptica*: aunque la activación repetitiva e intensa de las neuronas se expresa mediante la sensibilización homosináptica los estímulos noxios mantenidos pueden convertirse en un fenómeno heterosináptico, es decir, hay extensión de los mecanismos de sensibilización a las sinapsis vecinas no afectadas directamente por el estímulo provocador. Esta sensibilización incluye aferencias no nociceptivas como las fibras A-beta.



-Pérdida de inhibición: en condiciones normales las fibras aferentes primarias no sólo activan las neuronas del asta dorsal encargadas de la transmisión nociceptiva sino que también actúan sobre una serie de interneuronas como las gabaérgicas con capacidad de inhibir el estímulo nociceptivo.

En el caso de un estímulo persistente de las fibras A δ (no transmisoras de dolor en condiciones fisiológicas) y/o la generada por la lesión nerviosa periférica conlleva la pérdida a largo plazo de la capacidad inhibitoria de las interneuronas gabaérgicas.

-Cambios en la arquitectura sináptica: la activación repetitiva e intensa de las neuronas del asta posterior trae consigo una reorganización anatómica de las células contenidas en el asta posterior. Así, las grandes fibras mielinizadas pueden brotar e invadir las láminas superficiales del asta donde se encuentran la mayoría de neuronas específicas. De esta manera, en la sensibilización central, a diferencia de la transmisión que ocurre en condiciones normales, se integran estímulos dolorosos conducidos por vías que normalmente no lo hacen como son las fibras Ab dando lugar a fenómenos clínicos como la alodinia.

ZICONOTIDA INTRATECAL EN DOLOR CRÓNICO



Ampliamente conocido es el uso de la vía intratecal en el tratamiento del dolor crónico (analgnesia intratecal, AIT) usando fármacos como los opioides o anestésicos locales ya que ofrece ventajas específicas para pacientes intolerantes (o refractarios) a la analgesia oral o sistémica. Al administrar el agente directamente en el líquido cefalorraquídeo, se evita el metabolismo de primer paso y la barrera hematoencefálica.

En esta línea de tratamiento ziconotida tiene potencial para ser una alternativa de primera línea como la morfina (ya lo es en EEUU) ya que podría reducir el uso de opioides en pacientes con dolor crónico no oncológico. Actualmente es poco usada en Europa a pesar de su aprobación por la EMA.

Mecanismo de acción:

Ziconotida es un análogo sintético de un omega-conopéptido, MVIIA, derivado del veneno de un caracol de la familia *Conidae*, soluble en agua. Es un bloqueante de los canales del calcio tipo N (BCCN). Los CCN regulan la liberación de neurotransmisores en poblaciones neuronales específicas, responsables del procesamiento medular del dolor. Al unirse a estos CCN neuronales, ziconotida inhibe la corriente de calcio sensible al voltaje en las vías aferentes nociceptivas principales que terminan en las capas superficiales del asta dorsal de la médula espinal. A su vez, esto inhibe la liberación de neurotransmisores (incluida la sustancia P) y, por tanto, la señalización medular del dolor.

Características farmacocinéticas:

no atraviesa la barrera hematoencefálica si no que ejerce su efecto antinociceptivo tras la administración intratecal. En la circulación sistémica, es rápidamente degradado por peptidasas ampliamente distribuidas por el organismo por lo que no se espera que necesite un ajuste en insuficiencia hepática ni renal. Su eliminación es rápida ($t_{1/2}$ 1,3 horas).

Dosificación y forma de administración:

Dosis inicial: 2,4 mcg/d, ajustando después la dosis de forma individual según la respuesta analgésica del paciente y las reacciones adversas. Los ajustes de la dosis se deben realizar en incrementos de $\leq 2,4$ mcg/d, hasta una dosis máxima de 21,6 mcg/d. El intervalo mínimo entre aumentos de dosis es de 24 horas; el intervalo recomendado, por razones de seguridad, de 48 horas o más.



Se debe administrar en perfusión continua a través de un catéter intratecal, utilizando una bomba de perfusión mecánica externa o implantada interna capaz de liberar un volumen de perfusión exacto. No se ha probado un uso durante más de 3 semanas.



Reacciones adversas:

Meningitis: la administración de medicamentos por vía intratecal conlleva el riesgo de posibles infecciones graves que pueden ser mortales.

Reacciones en SNC: de tipo cognitivas y neuropsiquiátricas son frecuentes en los pacientes. Se han descrito episodios de alteraciones psiquiátricas agudas, tales como alucinaciones, reacciones paranoides, hostilidad, agresividad, delirios, psicosis y reacciones maníacas. En caso de desarrollar signos o síntomas de afectación cognitiva o reacciones adversas neuropsiquiátricas, se debe reducir o interrumpir la dosis de ziconotida.

Se producen también trastornos gastrointestinales y musculoesqueléticos.


Debido a que tiene una ventana terapéutica estrecha, una titulación cuidadosa de la dosis y el perfil de efectos adversos que presenta puede tender a no usarse frecuentemente en la práctica clínica en Europa. No ocurre así en EEUU, donde los regímenes de dosificación son más ajustados (máxima dosis diaria 19,2 mcg y mínimo intervalo para incremento de dosis de 2-3 semanas).


Pero no solo limita el uso de ziconotida la diferencia de dosificación en ficha técnica entre la FDA y la EMA si no las barreras que previamente han limitado el uso de ITA. En Europa, el manejo del dolor crónico, incluida la prescripción de opioides, se encuentra en vías de ser una especialidad clínica, a diferencia de Estados Unidos, donde es una rama de la medicina bien establecida.


Es aconsejable que las directrices europeas sobre ITA reflexionen sobre las recomendaciones de la Conferencia de Consenso Polianalgésico (PACC), que posicionan a la ziconotida y la morfina como opciones de primera línea para el dolor crónico.

Ziconotida, al contrario que los opioides, no causa tolerancia, dependencia o depresión respiratoria, lo que la hace adecuada en pacientes que no pueden usar morfina.

Antes de usar ziconotida es importante tener en cuenta lo siguiente:

-  Confirmar el diagnóstico de dolor: que sea de origen nociceptivo o neuropático. Aunque la ziconotida ITA es eficaz para muchos tipos de dolor asociado al cáncer y no asociado al cáncer, no es eficaz para el dolor global, el dolor de cabeza o el dolor facial y no debe probarse en pacientes que presentan estos síntomas.

-  Evaluación neuropsiquiátrica a los pacientes que pueden ser candidatos al uso de ziconotida. Se debe realizar historia de enfermedad psiquiátrica (particularmente psicosis, depresión o ideación suicida). Si está presente es una contraindicación absoluta para el uso de ziconotida. Para los pacientes con cáncer, sin embargo, la guía de PACC sugiere un enfoque más flexible.

-  Uso de ziconotida como 1ª línea: según el estudio de manejo (PRIZM)(14) indica que el uso de ziconotida como ATI de primera línea podría ofrecer un mejor alivio del dolor y una eficacia sostenida, en comparación con su uso posterior. Este pequeño estudio identificó mejoras en la calificación numérica del dolor. Puntuaciones de la escala (NPRS) y alivio del dolor (reducción $\geq 30\%$ de la puntuación NPRS inicial), a las 12 semanas y 18 meses, en pacientes que recibieron ziconotida ITA primero, en comparación con los que recibieron como un régimen posterior de ATI (tras otros fármacos).



Es necesario realizar una prueba previa para evaluar la respuesta y al mismo tiempo limitar el riesgo de efectos adversos.

Se realiza una titulación de dosis baja y lenta, adaptada para cada paciente ya que es posible que algunos efectos secundarios se experimenten durante la fase de prueba aunque. Cualquier evento grave que ocurra impacta claramente en la decisión de continuar el tratamiento.

Una vez posicionado el paciente para el uso de ziconotida es importante elegir el sistema de administración intratecal. La administración se realiza en hospital y puede hacerse en bolo (con jeringa), en dosis flexible (dosificación en bolo durante la noche además de la administración con bomba) o terapia de titulación lenta y dosis baja (infusión intratecal continua con bombas internas o externas, usando preferiblemente las internas en pacientes oncológicos con esperanza de vida > 3 meses y las externas en pacientes con dolor crónico no oncológico, no disponibles en toda Europa). No se recomienda la administración de bolo (inyección por punción lumbar).

Además de la elección de la bomba, la posición de la punta del catéter es extremadamente importante: debe colocarse en el nivel espinal más cercano a la región dermatómica del dolor. Con dolor lumbar, por ejemplo, la punta del catéter debe estar en T8-T10 (por encima de T8 se asocia con la aparición de efectos secundarios que incluyen alucinaciones). Los canales de calcio dependientes del voltaje de tipo N en el ventrículo pueden verse afectados por concentraciones de ziconotida que no causan tales efectos secundarios cuando el catéter se coloca en una posición más baja.

Una vez instaurado el dispositivo de administración hay que comenzar a dosificar y titular el fármaco. En términos generales, en el paciente con dolor no oncológico, si no se observa alivio del dolor cuando la dosis total de ziconotida es de 10 mcg/d y el paciente ha recibido ATI durante 3 semanas, este sería un punto razonable para revisar el caso individual como probable no respondedor. No existe una dosis diaria máxima de ziconotida para pacientes con dolor relacionado con el cáncer (19,2 mcg/d en pacientes no oncológicos según recomendaciones de FDA).

En pacientes oncológicos hay que tener en cuenta que ziconotida AIT está contraindicada con quimioterapia intratecal.

Es necesario aclarar que en muchos casos los pacientes candidatos a AIT no consiguen una reducción del 30% de la puntuación en escala NPRS debido a que tienen necesidades complejas y no consiguen una reducción idónea del dolor pero otros pacientes alcanzando una reducción del 10% (que les permita, por ejemplo, el descanso nocturno) podría ser un resultado satisfactorio.

Si se pueden diseñar y adoptar estrategias similares a EEUU (tras un cribado adecuado y uso mediante protocolos de dosificación baja y lenta) en Europa, se podría seguir una implementación más amplia de ziconotida ITA ya que es una alternativa eficaz a la ITA basada en morfina. Esto podría ayudar a satisfacer las necesidades insatisfechas para el manejo del dolor crónico refractario al extender la elección de analgésicos en este momento de uso tan extendido de opioides.



BIBLIOGRAFÍA



- 1-https://www.elespanol.com/porfolio/actualidad/20211012/enganchados-fentanilo-opiaceos-receta-nadie-dijo-adicta/1002474832494_33.html
- 2- <https://esradio.libertaddigital.com/fonoteca/2021-09-28/reportaje-del-dia-sanidad-intenta-atajar-el-uso-disparado-de-analgescicos-opiaceos-por-sus-riesgos-adictivos-6822597.html>
- 3-Baron R, Hans G, Dickenson AH. Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann Neurol* 2013; 74:630-636.
- 4-Kessler W, Kirchhoff C, Reeh PW, Handwerker HO: Excitation of cutaneous afferent nerve endings in vitro by a combination of inflammatory mediators and conditioning effect of substance P. *Exp Brain Res* 1992; 91: 467-476.
- 5-Devor M and Seltzer Z. Pathophysiology of damaged nerves in relation to chronic pain, in *Textbook of Pain* (Wall PD and elzack R eds) 199. 4th ed, pp 79-100, Churchill Livingstone, Edinburgh.
- 6-Raja SN, Meyer RA, Ringkamp M, and Campbell JN. Peripheral neural mechanisms of nociception, in *Textbook of Pain* (Wall PD and Melzack R eds) 1999. 4th ed, pp 11-57, Chruhill-Livingstone, Edinburgh.
- 7-Sharma, H.S.. Pathophysiology of blood-spinal cord barrier in traumatic injury and repair. *Curr. Pharm. Des.* 2005;11:1353-1389.
- 8-Torebjörk HE, Lundberg LE, LaMotte RH: Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *J Physiol* 1992, 448: 765-780.
- 9-Tsuda M, Inoue K, Salter MW. Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in 'small' glia *TRENDS in Neurosciences* 2005; 28: 101-107.
- 10-<http://esteve.org/wp-content/uploads/2018/01/136662.pdf>
- 11-Szallasi A, Blumberg P.M. Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms.
- 12-Guindon J, Hohmann AG The endocannabinoid system and pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2009;8:403-21.
- 13-Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, et al. P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature* 2003; 424: 778-83.
- 14-Deer et al (2018). Effectiveness and safety of intrathecal ziconotide: Interim analysis of the patient registry of intrathecal ziconotide management (PRIZM). *Pain Practice*, 18, 230–238.
- 15-Deer et al (2019). Intrathecal therapy for chronic pain: A review of morphine and ziconotide as firstline options. *Pain Medicine*, 20, 784–798.
- 16-Matis, G., & Visser-Vandewalle, V. (2019). Low dose ziconotide as an intrathecal first-line therapy for pain relief: A case series of six patients.

COORDINADORA

María Elviro Lloréns

AUTORA DE ESTE NÚMERO

María José Canalejo Fuentes

Editado por: Grupo Dolor de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Calle Serrano, 40 - 2º Dcha.

28001 Madrid.

Tel: +34 91 571 44 87 · Fax: 91 571 45 86

Email: sefh@sefh.es

@dolor_sefh

<https://gruposedetrabajo.sefh.es/dolor/>