

## NEFOPAM

J. Honorato Pérez\* / R. Cuenca Boy\* / A. Rubio González\* / J.R. Azanza Perea\*

El clorhidrato de nefopam es un nuevo analgésico no narcótico que tiene una estructura heterocíclica no relacionable con ninguno de los analgésicos convencionales. Químicamente es una benzoxazocina que presenta semejanza con algunos derivados difenil-metil como la orfenadrina y la difenilhidramina, con la que comparte algunas propiedades farmacológicas de manera muy reducida. Su fórmula es clorhidrato de 5-metil-1 fenil-3, 4, 5, 6-tetrahidro-1H-2, 5-benzoxazocina.

### Mecanismo de acción y efectos

El mecanismo íntimo de acción, como por otra parte sucede con muchos fármacos de su grupo, no está suficientemente esclarecido.

En estudios experimentales se ha mostrado como inhibidor muy débil de la fijación de naloxona a los homogenizados de cerebro en comparación con los restantes fármacos analgésicos<sup>1</sup>. Es un potente inhibidor de la captación sinaptosómica de dopamina noradrenalina y serotonina. El empleo prolongado de nefopam en pacientes con dolor crónico no produjo ningún efecto sobre las concentraciones de las fracciones I y II de encefalinas en líquido cefalorraquídeo<sup>2</sup>. No se fija a los receptores opiáceos. Es posible que su efecto analgésico se ejerza a diversos niveles sobre la sustancia P o somatostatina<sup>3</sup>.

El fármaco no parece producir depresión marcada del sistema nervioso central, ni relajación muscular<sup>4, 5</sup>. En individuos sanos y a dosis con efecto analgésico, empleado tanto por vía intravenosa como intramuscular, no ha producido fenómenos de depresión respiratoria, mientras que si los presentaban dosis equivalentes de pentazocina y petidina<sup>6</sup>. El nefopam tiene efectos inotrópico y cronotrópico positivos de carácter suave<sup>7</sup>.

La potencia analgésica varía entre los distintos ensayos clínicos que se han realizado. Sunshine<sup>8</sup> encuentra una relación de 10,4 con respecto a la aspirina en tratamientos por vía oral y Houde<sup>9</sup> y Wallenstein<sup>10</sup> una relación entre 0,2 y 0,6 con la morfina cuando se emplea por vía intramuscular. Igualmente se ha encontrado, con 60 mg de nefopam, una eficacia analgésica similar a 120 mg de propoxifeno en el tratamiento de dolores post-operatorios<sup>11</sup>. En pacientes cancerosos, la eficacia analgésica de 60 mg de nefopam ha sido equiparable a la obtenida con 50 mg de pentazocina<sup>12</sup>.

### Farmacocinética

La absorción por vía oral se realiza favorablemente, alcanzando concentraciones de 29 a 67 ng/ml dos horas después de la administración por esta vía de una dosis de 60 mg. Por vía oral el efecto analgésico se manifiesta ya a los treinta minutos de la administración<sup>13</sup>. Hora y media después de la administración por vía i.m. las concentraciones plasmáticas oscilan entre 32 y 49 ng/ml. El efecto analgésico obtenido empleando esta vía de administración, se manifiesta entre los quince y los treinta minutos después de la administración.

La fijación a proteínas plasmáticas es de un 75 %.

La metabolización del nefopam es muy amplia produciendo metabolitos inactivos, encontrándose en orina menos del 5 % de la dosis administrada. La vida media de eliminación es de cuatro horas.

### Reacciones adversas

Hasta el momento, las reacciones adversas que se han encontrado, han sido de poca relevancia, si bien hay que señalar que es necesario una utilización más amplia del fármaco para sentar conclusiones definitivas a este respecto.

\* Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

Se han descrito náuseas y aumento de la sudoración en el 10 % de los pacientes que toman el fármaco por vía oral. Se ha detectado sedación en el 20 % de los pacientes y dolor local cuando se ha empleado la vía parenteral en el 20 % de los pacientes <sup>14</sup>.

La pérdida de sangre a nivel gastrointestinal es similar a la producida por Placebo <sup>15</sup>.

Aunque los estudios que se han realizado hasta la fecha parecen indicar un falta de inducción de fenómenos de tolerancia y dependencia a este fármaco, creemos que todavía es pronto para pronunciarse contundentemente en este sentido.

## Contraindicaciones e interacciones

El nefopam está contraindicado en enfermos con antecedentes epilépticos y se empleará con precaución en pacientes que padezcan glaucoma o retención urinaria debido a sus propiedades anticolinérgicas. Este mismo hecho hace que puedan potenciarse sus efectos cuando se emplea concomitantemente con fármacos anticolinérgicos.

Dados sus efectos a nivel cardíaco, debe evitarse su empleo en enfermos con infarto de miocardio.

La ingestión concomitante de alcohol o la administración de fármacos depresores del sistema nervioso central puede potenciar sus efectos en este sentido.

Los estudios experimentales realizados en ratas con dosis de hasta 80 mg/kg/día no han evidenciado efectos dismórficos ni alteraciones en la viabilidad fetal.

## Indicaciones

Las indicaciones más claras residen en el tratamiento del dolor agudo de intensidad moderada a severa. Igualmente puede ser útil en el tratamiento del dolor crónico, aunque la experiencia en este aspecto es más limitada. Tampoco hay experiencia sobre la administración de nefopam en menores de doce años, por lo que no debe usarse por debajo de este límite de edad.

## Dosificación

Por vía oral, la dosis inicial es de 30 mg cada ocho horas, que pueden aumentarse hasta 90 mg tres veces al día aunque en general por encima de los 180 mg/día, no suelen obtenerse efectos analgésicos adicionales.

Por vía parenteral, la dosis a utilizar es de 20 mg que pueden repetirse cada seis horas. En términos generales, el poder analgésico de 20 mg administrados por vía parenteral equivalen a 60 mg administrados por vía oral.

La insuficiencia renal o hepática puede interferir la eliminación de nefopam, por lo que en este tipo de enfermos podría ser necesario realizar un ajuste de posología.

## Presentación

Las presentaciones comerciales existentes actualmente en España se exponen en la tabla siguiente:

| Laboratorios | N. comercial | Presentación                      | Precio   |
|--------------|--------------|-----------------------------------|----------|
| Abelló       | Alusin       | Comprimidos de 30 mg, envase 20 c | 545 pts. |
|              |              | Ampollas 20 mg, env. 6 a          | 315 pts. |
| Cepa         | Acupan       | C de 30 mg; envase 20 c           | 544 pts. |
|              |              | A de 20 mg; envase 6 a            | 315 pts. |
| Lafarquim    | Dolitrone    | C de 30 mg; envase 20 c           | 548 pts. |
|              |              | A de 20 mg; envase 6 a            | 316 pts. |

## Bibliografía

1. Tresnak-Rustad NJ y Wood MB. *Opiate receptor binding activity and effect on synaptosomal uptake of dopamine, norepinephrine and serotonin of nefopam hydrochloride (Acupan)*. Federation Proceedings 37: 764, 1978.
2. Egil Hesla MD. *Influence of Nefopam Hydrochloride on Enkephalin concentration in the cerebrospinal fluid of patients with chronic pain*. Clin Ther 2: 5-8, 1979.
3. Frey LG y Winter JC. *Comparison of the discriminative stimulus properties of nefopam and morphine*. Psychopharmacol 61: 231-232, 1979.
4. Belleville JP, Dorey F y Belleville JW. *Effects of nefopam on visual tracking*. Clin Pharmacol Ther 26: 457-463, 1979.
5. Gassel MM, Diamantopoulos E, Petropoulos V, Hughes ACR, Fernández Ballesteros ML y Re ON. *Controlled clinical trial of oral and parenteral nefopam hydrochloride. A novel and potent analgesic drug*. J Clin Pharmacol 16: 34-42, 1976.
6. Gasser JC y Bellville JW. *Respiratory effects of nefopam*. Clin Pharmacol Ther 18: 175-197, 1975.
7. Hagemann K, Platte G, Meyer J y Effert S. *Hamodynamische Wirkung von Nefopam*. Deutsch Medizinische Wochenschrift 103: 1.040-1.043, 1978.
8. Sunshine A y Laska E. *Nefopam hydrochloride and morphine sulfate comparison in man. Advances in pain research and therapy*. Raven Press. Nueva York 1976, p. 543.
9. Houde RW, Wallenstein MS, Rogers A y Kaiko RF. *Annual report of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center analgesic studies section: from Problems of Drug Dependence, proceedings of 39th Annual Scientific Meeting*. Committee on Problems of Drug Dependence, 6-9, julio 1977.
10. Wallenstein SL, Kaiko RF, Rogers A y Houde RW. *A clinical assay of nefopam and morphine*. Clin Pharmacol Ther 23: 134, 1978.
11. Trop D, Kenny L y Grad BR. *Comparison of nefopam hydrochloride and propoxyphene hydrochloride in the treatment of postoperative pain*. Canadian Anaesthetist's Society Journal 26: 296, 1979.
12. De Thibault de Boesinghe L, Van Daele MJ y Van Severen G. *Open study of the analgesic effects of nefopam hydrochloride (Acupan) on cancer patients with pain*. Curr Ther Res 20: 59-61, 1976.
13. Cohen A y Hernández CM. *Nefopam hydrochloride: New analgesic agent*. J Int Med Res 4: 138-143, 1976.
14. Mok MS, Lippmann M y Steen SN. *Comparison of intravenous nefopam versus morphine for the relief of postoperative pain*. Clin Pharmacol Ther 25: 237-238, 1979.
15. Baltes BJ. *Gastrointestinal blood loss study with a new analgesic compound: nefopam hydrochloride*. J Clin Pharmacol 17: 120-124, 1977.