

DOI: 10.25237/revchilanestv53n5-06

# Nefopam, ¿Útil para él dolor neuropático?

## Nefopam Useful for neuropathic pain?

Santiago Tellez Buitrago<sup>1,\*</sup> , Omar Fernando Gomezese Ribero<sup>2</sup>, Andrea Gutiérrez Ortiz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dolor y Cuidados Paliativos, Universidad de La Sabana, Dolor y Cuidados Paliativos, Instituto Nacional de Cancerología. Colombia.

<sup>2</sup> Dolor y Cuidados Paliativos, Fundación Cardiovascular de Colombia.

Conflicto de intereses: Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Fecha de recepción: 15 de enero de 2024 / Fecha de aceptación: 04 de junio de 2024

### ABSTRACT

Nefopam is a drug with very interesting pharmacological characteristics for the treatment of acute postoperative pain, but even more, as an understudied analgesic strategy for neuropathic pain. The present review article was proposed to perform a search with the MeSH terms in (PubMed) with the formula terms (nefopam [MeSH Terms]) AND (neuropathic pain [MeSH Terms]). In this way, a great void of medical literature on a molecule with a great potential for research was evidenced since the sixties in European countries, doctors like Basset and collaborators in 1969 as a potential antidepressant which owes its action in relation to its interaction with the inhibition of monoamine reuptake, suppressive effect on sodium voltage channels and an inhibitory activity on voltage-dependent calcium channels; so, it is a drug with a high likelihood to the anti-neuropathic ones. At present there are no recommendations or guidelines that support the use of Nefopam for the treatment of neuropathic pain and so it is interesting to make a review article that can examine the little literature found and allow to awaken the interest of clinical researchers to add an intravenous analgesic strategy for neuropathic pain.

**Key words:** Nefopam, Neuropathic Pain, Analgesia, Neuromodulator, Neuralgia, Neuralgia.

### RESUMEN

Nefopam es un medicamento con características farmacológicas muy interesantes para el tratamiento del dolor agudo posoperatorio, pero aún más, como una estrategia analgésica poco estudiada para el dolor neuropático. El presente artículo de revisión se propuso realizar una búsqueda con los términos *MeSH* en (*PubMed*) con los términos de fórmula (*nefopam [MeSH Terms]*) AND (*neuropathic pain [MeSH Terms]*). De esta manera se logró evidenciar un gran vacío de literatura médica sobre una molécula con una gran potencial de investigación ya que desde los años sesenta en países europeos, médicos como Basset y colaboradores en 1969 como un "potencial antidepressivo" el cual debe su acción en relación con su interacción con la inhibición de recaptación de monoaminas, efecto supresor sobre canales de sodio voltaje y una actividad inhibitoria sobre canales de calcio voltaje dependientes; de manera que, se trata de un medicamento con una alta verosimilitud a los anti neuropáticos. En la actualidad no existen recomendaciones o guías que avalen el uso del Nefopam para el tratamiento del dolor neuropático y de modo que se hace interesante realizar un artículo de revisión que pueda examinar la poca literatura encontrada y permita despertar el interés de investigadores clínicos para añadir una estrategia analgésica endovenosa del dolor neuropático.

**Palabras clave:** Nefopam, dolor neuropático, analgesia, neuromodulador, neuralgia.

Dr. Santiago Tellez  
santiagotebu@unisabana.edu.co  
\*ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5915-1160>  
ISSN: 0716-4076



## Introducción

El Nefopam hace parte del grupo de analgésicos no opioide con un mecanismo de acción central que tiene un rápido efecto de acción y en estudios *in vitro* ha demostrado actuar como inhibidor de la recaptación de varias catecolaminas como la dopamina, serotonina y noradrenalina[1]. Inicialmente, conocida como fenazocina y desarrollada en la década de los sesenta, se utilizó en países europeos como Francia, donde se clasifica como un potente analgésico no opioide, antiinflamatorios no esteroideos y que a su vez carece del desarrollo de tolerancia como la morfina[2],[3].

Su uso principalmente ha sido establecido en el escenario de dolor agudo posoperatorio como adyuvante de opioides[4]. Sin embargo, su utilidad en el escenario del dolor crónico neuropático no está del todo analizado. Algunos autores como Kyung K. y Salahadin A., en el 2014, consideran que el potencial de Nefopam para el tratamiento del dolor neuropático es prometedor basado en su mecanismo analgésico. Nefopam al tener efecto sobre el sistema de recaptación de monoaminas, permite el aumento de neurotransmisores como serotonina, noradrenalina y dopamina en la hendidura sináptica, ocasionando además un efecto supresor sobre canales de sodio voltaje sensibles como carbamazepina y una actividad inhibitoria sobre canales de calcio voltaje dependientes como los Gabapentinoides mediando una potenciación a largo plazo mediado por receptores de tipo NMDA[5].

## Nefopam y dolor neuropático

En la búsqueda de literatura basándonos en los términos MeSH (*Medical Subject Headings*) in *National Institutes of Health (PubMed)* with terms: (*nefopam [MeSH Terms]*) AND (*neuropathic pain [MeSH Terms]*).

Nos encontramos con un panorama desalentador, sin embargo, dentro de estos exaltan la atención un estudio experimentales en murinos donde se evidencio que la administración de Nefopam por vía intratecal en ratas que fueron llevadas a ligadura de nervio espinal quirúrgicamente, provocó un efecto anti alodínico significativo, que se observó a los 7 y 14 días. El efecto máximo se observó a los 30 minutos después de la inyección. Luego por medio de estudio inmunohistoquímico y de análisis *Western Blot* los observadores evidenciaron que las ratas pertenecientes al grupo expuesto a Nefopam presentaban inhibición de la activación glial y supresión de las MAP quinasas, proteínas que se encuentran relacionadas con la alodinia mecánica y dolor neuropático. Asimismo, lograron evidenciar que había una relación directamente proporcional entre dosis administrada de Nefopam y efecto anti-alodinia. A su vez mencionaron la relación entre niveles bajos de serotonina en médula espinal y plasma en ratas que experimentaban dolor neuropático, concluyendo que el Nefopam es efectivo en la atenuación del dolor neuropático inducido por la ligación de nervio espinal y el incremento de niveles séricos de serotonina. Resultados esperanzadores para el tratamiento del dolor neuropático de difícil manejo en seres humanos[6].

En otro de los artículos revisados, investigadores en un estudio experimental lograron evidenciar que Nefopam logra reducir la neurodegeneración, impidiendo el establecimiento del dolor neuropático a través de la disminución de la autofagia y

la activación de las Kinasas terminal N- Jun (JNK) implicadas en procesos de apoptosis. De modo que relacionan al Nefopam como un importante asociado con la modulación del dolor neuropático mediado por la actividad de astrocitos; mostrando así que su efecto inhibitorio causa una atenuación de la alodinia mecánica[7].

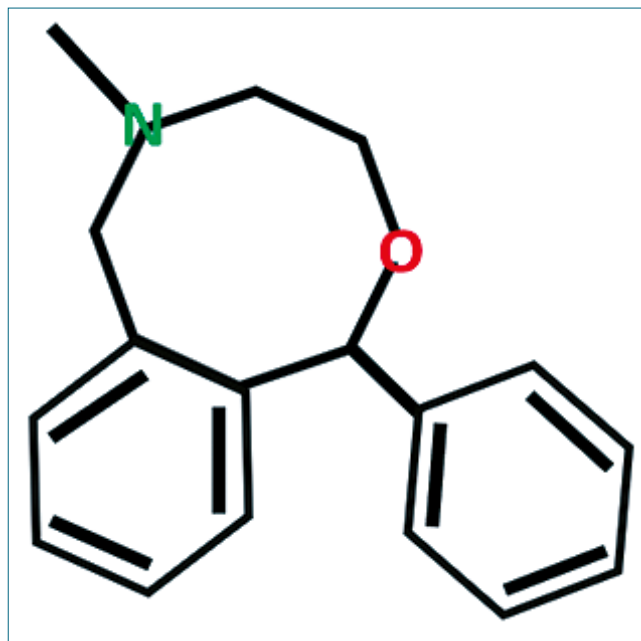
A pesar de ser una molécula prometedora para el tratamiento del dolor neuropático en modelos animales, aún queda una gran brecha en materia de investigación con estudios clínicos aleatorizados en humanos para probar la eficacia y seguridad de Nefopam en el manejo de dolor neuropático seguido de estudios de no inferioridad comparados con las primeras de líneas de manejo actuales.

## Características farmacológicas

Nefopam es distinto a la gran mayoría de analgésicos presentes en el mercado actualmente. No tiene unión a receptores opioides, no tiene actividad esteroidea y este se deriva de la estructura química de la benzoxazocina como un hidrocloreuro, su fórmula química es C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO y su nombre sistemático es 5-metil-1-fenil-1, 3, 4, 6-tetrahydro-2, 5-benzoxazocina[8] (Figura 1).

Este medicamento carece de potencial de tolerancia y ha probado tener una relativa seguridad farmacológica para generar dependencia a diferencia de los opioides. Su estructura química cíclica es análoga de las moléculas de Orfenadrina y Difenhidramina, que poseen una actividad inespecífica antagonista sobre el sitio de unión a receptores de glutamato de tipo NMDA (N - Metil D-Aspartato)[9].

Los estudios farmacológicos revelan el potencial de Nefo-



**Figura 1.** Nomenclatura química del Nefopam 5-metil-1-fenil 1-3,4,5,6-tetrahydro-1H-2,5-benzoxazocina, se diferencia de la benzoxazocina por la sustitución del fenil y metil de la posición 1 y 5 respectivamente. Se trata de una benzoxazocina y compuesto amino terciario. (Fuente: Autores).

pam como molécula antidepresiva[10], sin embargo, su principal valor farmacológico recae en su poder analgésico, ya que a diferencia de otros analgésicos este carece de efectos adversos clínicos y sintomáticos indeseables para los pacientes como el caso de injuria hepática asociada al paracetamol, toxicidad renal, alteraciones de la función plaquetaria, retraso del proceso de cicatrización en el caso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y las náuseas, vómito, estreñimiento, somnolencia y dependencia en el caso de los Opioides[11],[12].

Por otro lado, el Nefopam por medio de la ciclización del grupo amino - alquilo de la orfenadrina resulta en una molécula que retiene la acción sensibilizante de la noradrenalina en los tejidos periféricos inervados por nervios adrenérgicos y colinérgicos y carece de actividad antimuscarínica; sin embargo, como la desmetilimipramina posee una actividad anti noradrenérgica en altas concentraciones[13].

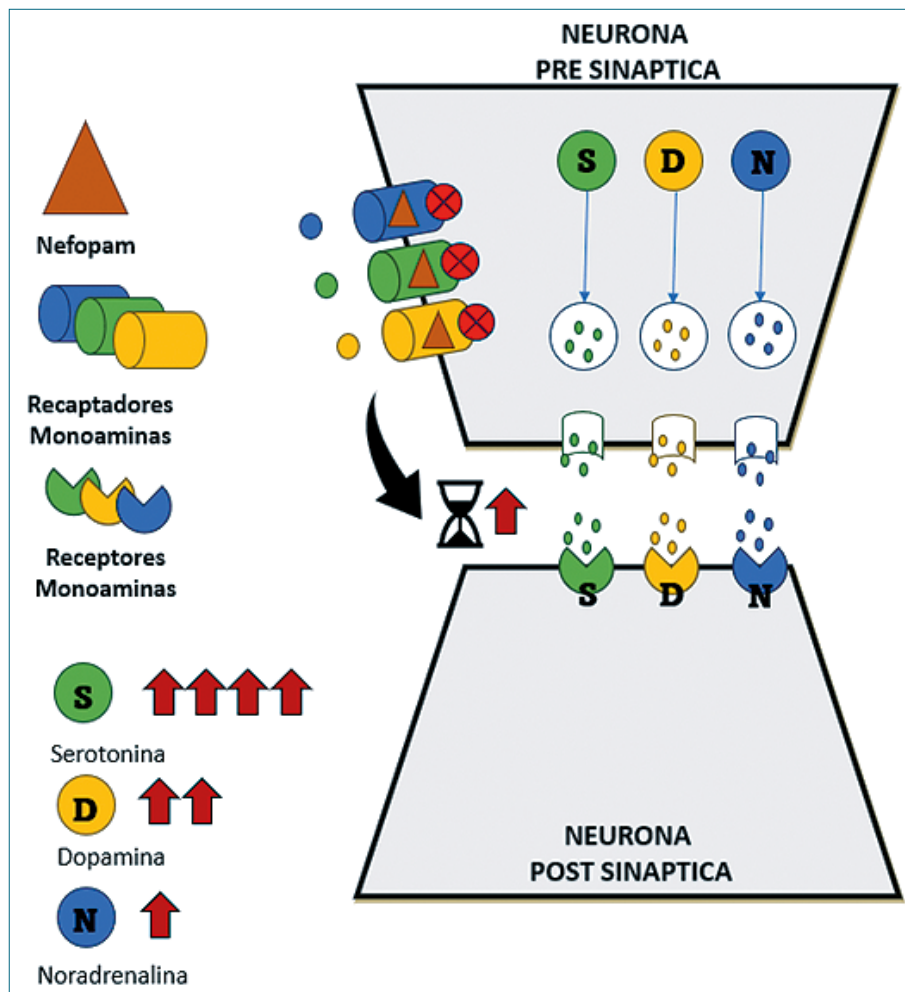
### Nefopam en la analgesia multimodal

Los efectos adversos con analgésicos tradicionales han llevado a los clínicos a buscar y reintroducir terapias analgésicas previamente utilizadas. Este es el caso de Nefopam que inicialmente se presentó como una molécula antidepresiva similar al desmetilimipramina en 1969 por Bassett et al. [13], y consi-

guientemente dado su interacción con la inhibición de recaptación de monoaminas.

La mayoría de los estudios clínicos con Nefopam se han basado en el tratamiento del dolor agudo posoperatorio, esto debido a que su manejo se basa en diferentes fármacos que ayudan a modular la percepción del dolor. Cabe recordar que Nefopam no se encuentra dentro de los grupo de analgésicos de tipo opioide o antiinflamatorios (esteroideos o no esteroideos) que se enfocan en la inhibición de vías excitatorias o activación de vías inhibitorias como lo son el acetaminofén, ketamina, clonidina, dexmedetomidina, gabapentina y pregabalina[14], de modo que su efecto sobre la inhibición de la recaptación de monoaminas y bloqueo de canales de calcio y sodio sensibles al voltaje que conducen a una modulación de los receptores post-sinápticos NMDA que se han visto relacionados con fenómenos de hiperalgesia, alodinia, neurodegeneración[15] y sensibilización central (Figura 2).

La tendencia actual de tratar tempranamente el dolor agudo posoperatorio con terapias libres de opioides en relación con el incremento de mal uso y abuso de opioides. Lleva a buscar opción es de manejo no opioide. El aumento de muertes por sobredosis con relación a prescripciones médicas con este tipo de medicamentos se ha casi cuadruplicado en Estados Unidos desde el año 1999 y que ahora no se trata de un fenómeno



**Figura 2.** Representación esquemática del efecto de Nefopam sobre el sistema de recaptación de monoaminas, con injerencia sobre los receptores presinápticos de monoaminas, propiciando un aumento de acción y tiempo sobre la hendidura sináptica propiamente de Serotonina (S), Dopamina (D) y Noradrenalina (N) en sus respectivos receptores. Cabe mencionar que el efecto de Nefopam sobre los distintos receptores es distinto teniendo un mayor efecto sobre los receptores serotoninérgicos, seguido de los Dopaminérgicos y en una menor proporción Noradrenérgicos. (Fuente: Autores.)

aislado sino global[16].

Como muestra de la efectividad de Nefopam para reducir el consumo de opioides en el dolor agudo posoperatorio y la intensidad de dolor en escalas numéricas análogas del dolor (ENA) un estudio clínico se propuso comparar la utilidad analgésica del Nefopam vs el placebo en 83 sujetos, que fueron llevados a mastectomía radical y vaciamiento ganglionar linfático axilares que se asocian con daño nervioso grave relacionado con desarrollo de la neuralgia del nervio intercostobraquial que se considera la causa más común de síndrome doloroso post mastectomía (PMPS). Dicho estudio encontró un efecto estadísticamente significativo ( $p < 0,01$ ) sobre la intensidad del dolor en el grupo de Nefopam dentro de las primeras 24 h posoperatoriamente, sin embargo, los niveles de intensidad del dolor comparados entre los grupos de Nefopam y control a los 10 días ( $p = 0,55$ ) y menor a 3 meses ( $p = 0,31$ ) del posoperatorio no demostraron una diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, el número de pacientes que informaron una disminución de dolor superior a 3 meses se redujo significativamente en el grupo de Nefopam ( $p = 0,04$ ) en comparación con el grupo de control. De modo que los autores concluyeron que el grupo Nefopam fue eficaz para reducir el dolor posoperatorio agudo y crónico[17].

Asimismo, según lo reportado por Kyung y Salahadin en 2014, la utilidad clínica del Nefopam en la prevención del dolor agudo posoperatorio con relación al metaanálisis presentado en su artículos muestran tres hallazgos principales[18] (Tabla 1).

### Ventajas y características terapéuticas del Nefopam

Sin embargo, el Nefopam no está exento de eventos adversos medicamentosos dentro de los cuales se destacan sudoración, náuseas, taquicardia, malestar general y vómito. Asimismo, destacan eventos neuropsiquiátricos como convulsiones, alucinaciones y delirium; aunque estos pueden ser mitigados si su administración es lentamente administrada como una infusión endovenosa en una franja promedio de 20 a 30 min diluido en 100 centímetros cúbicos de solución salina normal. Se aconseja en caso de presentar algún tipo de evento adverso medicamentoso, suspender la infusión. Por último, como advertencia recordar las posibles interacciones medicamentosas con el uso concomitante de antidepresivos tricíclicos e inhibidores de recaptación de serotonina dado el potencial de desarrollo de síndrome serotoninérgico[19].

De modo que Nefopam sobresale como una opción farmacológica real en aquellos pacientes que requieran o deseen una analgesia libre de opioides, bien sea por tratarse de una cirugía gastrointestinal mayor en la que se evite tener un pseudo íleo inducido por opioide, o pacientes que presenten un alto riesgo de abuso o dependencia a los opioides medido por un *Opioid*

*Risk Tool* (ORT) mayor de 7; así como los pacientes que tengan contraindicación de medicamentos tipo anti inflamatorios no esteroideos (AINES) por un alto riesgo cardiovascular o deterioro de la función renal[20].

### Implicaciones

A día de hoy no se cuentan con los estudios necesarios que puedan recomendar el uso de Nefopam como un medicamento de usos sistemático para el dolor neuropático, sin embargo, deja la puerta abierta a los investigadores clínicos para advenir nuevas investigaciones y asimismo ofrecer opciones terapéuticas innovadoras para la modulación del dolor.

### Conclusiones

Nefopam es una molécula prometedora por sus múltiples mecanismo de acción, que es indicado en el dolor agudo posoperatorio como ahorrador de opioides, o como base de la terapia de analgesia libre de opioides, siendo una buena opción terapéutica en paciente con contraindicaciones de AINES y opioides, o en un alto riesgo de adicción por ORT. Y según los resultados en modelos animales se reporta como molécula anti-alodinia y protector de neurodegeneración, basado en su poder de inhibidor de recaptación de monoaminas, y actuar como los Gabapentinoides por su acción en los canales de sodio voltaje sensibles. Nefopam no está exento de reacciones adversas medicamentosas entre las cuales se encuentra taquicardia y sudoración como los más frecuente, esto consideramos relacionado con la recaptación de serotonina. Se hace la advertencia en pacientes con cardiopatías o uso concomitante de antidepresivos/anticonvulsivantes, aunque a diferencia de los opioides y AINES carece de efectos deletéreos sobre la frecuencia respiratoria, función plaquetaria o función renal.

A la fecha no contamos con investigación en su uso como neuromodulador, lo que hace necesarios realizar estudios experimentales aleatorizados en humanos, y estudios clínicos comparativos de no inferioridad para dar una recomendación fuerte de su uso en dolor neuropático, lo que nos ampliará las opciones de manejo de dolor neuropático refractario a manejo convencional.

### Referencias

1. iNova Pharmaceuticals N. Acupan NZ, 2018.
2. Alfonsi P, Adam F, Passard A, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Nefopam, a non-sedative benzoxazocine analgesic, selectively reduces the shivering threshold in unanesthetized subjects. *Anesthesiology*. 2004 Jan;100(1):37–43. <https://doi.org/>

**Tabla 1. Ventajas y características terapéuticas del Nefopam**

- Nefopam logró ser un ahorrador de opioides, disminuyendo su consumo en pacientes con dolor agudo posoperatorio
- Disminuye la intensidad del dolor agudo posoperatorio siendo administrada preoperatoriamente
- Incrementa el riesgo de sudoración y taquicardia durante y luego de su infusión

Adaptación autores de Rediscovery of Nefopam for the Treatment of Neuropathic Pain. *The Korean Journal of Pain* 27, 103–111.[18].

- org/10.1097/0000542-200401000-00010 PMID:14695722
3. Heel RC, Brogden RN, Pakes GE, Speight TM, Avery GS. Nefopam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1980 Apr;19(4):249–67. <https://doi.org/10.2165/00003495-198019040-00001> PMID:6991238
  4. Beloeil H, Albaladejo P, Sion A, Durand M, Martinez V, Lasocki S, et al.; OCTOPUS group. Multicentre, prospective, double-blind, randomised controlled clinical trial comparing different non-opioid analgesic combinations with morphine for postoperative analgesia: the OCTOPUS study. *Br J Anaesth*. 2019 Jun;122(6):e98–106. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.10.058> PMID:30915987
  5. Löscher W, Schmidt D. New Horizons in the development of antiepileptic drugs: innovative strategies. *Epilepsy Res*. 2006 Jun;69(3):183–272. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2006.03.014> PMID:16835945
  6. Ho Kim S, Mo Chung J. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain*. 1992 Sep;50(3):355–63. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(92\)90041-9](https://doi.org/10.1016/0304-3959(92)90041-9) PMID:1333581
  7. Oh SH, Yoon MH, Lim KJ, Yu BS, Jee IG, Jung KT. Nefopam downregulates autophagy and c-Jun N-terminal kinase activity in the regulation of neuropathic pain development following spinal nerve ligation. *BMC Anesthesiol*. 2018 Jul;18(1):97. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0559-8> PMID:30053799
  8. Glaser R, Cohen S, Donnell D, Agranat I. Conformation of nefopam hydrochloride, a novel analgesic. *J Pharm Sci*. 1986 Aug;75(8):772–4. <https://doi.org/10.1002/jps.2600750810> PMID:3772749
  9. Kornhuber J, Parsons CG, Hartmann S, Retz W, Kamolz S, Thome J, et al. Orphenadrine is an uncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist: binding and patch clamp studies. *J Neural Transm (Vienna)*. 1995;102(3):237–46. <https://doi.org/10.1007/BF01281158> PMID:8788072
  10. Tresnak-Rustad NJ, Wood ME. In vitro biochemical effects of nefopam hydrochloride, a new analgesic agent. *Biochem Pharmacol*. 1981 Oct;30(20):2847–50. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(81\)90424-X](https://doi.org/10.1016/0006-2952(81)90424-X) PMID:6119085
  11. Guindon J, Walczak JS, Beaulieu P. Recent advances in the pharmacological management of pain. *Drugs*. 2007;67(15):2121–33. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767150-00002> PMID:17927280
  12. Lee WM. Acetaminophen and the U.S. Acute Liver Failure Study Group: lowering the risks of hepatic failure. *Hepatology*. 2004 Jul;40(1):6–9. <https://doi.org/10.1002/hep.20293> PMID:15239078
  13. Bassett JR, Cairncross KD, Hackett NB, Story M. Studies on the peripheral pharmacology of fenazoxine, a potential antidepressant drug. *Br J Pharmacol*. 1969 Sep;37(1):69–78. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1969.tb09523.x> PMID:5343358
  14. Duran Mendoza EA, Pardo Fonseca MF. Nefopam perioperatorio. *Revista Chilena de Anestesia*. 2023;52(7): <https://doi.org/10.25237/revchilanestv52n7-06>.
  15. Kim KH, Byeon GJ, Kim HY, Baek SH, Shin SW, Koo ST. Mechanical Antiallodynic Effect of Intrathecal Nefopam in a Rat Neuropathic Pain Model. *J Korean Med Sci*. 2015 Aug;30(8):1189–96. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.8.1189> PMID:26240499
  16. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet*. 2019 Apr;393(10180):1537–46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30352-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30352-6) PMID:30983589
  17. Capuco A, Urits I, Orhurhu V, Chun R, Shukla B, Burke M, et al. A Comprehensive Review of the Diagnosis, Treatment, and Management of Postmastectomy Pain Syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2020 Jun;24(8):41. <https://doi.org/10.1007/s11916-020-00876-6> PMID:32529416
  18. Kim KH, Abdi S. Rediscovery of nefopam for the treatment of neuropathic pain. *Korean J Pain*. 2014 Apr;27(2):103–11. <https://doi.org/10.3344/kjp.2014.27.2.103> PMID:24748937
  19. Girard P, Chauvin M, Verleye M. Nefopam analgesia and its role in multimodal analgesia: A review of preclinical and clinical studies. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2016 Jan;43(1):3–12. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12506> PMID:26475417
  20. Hörl WH. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010 Jul;3(7):2291–321. <https://doi.org/10.3390/ph3072291> PMID:27713354