



USO PERIOPERATORIO DEL NEFOPAM: REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA

**EDGAR ANDRÉS DURÁN MENDOZA
MANUEL FELIPE PARDO FONSECA**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, 19 DE JULIO 2023



USO PERIOPERATORIO DEL NEFOPAM: REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA

PERIOPERATIVE USE OF NEFOPAM: QUALITATIVE SYSTEMATIC REVIEW

Trabajo de investigación para optar al título de

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

Presentado por

EDGAR ANDRÉS DURÁN MENDOZA

edgar.duran@urosario.edu.co

MANUEL FELIPE PARDO FONSECA

Manuelf.pardo@urosario.edu.co

Tutor metodológico

JAVIER GARCIA CESPEDES

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD CES

FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, 19 DE JULIO 2023

Contenido

1. Formulación del problema	8
1.1. Planteamiento del problema	8
1.2. Justificación	8
1.3. Pregunta de investigación	9
2. Marco teórico	9
2.1. Dolor	9
2.1.1. Generalidades	9
2.1.2. Clasificación	9
2.1.3. Fisiología del dolor	10
2.1.3.1. Transducción	10
2.1.3.2. Transmisión	10
2.1.3.3. Modulación	10
2.1.3.4. Percepción	11
2.2. Dolor perioperatorio	11
2.2.1. Generalidades	11
2.2.2. Manejo	12
2.2.3. Consecuencias	12
2.3. Nefopam	12
2.3.1. Mecanismo de acción	12
2.3.2. Beneficios	13
2.3.3. Efectos adversos	13
3. Hipótesis	13
4. Objetivos	13
4.1. Objetivo principal	13
4.2. Objetivos específicos	13
5. Metodología	13
5.1. Tipo de estudio	13
5.2. Población	13
5.3. Descripción de las variables	14
5.3.1. Diagrama de variables	14
5.3.2. Tabla de variables	14
5.4. Técnicas de recolección de información	17
5.4.1. Fuentes de información	17
5.4.2. Proceso de obtención de información	17
5.4.3. Criterios de inclusión	18
5.4.4. Criterios de exclusión	18
5.5. Control de errores y sesgos	18
5.6. Técnica de procesamiento y análisis de datos	18
5.7. Divulgación de resultados	19
6. Consideraciones éticas	19
7. Resultados	19
7.1. Resultados búsqueda en base de datos	19
7.2. Estudios monoterapia	20

7.2.1. Características generales de los estudios	20
7.2.2. Características demográficas de la población	21
7.2.3. Efectos analgésicos en los grupos de administración	23
7.2.4. Medicación analgésica de rescate	28
7.2.5. Incidencia taquicardia	31
7.2.6. Incidencia de náuseas y vómitos	33
7.2.7. Incidencia de otros efectos adversos	35
7.3. Estudios terapia combinada	38
7.3.1. Características generales de los estudios	38
7.3.2. Características demográficas de la población	39
7.3.3. Efectos analgésicos en los grupos de administración	41
7.3.4. Medicación analgésica de rescate	46
7.3.5. Incidencia taquicardia	49
7.3.6. Incidencia de náuseas y vómitos	50
7.3.7. Incidencia de otros efectos adversos	52
8. Discusión	55
9. Conclusiones	57
10. Referencias bibliográficas	58
11. Anexos	63

Listado de tablas

Tabla 1. Matriz de variables	14
Tabla 2. Términos de búsqueda	17
Tabla 3. Características generales monoterapia	20
Tabla 4. Características demográficas de la población monoterapia	21
Tabla 5. Efectos analgésicos en los grupos de administración monoterapia	23
Tabla 6. Medicación analgésica de rescate monoterapia	28
Tabla 7. Incidencia de taquicardia en los grupos de administración monoterapia	31
Tabla 8. Incidencia de náuseas y vomito en los grupos de administración monoterapia ...	33
Tabla 9. Incidencia otros efectos adversos monoterapia	35
Tabla 10. Características generales terapia combinada	38
Tabla 11. Características demográficas de la población terapia combinada	39
Tabla 12. Efectos analgésicos en los grupos de administración terapia combinada	41
Tabla 13. Medicación analgésica de rescate terapia combinada	46
Tabla 14. Incidencia de taquicardia en los grupos de administración terapia combinada ..	49
Tabla 15. Incidencia de náuseas y vomito en los grupos de administración terapia combinada	50
Tabla 16. Incidencia otros efectos adversos terapia combinada	52

Listado de Gráficos

Gráfico 1. Diagrama de variables	14
Gráfico 2. Resultado de búsqueda de información	19

Listado de anexos

Anexo 1. Clasificación riesgo de sesgos con RoB2.0	63
Anexo 2. Cuantificación de la población estudio monoterapia	66
Anexo 3. Cuantificación de la población estudio terapia combinada	68
Anexo 4. Búsqueda de información	69
Anexo 5. Cronograma de actividades	75

1. Formulación del problema

1.1 Planteamiento del problema

La incidencia y la gravedad de dolor posoperatorio varía según la técnica analgésica empleada. Entre un 40%-75% de los pacientes llevados a un procedimiento quirúrgico experimentan un dolor de moderado a intenso durante el periodo posoperatorio inmediato (1). Una mala modulación del dolor se ve asociada con una menor movilidad postoperatoria, realización de terapias físicas de recuperación, aumento de la estancia hospitalaria y aumento de las tasas de complicaciones, lo que conlleva a un aumento de la morbilidad (dada por tromboembolismo pulmonar (TEP), trombosis venosa profunda (TVP), riesgo de sangrado entre otras) y mortalidad postoperatoria (2–4).

Se han desarrollado múltiples guías para el control del dolor posoperatorio, sin embargo, Enhanced Recovery After Surgery, (ERAS-por sus siglas en inglés) son las más ampliamente usadas y las cuales se han desarrollado en múltiples campos quirúrgicos (cirugía colorrectal, cirugía gástrica, cirugía hepatobiliar, cirugía ortopédica y pediátrica) enfocadas a una recuperación temprana teniendo en cuenta el adecuado manejo del dolor postoperatorio como un pilar principal de ellas.

Para el control del dolor en estos casos, se ha utilizado de manera rutinaria la escala analgésica de la OMS iniciando con analgésicos leves hasta opioides fuertes, sin embargo, estos últimos conllevan a un sin número de efectos adverso que impactan de manera negativa la calidad de vida del paciente (4). Adicionalmente, a pesar de estas técnicas ya estandarizadas menos del 50% de los pacientes tienen un adecuado control del dolor postoperatorio (5). Es por esto por lo que se han buscado tanto nuevas herramientas para el control del dolor posoperatorio que abarcaban tanto métodos intervencionistas (bloques de plexos) hasta otros medicamentos no opioides.

1.2 Justificación

El dolor es uno de los síntomas más comunes después de ser llevados a un procedimiento quirúrgico. A pesar del desarrollo de nuevos fármacos y modalidades para tratar el dolor, alrededor de un 40-75% de los pacientes presentan dolor moderado a severo lo cual puede aumentar las complicaciones posoperatorias y a su vez la mortalidad.

Por esta razón, en las últimas décadas se ha buscado el desarrollo e investigación acerca de terapias farmacológicas y no farmacológicas para el control del dolor, dentro de las cuales se encuentra el Nefopam el cual es un compuesto antinociceptivo de acción central no opioide que se ha utilizado ampliamente como analgésico posoperatorio. Este actúa inhibiendo la recaptación de las monoaminas y bloquea los canales de calcio y sodio sensibles al voltaje lo que conduce a una disminución de la activación de los receptores postsinápticos modulando los receptores glutamatérgico-postsinápticos N-metil-D-aspartato (NMDA), que están involucrados en el desarrollo de la hiperalgesia aguda posoperatoria y las secuelas dolorosas a largo plazo. (1,4)

La importancia y por lo tanto el impacto que justifica la realización de una revisión sistémica enfocada en la eficacia del Nefopam como medicamento para el control de dolor radica en encontrar una alternativa para el adecuado control del dolor posoperatorio disminuyendo los efectos adversos de otros medicamentos y ayudando a encontrar terapias multimodales para el manejo del dolor.

1.3 Pregunta de investigación

PICO	Conceptos
Población	Pacientes mayores de 18 años, ASA I, II y III, sometidas a procedimiento quirúrgicos.
Intervención	Nefopam
Comparación	Otros analgésicos o placebo
Resultado	<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia de analgesia postoperatoria • Uso de medicamentos de rescate analgésicos postoperatorios • Efectos adversos

¿Es el Nefopam una terapia efectiva y segura para el manejo del dolor postoperatorio?

2. Marco Teórico

2.1 Dolor

2.1.1 Generalidades

El dolor en su definición dada por la asociación internacional para el estudio del dolor, en su última revisión se describe como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada a una lesión tisular real o potencial (6). Este dolor puede ser originado por diferentes causas, como lesiones tisulares, inflamación, entre otras, y a su vez es percibido de manera diferente en cada persona por las variaciones psicológicas de los individuos, como es descrito en su definición por las frases “experiencia emocional” y “similar a la asociada” (7).

2.1.2 Clasificación

A pesar de las implicaciones de la parte personal de la percepción del dolor, se ha tratado de clasificar los diferentes tipos de dolor desde una perspectiva neurobiológica, consiguiendo 3 diferentes clasificaciones (8).

El primer dolor se describe como un mecanismo protector fisiológico de alerta temprana, el cual tiene como función detectar y limitar el contacto con el estímulo doloroso, como objetos afilados, calor o frío; dada su relación con estímulos dolorosos a este tipo de dolor se le denomina dolor nociceptivo. (8).

El segundo tipo de dolor también es un tipo de dolor adaptativo y protector, el cual se presenta para aumentar la sensibilidad después de ya producido un daño, esto con el fin de ayudar al

proceso curativo y disminuyendo el riesgo de nuevos daños, este se origina por la activación del sistema inmune, por lo que es llamado dolor inflamatorio (8).

El tercer tipo de dolor se denomina dolor patológico, el cual es secundario a una respuesta maladaptativa secundaria a un funcionamiento anormal del sistema nervioso, este a su vez se divide en dolor neuropático, el cual es secundario a un daño del sistema nervioso; y dolor disfuncional el cual se presenta cuando no hay daño o inflamación como en la fibromialgia, síndrome de intestino irritable, cefalea tensional, entre otras condiciones (8).

2.1.3 Fisiología del dolor

El dolor presenta cuatro procesos principales la transducción, transmisión, modulación y percepción, los cuales se involucran en la vía sensorial del dolor, la cual está compuesta por una vía de 3 neuronas (9). La primera neurona se encarga de la transducción del estímulo doloroso en el tejido y la transmisión al asta dorsal de la medula espinal, en este punto ocurre la modulación; la segunda neurona se encarga de recibir la información de la primera neurona y proyectarla a centros superiores del cerebro; en este punto la tercera neurona integra las señales y las proyecta a áreas corticales y subcorticales en donde el dolor es percibido (9).

2.1.3.1 Transducción

La transducción ocurre gracias a los nociceptores los cuales transducen un estímulo nocivo térmico, mecánico o químico en potenciales de acción, estos nociceptores son las terminales distales de las neuronas tipo Delta y C, los cuales sus cuerpos neuronales se encuentran en el ganglio de la raíz dorsal (9).

2.1.3.2 Transmisión

Las fibras tipo Delta se relacionan con el primer dolor el cual se describe como agudo y punzante, las fibras tipo C se relacionan con el segundo dolor sordo y visceral, las fibras tipo Abeta, en caso de sensibilización periférica también ayudan a la transmisión del dolor; estas neuronas de primer orden liberan neurotransmisores como glutamato, aspartato, sustancia P, neurocinina A y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (9).

Estas neuronas de primer orden generan conexión a nivel de las láminas de la asta dorsal de la medula espinal, las fibras tipo Delta en las láminas I, II y V, las fibras tipo C en la lámina II y las fibras tipo Abeta en la lámina III, IV y V; en donde hacen conexión con las segundas neuronas (9).

2.1.3.3 Modulación

Cuando se presenta el dolor, este a su vez presenta alteraciones neuronales las cuales se denominan como la plasticidad neuronal, que genera modificaciones en el sistema de ganancia de dolor, esta plasticidad tiene dos formas, la modulación que hace referencia a cambios reversibles en la excitabilidad neuronal a través de la fosforilación de los receptores o canales iónicos; y la modificación que hace referencia a cambios que persisten en el tiempo como en la expresión de neurotransmisores, canales iónicos o receptores (9).

Cuando el daño tisular es limitado ocurre un dolor adecuado, pero en cambio con el daño tisular extenso pueden ocurrir procesos de sensibilización central y periférica. La sensibilización periférica hace referencia al aumento de la sensibilidad de los receptores debido a un trauma o inflamación extensa, esto secundario a la liberación de mediadores químicos sensibilizantes como lo son las citoquinas (IL-1, IL-6 y TNF-alfa), histamina, serotonina, bradicininas, prostaglandinas y leucotrienos producidos por la Ciclooxygenasa-2 (COX-2) (9).

La sensibilización central hace referencia a un aumento de la respuesta de las neuronas centrales al estímulo doloroso, esto en consecuencia a que la sensibilidad a nivel central es un equilibrio entre estímulos del exterior y las influencias excitatorias e inhibitorias centrales (9). Esto hace referencia a la teoría de la compuerta en la cual la activación de fibras tipo Abeta puede generar la liberación de mediadores inhibitorios como ácido gamma-aminobutírico (GABA) y glicina; y al modelo del control inhibitorio del dolor difuso en la cual un dolor puede reducir otro dolor (9).

Estos dos modelos usan mediadores inhibitorios de señales excitatorias como GABA, opioides, serotonina y norepinefrina, y mediadores que facilitan la transmisión excitatoria como ATP, sustancia P y prostanoïdes (9). Adicionalmente, neurotransmisores que facilitan la transmisión inhibitoria como serotonina, norepinefrina y acetilcolina (9).

2.1.3.4 Percepción

Después de la transducción, transmisión y modulación efectiva de la señal dolorosa, esta se proyecta a centros cerebrales altos en la cual una percepción consciente y subjetiva toma lugar (9). Esta información es llevada desde la medula espinal a estos centros a través de las vías espinales ascendentes dadas por el tracto espinotalámico, tracto espinoreticular, tracto espinomesencefálico y tracto espinohipotalámico (9).

Adicionalmente, se presenta unas vías moduladoras descendentes inhibitorias que modulan la nocicepción, originadas principalmente en la sustancia gris periacueductal como vías serotoninérgicas y noradrenérgicas (9).

2.2 Dolor perioperatorio

2.2.1 Generalidades

El dolor postoperatorio es una respuesta normal a la intervención quirúrgica, que ocurre de manera secundaria a la inflamación, a la lesión directa del tejido o al daño de las fibras nerviosas, por lo que se clasifica dentro de las tres categorías: nociceptivo, inflamatorio y patológico neuropático (10).

El dolor nociceptivo está directamente relacionado con el trauma tisular que se presenta en el momento de la cirugía, adicionalmente, este trauma genera liberación de mediadores inflamatorios con citoquinas y prostaglandinas que producen el tipo de dolor inflamatorio que puede persistir en el tiempo; y por último el dolor patológico neuropático, secundario principalmente a cirugías mayores dado el alto daño tisular que genera lesión nerviosa (10).

2.2.2 Manejo

Actualmente el manejo del dolor postoperatorio se centra en diferentes fármacos que ayudan a modular o inhibir la percepción del dolor, estos fármacos se pueden clasificar en dos grandes grupos como fármacos opioides y no opioides, los segundos actúan a diferentes niveles como es el bloqueo de la transmisión neuronal por medio de anestésicos locales, disminución de la respuesta inflamatoria como lo son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y medicamentos 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 (5,10).

2.2.3 Consecuencias

El dolor postoperatorio se presenta casi en un 80% de los pacientes que son sometidos a un procedimiento quirúrgico, y de estos cerca del 75% presentan un dolor moderado, severo o extremo (5). Esto sugiere que menos de la mitad de los pacientes que son sometidos a procedimientos quirúrgicos presentan un adecuado control del dolor (5).

El dolor postoperatorio mal controlado puede generar diferentes complicaciones tales como baja satisfacción del paciente, aumento de morbilidad, recuperación retardada, egreso retardado, aumento del riesgo de infección de herida, complicaciones cardiorrespiratorias (5,10). Además, puede persistir en el tiempo, generando el dolor postquirúrgico crónico impactando la calidad de vida y actividades diarias del paciente (5).

2.3 Nefopam

2.3.1 Mecanismo de acción

El Nefopam es un analgésico no opioide, no AINE, derivado de la benzoxazocina con efecto de acción central desarrollado inicialmente en los años 70 como antidepresivo, aunque hoy en día se encuentra como parte de manejo multimodal del dolor (11,12). El mecanismo de acción es la inhibición de la recaptación de serotonina, norepinefrina y dopamina, aunque también tiene efectos de modulación de la transmisión glutamatérgica por medio de la inhibición de receptores NMDA (11).

Otros mecanismos de acción descritos son la inhibición de canales de sodio y calcio en el área sináptica del asta dorsal de la medula espinal, la disminución de la liberación de glutamato por inhibición de los canales de sodio y calcio voltaje dependientes, inhibición del flujo de calcio y reducción de la expresión del receptor de neurokinina-1 lo que inhibe la señalización por medio de la sustancia P y neurokinina-1 (13,14).

Estos mecanismos se han confirmado experimentalmente mediante la prueba de unión del nefopam al transportador del receptor de serotonina 2A (SERT 2A), SERT 2B, SERT 2C, y otros transportadores de serotonina, adicionalmente su unión a transportador de dopamina y transportador de norepinefrina (15).

2.3.2 Beneficios

El Nefopam en su uso perioperatorio tiene beneficios como generar efectos antinociceptivos y antihiperálgicos debido a su influencia en los sistemas de monoaminas y serotoninérgicos (16). Adicionalmente presenta efectos en reducción del escalofrío, ahorrador de opioide, disminución de la agitación al despertar, disminución de náuseas y vómitos postoperatorios (17–20).

2.3.3 Efectos adversos

Aunque el Nefopam pueda presentar muchos beneficios, al ser un medicamento no está exento de efectos adversos, dentro de los que pueden presentar de manera común se mencionan diaforesis, náuseas, vómitos y taquicardia (21). Y efectos menos frecuentes como alucinaciones, confusión, urticaria, convulsiones y choque anafiláctico (21).

3. Hipótesis

El uso de Nefopam en el manejo analgésico postoperatorio disminuye los puntajes de dolor referidos por el paciente.

4. Objetivos

4.1 Objetivo principal

Evaluar la efectividad y seguridad del Nefopam para el control del dolor posoperatorio.

4.2 Objetivos específicos

- Caracterizar socio demográficamente a los pacientes en quien se empleó el Nefopam como analgésico para control del dolor posoperatorio.
- Comparar la efectividad del Nefopam en comparación con otros medicamentos y/o placebo en el control del dolor posoperatorio.
- Comparar la incidencia de efectos adversos del Nefopam con otros medicamentos empleados para el control del dolor posoperatorio.
- Determinar la frecuencia de uso de medicamentos de rescate para el control del dolor posoperatorio con el uso del Nefopam en comparación con otros medicamentos.

5. Metodología

5.1 Tipo de estudio

Se realiza una revisión sistemática de la literatura hasta el 13 de marzo del 2023.

5.2 Población

Para este estudio se consideraron las personas mayores de 18 años, ASA I, II y III, sometidas a procedimiento quirúrgicos. Se incluyeron todos los estudios que compararan el uso de Nefopam como analgésico único o en estrategia multimodal.

Se excluyeron pacientes con procedimientos quirúrgicos de urgencia o emergencia, con clasificación ASA III y IV, sometidos a cirugía cardíaca o cirugía obstétrica.

5.3 Descripción de las variables

5.3.1 Diagrama de variables

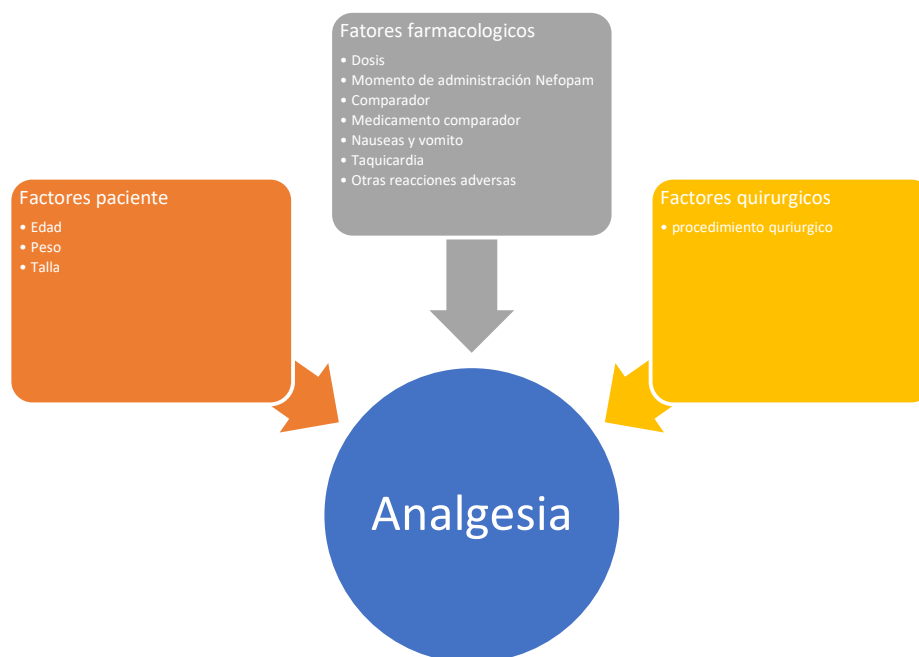


Gráfico 1. Diagrama de variables

5.3.2 Tabla de variables

Tabla 1. Matriz de variables

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL ES DECIR INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Duración de la existencia de un individuo medida en unidades de tiempo	Edad en último cumpleaños.	Continua, por años
Talla	Estatura o altura de un individuo	Longitud cefalocaudal medida por un tallímetro	Continua, en centímetros
Peso	Masa de un individuo	Masa medida a partir de una báscula	Continua, en kilogramos
Dosis Nefopam	Dosis administrada de Nefopam al	Cantidad de Nefopam administrada	Continuo, en miligramos

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL ES DECIR INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
	paciente con el fin de obtener el efecto analgésico		
Momento administración Nefopam	Momento de la administración de Nefopam en relación con el procedimiento quirúrgico	Momento en el cual es administrado el Nefopam determinado por su relación al procedimiento quirúrgico	Discreto nominal, en preoperatoria, intraoperatoria o postoperatoria
Comparador	Utilización o no otro medicamento con el fin de comparar analgesia	Uso de medicamento o placebo	Discreto nominal, en medicamento o placebo
Medicamento comparador	Medicamento usado para comparar el efecto analgésico.	Nombre del medicamento usado para comparar	Discreto nominal, en nombre genérico de medicamento
Dosis comparador	Dosis administrada de medicamento comparador al paciente con el fin de obtener el efecto analgésico	Cantidad de medicamento comparador administrada	Continuo, en miligramos
Procedimiento quirúrgico	Tipo de procedimiento intervencionista al cual es sometido el paciente	Nombre del procedimiento quirúrgico realizado	Discreto nominal, en nombre de procedimiento quirúrgico
Analgesia	Analgesia postoperatoria conseguida por los medicamentos	Valor analgésico posoperatorio en escala visual análoga EVA	Ordinal, en puntaje EVA
Momento analgesia	Momento en el cual fue evaluada la analgesia postoperatoria	Momento postoperatorio en el cual fue aplicada la EVA	Discreto nominal, en momento postoperatorio

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL ES DECIR INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
Medicación rescate	Medicamento usado para disminuir dolor en caso de dolor mal controlado en el POP	Nombre medicamento usado para disminuir dolor en el POP	Discreto nominal, en nombre de medicamento genérico
Cantidad rescate	Cantidad de medicación usada para disminuir dolor en caso de dolor mal controlado	Cantidad de medicamento de rescate administrada	Continuo, en miligramos
Taquicardia	Aumento superior a los valores basales de frecuencia cardiaca posterior a la administración de Nefopam	Aumento de la frecuencia cardiaca superior al 120% del valor basal o mayor a 20% de la inicial	Continua, en latidos por minuto y porcentaje de presentación
Nausea y vómito	Las náuseas son la sensación desagradable de estar a punto de vomitar, pueden presentarse solas o acompañarse expulsión forzada del contenido gástrico	Número de eventos de nausea o vómitos referidos por el paciente	Continua, números enteros y porcentaje
Otras reacciones adversas	Mención de otras reacciones adversas asociadas a la administración del Nefopam	Descripción de la reacción adversa asociada a la administración del Nefopam	Discreta nominal, en nombre del efecto adverso

5.4 Técnica de recolección de información

5.4.1 Fuentes de información

Se utilizarán las bases de datos electrónicas, PubMed, Embase, LILACS, Scopus y ProQuest One Academic.

5.4.2 Proceso de obtención de información

Para la búsqueda de información se utilizan palabras escogidas según la terminología MESH y términos asociados a los diferentes componentes de la pregunta PICO.

Tabla 2. Términos de búsqueda

PICO	Términos
Población	"Surgical Procedures, Operative"[Mesh] Operative Procedures Operative Procedure Procedure, Operative Procedures, Operative Surgical Procedure, Operative Operative Surgical Procedures Procedure, Operative Surgical Procedures, Operative Surgical Surgical Procedures Procedure, Surgical Procedures, Surgical Surgical Procedure Operative Surgical Procedure Surgery, Ghost Ghost Surgery "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh] "Obstetric Surgical Procedures"[Mesh]
Intervención	"Nefopam"[Mesh] Nefopam Hydrochloride Hydrochloride, Nefopam Fenazoxine Acupan Ajan Silentan Nefopam Nefopam, Silentan
Comparación	"Placebos"[Mesh] Sham Treatment "Analgesics"[Mesh] Anodynes

PICO	Términos
	Analgesic Drugs Drugs, Analgesic Analgesic Analgesic Agents Agents, Analgesic Antinociceptive Agents Agents, Antinociceptive

Posteriormente, se realizará la búsqueda por cada uno de los términos, continuando con la combinación de los términos de cada componente de la pregunta PICO y por último la búsqueda unión los términos de búsqueda de la pregunta PICO.

Los artículos obtenidos del buscador final en cada una de las bases serán obtenidos en listas para ser insertados en la plataforma Rayyan (22) con el fin de eliminar los artículos duplicados y adicionalmente realizar la selección de los mismos.

5.4.3 Criterios de inclusión

Los estudios seleccionados serán los que cumplan los siguientes criterios:

- Ensayos clínicos aleatorizados
- Población mayor de 18 años
- Comparación Nefopam con placebo y/u otro medicamento
- Publicados en inglés o español

5.4.4 Criterios de exclusión

De los estudios seleccionados se excluirán los siguientes:

- Procedimiento quirúrgico cirugía cardiovascular y/o obstétrica
- Estudios realizados en población de embarazadas
- Estudios realizados en animales

5.5 Control de errores y sesgos

Se realizará la búsqueda por dos investigadores, de los cuales cada uno seleccionará los artículos a incluir dentro de la revisión sistemática siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, en caso de haber discordancias en la selección de artículos, un tercer investigador, determinará la inclusión o no del mismo.

Adicionalmente, cada artículo será sometido a una revisión de sesgos individual por medio de la herramienta RoB2.0, en la cual se identificarán los posibles sesgos de cada uno. (23)

5.6 Técnica de procesamiento y análisis de datos

Los artículos seleccionados para ser analizados serán resumidos sus hallazgos más importantes, adicionalmente se mencionará el efecto encontrado en el estudio. Se clasificarán

los hallazgos encontrados de acuerdo con las variables mencionadas previamente, por último, la información será reunida en cada una de las variables.

5.7 Divulgación de resultados

Los resultados obtenidos de esta revisión sistemática serán enviados para su revisión y posterior publicación a una revista indexada de anestesiología.

6. Consideraciones éticas

La presente investigación se desarrollará cumpliendo lo definido en la resolución número 8430 de 1993 del ministerio de salud, y la declaración de Helsinki, en la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. En cuanto a la categorización del riesgo, al ser este una revisión sistemática de la literatura a partir de revisión documental y sin intervención sobre pacientes, se consideró con riesgo bajo de acuerdo con la clasificación planteada en este reglamento. No requerirá consentimientos informados de los sujetos de investigación.

7. Resultados

7.1 Resultados búsqueda en base de datos

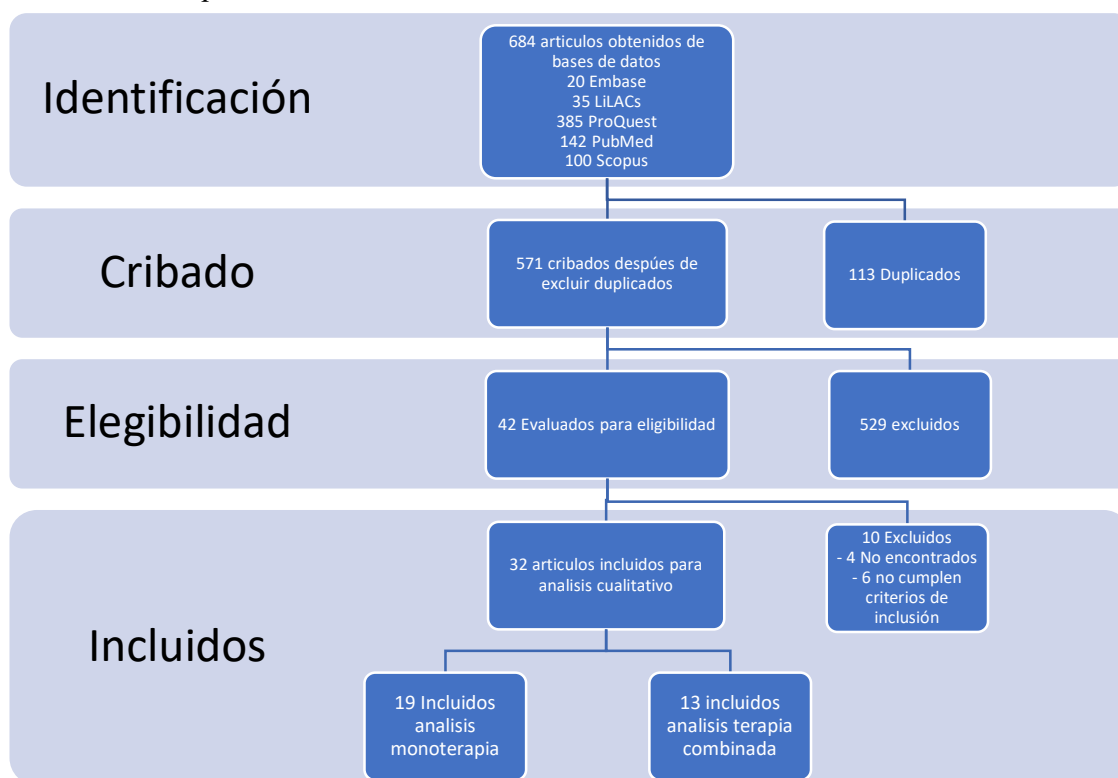


Gráfico 2. Resultado de búsqueda de información

Los 529 estudios excluidos son dados en su mayoría por cumplir los criterios de exclusión, ya que se encuentran estudios realizados en animales, en pacientes

embarazadas o cirugía cardiovascular y/o obstétrica, adicionalmente una gran mayoría de estudios son reportes de caso, o estudios observacionales los cuales no son considerados para la realización de la revisión sistemática.

Posteriormente se excluyeron otros 10 artículos, debido a que 4 de ellos no fueron encontrados el artículo completo en bases de datos y tampoco se obtuvo respuesta de sus autores para conseguir la información, y 6 artículos adicionales ya que al revisar el artículo completo se encontraron diseños metodológicos no concordantes con ensayos clínicos y/o no reporte de los efectos analgésicos ni efectos adversos.

7.2 Estudios monoterapia

7.2.1 Características generales de los estudios

Tabla 3. Características generales monoterapia

Estudio	País	Año	Grupo comparación	Procedimiento quirúrgico	Momento administración
Park et al. (24)	Corea	2016	Nefopam vs placebo	Maxilofacial	30 min antes de cirugía e infusión
Koh et al. (25)	Corea	2019	Nefopam vs placebo	Cirugía ortopédica	Preoperatorio e infusión postoperatoria
Eiamcharoenwit et al. (26)	Tailandia	2020	Nefopam vs placebo	Cirugía columna	Grupo 1: antes de incisión Grupo 2: antes de finalizar cirugía Grupo 3: antes de incisión y antes de finalizar cirugía
Hwang et al. (19)	Corea	2015	Nefopam vs Ketorolac	Cirugía ginecológica	Bolo al cierre de piel + PCA en postoperatorio
Cuvillon et al. (27)	Francia	2017	Nefopam vs Placebo	Colectomía por laparotomía	Infusión por 48 horas
Oh et al. (28)	Corea	2015	Nefopam vs fentanil	Cirugía ginecológica laparoscópica	Bolo al cierre de piel + PCA en postoperatorio
Li et al. (29)	China	2016	Nefopam vs Placebo vs Ketamina	Cirugía abdominal	Bolo
Kim et al. (30)	Corea	2015	Nefopam vs Placebo	Trasplante renal	Infusión
Kim et al. (4)	Corea	2018	Nefopam Vs placebo	Tiroidectomía robótica	Bolo
Lim et al. (1)	Corea	2019	Nefopam preoperatorio Vs Nefopam intraoperatorio	Colectomía	Grupo 1: 1 hora después de la incisión Grupo 2: antes de la incisión
Na et al. (31)	Corea	2018	Nefopam Vs placebo	Gastrectomía laparoscópica	Bolo después de inducción y final cirugía
Yoon et al. (32)	Corea	2016	Nefopam vs Ketorolaco - morfina	Cirugía ginecológica	Infusión + PCA
Yoo et al. (33)	Corea	2015	Nefopam Vs placebo	Mastoidectomía y timpanoplastia	Bolo preoperatorio

Estudio	País	Año	Grupo comparación	Procedimiento quirúrgico	Momento administración
McLintock et al. (34)	Inglaterra	1988	Nefopam vs placebo	Cirugía abdominal superior	Bolo preoperatorio y postoperatorio
Park et al. (35)	Corea	2018	Nefopam vs placebo	Resección transuretral de próstata	Bolo preoperatorio
Raksakietisak et al. (36)	Tailandia	2022	Nefopam vs placebo	Cirugía columna cervical anterior	Infusión al final cirugía
Yoon et al. (37)	Corea	2022	Nefopam vs placebo	Resección pulmonar video asistida	Bolo + infusión postoperatoria
Cheon et al. (38)	Corea	2018	Nefopam Vs placebo	Litolapaxia ureteroscopia	Bolo preoperatorio
Du Manoir et al. (39)	Inglaterra	2003	Nefopam Vs placebo	Cirugía ortopédica	Bolo al final cirugía + esquema horario POP

De los 32 de los ensayos clínicos seleccionados para el análisis, 19 de ellos utilizaron el Nefopam en monoterapia, es decir, sin uso de otro medicamento para manejo del dolor postoperatorio (1,4,19,24–35,38,39). De estos estudios, solo 4 de ellos compararon contra otro medicamento analgésico como lo son ketorolaco, fentanil, ketamina y/o morfina (19,28,29,32), el resto se comparó con placebo. Uno de los estudios se comparó nefopam en diferentes momentos de administración preoperatorio e intraoperatorio (1).

Los procedimientos quirúrgicos a los cuales fueron sometidos los pacientes son variados, siendo uno cirugía maxilofacial, 2 cirugías ortopédicas, 2 cirugías de columna, 2 cirugías ginecológicas, 6 cirugías gastrointestinales, 1 tiroidectomía, 2 cirugías urológicas, 1 cirugía otorrino laríngea y 1 cirugía torácica.

El momento de administración del nefopam se dividió en cuatro grandes grupos, bolo preoperatorio el cual utilizaron 4 estudios, bolo intraoperatorio usado por 5 estudios, infusión postoperatoria usado por 4 estudios y esquema de bolo intraoperatorio más infusión postoperatoria usado por 6 estudios.

7.2.2 Características demográficas de la población

Tabla 4. Características demográficas de la población monoterapia

Estudio	Edad	Peso	Talla
Park et al. (24)	Nefopam: 21.2 Placebo: 21.5	Nefopam: 62.6 Placebo 62.3	Nefopam: 169.7 Placebo: 165.6
Koh et al. (25)	Nefopam: 58.2 Placebo: 57.2	Nefopam: 66.1 Placebo: 63.5	Nefopam: 160 Placebo: 160
Eiamcharoenwit et al. (26)	Nefopam 1: 57.5 Nefopam 2: 55.5 Nefopam 3: 59 Placebo: 67	No reportado	No reportado

Estudio	Edad	Peso	Talla
Hwang et al. (19)	Nefopam: 43.25 Ketorolac: 41.81	Nefopam: 58.4 Ketorolac: 58.36	Nefopam: 159.33 Ketorolac: 158.21
Cuvillon et al. (27)	Nefopam: 64 Placebo: 68	No reportado	No reportado
Oh et al. (28)	Nefopam: 44 Fentanil: 44	Nefopam: 58 Fentanil: 58	Nefopam: 157 Fentanil: 159
Li et al. (29)	Nefopam: 50.4 Placebo: 48.9 Ketamina: 51.3	Nefopam: 72.44 Placebo: 68.34 Ketamina: 71.52	Nefopam: 170.2 Placebo: 166.8 Ketamina: 168.3
Kim et al. (30)	Nefopam: 46 Placebo: 44	Nefopam: 63.0 Placebo: 63.5	Nefopam: 166.4 Placebo: 167.2
Kim et al. (4)	Nefopam: 40 Placebo: 36	Nefopam: 61 Placebo: 64	Nefopam: 163 Placebo: 164
Lim et al. (1)	Nefopam intra: 58,7 Nefopam pre: 57,9	Nefopam intra: 63,9 Nefopam pre: 65,1	Nefopam intra: 162,7 Nefopam pre: 164
Na et al. (31)	Nefopam: 54,1 Placebo: 55,4	Nefopam: 66,3 Placebo: 60,9	Nefopam: 169,1 Placebo: 165,3
Yoon et al. (32)	Ketorolaco: 42,4 Nefopam: 41,6	Ketorolaco: 58,7 Nefopam: 56,5	Ketorolaco: 159,7 Nefopam: 159,8
Yoo et al. (33)	Nefopam: 48 Placebo: 49,2	Nefopam: 59,7 Placebo: 60,2	Nefopam: 161,7 Placebo: 161,5
McLintock et al. (34)	Nefopam: 49 Placebo: 46	Nefopam: 62.5 Placebo: 64.4	Nefopam: 163.3 Placebo: 167.5
Park et al. (35)	Nefopam: 61.8 Placebo: 63.1	Nefopam: 67.5 Placebo: 69.9	Nefopam: 166.1 Placebo: 167.5
Raksakietisak et al. (36)	Nefopam: 57 Placebo: 55	No reportado	No reportado
Yoon et al. (37)	Nefopam: 67 Placebo: 62	Nefopam: 63.9 Placebo: 60.9	Nefopam: 160.4 Placebo: 160.1
Cheon et al. (38)	Nefopam: 53,1 Placebo: 49,8	Nefopam: 67,2 Placebo: 70,5	Nefopam: 161,9 Placebo: 168,2
Du Manoir et al. (39)	Nefopam: 63 Placebo: 62,1	Nefopam: 74,7 Placebo: 75,8	Nefopam: 168 Placebo: 166

La edad promedio de los pacientes en los estudios se encontraba entre 45 – 65 años en 11 de los estudios, por debajo de 45 años en 6 de los estudios y por encima de 65 años en 2 de los estudios. Los pesos promedios y tallas promedio de los pacientes de los estudios se encontraba por encima de 55 kilos y 155 cm en 17 de los 19 estudios, los dos estudios restantes no reportaron estos datos.

7.2.3 Efectos analgésicos en los grupos de administración

Tabla 5. Efectos analgésicos en los grupos de administración monoterapia

Estudio	Definición analgesia	Dosis Nefopam	Analgesia Nefopam	Dosis comparador	Analgesia comparador	Diferencia estadísticamente significativa
Park et al. (24)	Puntaje en Escala Visual Análoga (EVA)	20 mg 30 min antes Infusión 5 mg/h por 24 horas	Inmediato: 4.6 6h: No reportada 24h: No reportada	50 ml SSN	Inmediato : 6 6h: No reportada 24h: No reportada	Inmediato: P= 0.002 6h: diferencia estadísticamente significativa, no reportada 24h: diferencia estadísticamente significativa, no reportada
Koh et al. (25)	Puntaje en Escala Visual Análoga (EVA)	Nefopam 30 mg antes de cirugía y 20 mg en recuperación	Inmediato: 2.02 30 min: 3.28 12h: 2.97 24h: 3.24 48h: 2.72	50 ml SSN	Inmediato : 1.98 30 min: 3.39 12h: 2.69 24h: 3.63 48h: 3.04	Inmediato: p=0.78 30 min: p=0.987 12h: p=0.518 24h: p=0.235 48h: p=0.083
Eiamcharoenwit et al. (26)	Puntaje en escala numérica (NRS)	Grupo 1: Nefopam 30 mg antes cirugía Grupo 2: Nefopam 30 mg antes finalización cirugía Grupo 3: Nefopam 30 mg antes de cirugía y 30 mg antes de finalizar cirugía	Inmediato: Nefopam 1: 4 Nefopam 2: 1 Nefopam 3: 3 4h: Nefopam 1: 5 Nefopam 2: 5 Nefopam 3: 6 8h: Nefopam 1: 5 Nefopam 2: 4 Nefopam 3: 5 12h:	SSN	Inmediato : Placebo: 1 4h: Placebo: 5.5 8h: Placebo: 5 12h: Placebo: 5 16h: Placebo: 5 20h: Placebo: 4 24h: Placebo: 4	Inmediato: p=0.989 4h: p=0.856 8h: p=0.686 12h: p=0.732 16h: p=0.469 20h: p=0.963 24h: p=0.647

Estudio	Definición analgesia	Dosis Nefopam	Analgesia Nefopam	Dosis comparador	Analgesia comparador	Diferencia estadísticamente significativa
			Nefopam 1: 5 Nefopam 2: 5 Nefopam 3: 5 16h: Nefopam 1: 4 Nefopam 2: 4.5 Nefopam 3: 5 20h: Nefopam 1: 3.5 Nefopam 2: 3.5 Nefopam 3: 3 24h: Nefopam 1: 3 Nefopam 2: 3.5 Nefopam 3: 4			
Hwang et al. (19)	Puntaje en escala numérica (NRS)	Nefopam 20 mg	No reportado numéricamente	Ketorolaco 30 mg	No reportado numéricamente	No diferencia estadísticamente significativa, p no reportada
Cuvillon et al. (27)	Puntaje en Escala Visual Análoga (EVA) puntaje 0 - 100	Nefopam infusión a 5 mg/h	Menor de 40	48 ml SSN	Menor de 40	No reportado
Oh et al. (28)	Puntaje en Escala Visual Análoga (EVA) puntaje 0 - 100	Nefopam 0.01 mg/kg e infusión 0.04 mg/kg/h con bolos a	No reportado numéricamente	Fentanil 0.5 mcg/kg e infusión 0.2 mcg/kg/h con bolos a	No reportado numéricamente	No diferencia estadísticamente significativa, p no reportada

Estudio	Definición analgesia	Dosis Nefopam	Analgesia Nefopam	Dosis comparador	Analgesia comparador	Diferencia estadísticamente significativa
		demanda 0.02 mg/kg		demanda 0.1 mcg/kg		
Li et al. (29)	Puntaje en Escala numérica (NRS)	Bolo 3 mg/kg	No reportado numéricamente	Placebo: infusión Ketamina: infusión 3mg/kg/h	No reportado numéricamente	Diferencia entre Nefopam y control p<0.05 Diferencia entre Nefopam y ketamina (menor ketamina) p<0.05
Kim et al. (30)	Puntaje en escala numérica (NRS)	Infusión 3.2 mg/h	Reposo 1h: 3.6 6h: 2.2 12h: 1.7 24h: 1.3 48h: 0.3 Toser 1h: 5.1 6h: 3.9 12h: 3.5 24h: 3.1 48h: 2.4	Infusión 4 ml/h	Reposo 1h: 4.4 6h: 3.3 12h: 2.6 24h: 2.0 48h: 1.2 Toser 1h: 6.2 6h: 5.4 12h: 4.7 24h: 4.6 48h: 3.3	Reposo 1h: p=0.026 6h: p=0.005 12h: p=0.008 24h: no reportado 48h: no reportado Toser 1h: p=0.017 6h: p=0.005 12h: p=0.009 24h: p=0.004 48h: p=0.027
Kim et al. (4)	Puntaje en escala numérica (NRS)	Bolo 0,2 mg /Kg con infusión de 120 Ug/Kg/h	No reportada numéricamente	Solución salina 0,2 mg /Kg con infusión de 120 Ug/Kg/h	No reportada numéricamente	P=<0,05
Lim et al. (1)	Puntaje en escala visual análoga (EVA)	20 mg prequirugico	No reportada numéricamente	20 mg en cirugía	No reportado numéricamente	No diferencia significativa, P no reportada
Na et al. (31)	Puntaje en escala numérica (NRS)	20 mg en 100 ml de ssn después de la inducción anestésica y al final	No reportada numéricamente	100 ml de ssn	No reportado numéricamente	P= 0,029

Estudio	Definición analgesia	Dosis Nefopam	Analgesia Nefopam	Dosis comparador	Analgesia comparador	Diferencia estadísticamente significativa
		de la cirugía				
Yoon et al. (32)	Escala visual análoga (EVA)	Infusión 2 mg/h con bolos 1 mg	Inmediato: 2,9 12 H: 3,3 24 H: 2,5 48H:1,8	Ketolocaco 1.8 mg/h – morfina 0.6 mg/h y bolos ketorolaco 1.8 mg – morfina 0.6 mg	Inmediato : 3,4 12 H: 3,0 24 H: 2.4 48H:1,9	Inmediato: P=1,000 12 H: P=0,612 24H: P=0,492 48H: P=1,00
Yoo et al. (33)	Puntaje n Escala numérica (NRS)	Bolo 40 mg	UCPA: no reportado numéricamente Hospitalización: no reportado numéricamente	Placebo	UCPA: no reportado numéricamente Hospitalización: no reportado numéricamente	P=0,002 P=0,494
McLintock et al. (34)	Puntaje en Escala Visual Análoga (EVA) puntaje 0 - 100	Bolo 20 mg IM preoperatorio y 20 mg IM postoperatorio	6 h: 34 24h: 20	Placebo	6h: 38 24h: 22	P no significativa
Park et al. (35)	Puntaje n Escala numérica (NRS)	Bolo 20 mg	1h: No reportado numéricamente 2h: No reportado numéricamente 6h: No reportado numéricamente 24h: No reportado numéricamente	100 ml SSN	1h: No reportado numéricamente 2h: No reportado numéricamente 6h: No reportado numéricamente 24h: No reportado numéricamente	1h: no diferencia estadísticamente significativa, no reportado numéricamente 2h: p<0.005 6h: p<0.005 24 h: no diferencia estadísticamente significativa, no reportado numéricamente

Estudio	Definición analgesia	Dosis Nefopam	Analgesia Nefopam	Dosis comparador	Analgesia comparador	Diferencia estadísticamente significativa
Raksakietisak et al. (36)	Puntaje en Escala numérica (NRS)	Bolo 20 mg	No reportado numéricamente	20 ml SSN	No reportado numéricamente	P=0.465
Yoon et al. (37)	Puntaje en Escala numérica (NRS)	Bolo 20 mg + infusión 2.4 mg/h por 24 horas	Reposo 24h: 3 48h: 2 Movimiento: 24h: 5 49h: 5	Bolo 100 ml SSN + infusión 2 ml/h SSN por 24 horas	Reposo 24h: 4 48h: 3 Movimiento: 24h: 6 49h: 5	Reposo 24h: p= 0.146 48h: p= 0.234 Movimiento 24h: p=0.04 48h: p= 0.842
Cheon et al. (38)	Puntaje en Escala numérica (NRS)	Nefopam 40 mg	1,8	100 ml SSN	3,6	P=0,006
Du Manoir et al. (39)	Puntaje en Escala visual análoga (EVA) puntaje 0 - 100	Nefopam 20 mg al final cirugía + 20 mg cada 4 horas por 24 horas	Recuperación: No reportado numéricamente 1h: No reportado numéricamente 4h: No reportado numéricamente 8h: No reportado numéricamente 12h: No reportado numéricamente 16h: No reportado numéricamente 20h: No reportado numéricamente	Dextrosa 5% 100 ml	Recuperación: No reportado numéricamente 1h: No reportado numéricamente 4h: No reportado numéricamente 8h: No reportado numéricamente 12h: No reportado numéricamente 16h: No reportado numéricamente 20h: No reportado numéricamente	Recuperación: P=0,002 1h: p< 0.05 4h: no diferencia estadísticamente significativa, p no reportada 8h: no diferencia estadísticamente significativa, p no reportada 12h: no diferencia estadísticamente significativa, p no reportada 16h: no diferencia estadísticamente significativa, p no reportada 20h: no diferencia estadísticamente significativa, p no reportada

Estudio	Definición analgesia	Dosis Nefopam	Analgesia Nefopam	Dosis comparador	Analgesia comparador	Diferencia estadísticamente significativa
			24h: No reportado numéricamente		24h: No reportado numéricamente	

La escala usada en los ensayos clínicos para evaluar el efecto analgésico fue en 4 estudios la escala visual análoga (EVA), en 11 estudios fue la escala numérica (NRS) y en los 4 estudios restantes la escala visual análoga de 0-100 puntos (EVA 0-100).

En 5 de los estudios el Nefopam demostró ser superior al placebo:

- En el estudio de Park et al fue superior con uso de dosis de 20 mg + infusión 5 mg/h por 24 horas (24).
- En el estudio de Kim et al con dosis de 3.2 mg/h en infusión (30).
- En el estudio de Kim et al con dosis de 0.2 mg/kg e infusión 120 mcg/kg/h (4).
- En el estudio de Na et al con dosis de 20 mg intraoperatorio al inicio y final cirugía (31).
- En el estudio de Cheon et al con dosis de 40 mg intraoperatorio en bolo (38).

Cuando el Nefopam fue comparado contra otros analgésicos en 4 estudios, no fue superior en ninguno de ellos al compararse con ketorolaco, fentanil o ketamina. (19,28,29,32).

En los restantes 10 estudios no hubo diferencia significativa al placebo con diferentes esquemas de dosificación los cuales incluyen:

- 30 mg intraoperatorio + 20 mg postoperatorio en bolo
- 30 mg preoperatorio en bolo
- 30 mg preoperatorio en bolo+ 30 mg intraoperatorio en bolo
- Infusión 5 mg/h, 20 mg preoperatorio
- 20 mg preoperatorio y 20 mg postoperatorio
- 20 mg en bolo + infusión 2.4 mg/h

7.2.4 Medicación analgésica de rescate

Tabla 6. Medicación analgésica de rescate monoterapia

Estudio	Definición medicación rescate	Medicamento rescate	Rescate Nefopam	Rescate comparador	Diferencia estadísticamente significativa
Park et al. (24)	Requerimiento de manejo analgésico	No reportado	55%	91%	p=0,01

Estudio	Definición medicación rescate	Medicamento rescate	Rescate Nefopam	Rescate comparador	Diferencia estadísticamente significativa
	adicional en POP				
Koh et al. (25)	Numero de rescates solicitados en 48 horas	Fentanil 25 mcg	3.6	3.1	p= 0.187
Eiamcharoenwit et al. (26)	Consumo de medicamento o rescate en rangos de tiempo	Morfina	<p>Nefopam 1:</p> 0-4h: 5 mg 0-8h: 9mg 0-12h: 12.5 mg 0-16h:15.5 mg 0-20h: 19 mg 0-24h: 20 mg	0-4 h: 3mg 0-8h: 7 mg 0-12h: 11 mg 0-16h: 14 mg 0-20h: 16 mg 0-24h: 18 mg	0-4 h: p=0.623 0-8h: p=0.617 0-12h: p=0.361 0-16h: p=0.297 0-20h: p=0.259 0-24h: p=0.223
			<p>Nefopam 2:</p> 0-4h: 5 mg 0-8h: 9 mg 0-12h: 10 mg 0-16h:15 mg 0-20h: 17 mg 0-24h: 17 mg		
			<p>Nefopam 3:</p> 0-4h: 3 mg 0-8h: 6 mg 0-12h: 9 mg 0-16h: 10 mg 0-20h: 12 mg 0-24h:13 mg		
Hwang et al. (19)	Consumo de PCA en 48 horas	Nefopam: PCA Nefopam 1 mg + oxycodona 1 mg por ml Ketorolaco: PCA ketorolaco 1.5 mg + oxycodona 1 mg por ml	34 ml	30.7 ml	p = 0.457
Cuvillon et al. (27)	Consumo de medicamento o de rescate en 48 horas	Morfina	53 mg	54 mg	p= 0.85
Oh et al. (28)	Solicitud de analgesia de rescate	Ketorolaco 0.5 mg/kg	Inmediato: 9 30 min: 10 24 horas: 3 48 horas: 0	Inmediato: 11 30 min: 14 24 horas: 5 48 horas: 1	Inmediato: p=0.401 30 min: p=0.239 24 horas: P=0.357

Estudio	Definición medicación rescate	Medicamento rescate	Rescate Nefopam	Rescate comparador	Diferencia estadísticamente significativa
			72 horas: 0	72 horas: 0	48 horas:p=0.5 72 horas: No reportado
Li et al. (29)	Consumo de analgesia de rescate en 24 horas	Morfina	26.94 mg	Placebo: 33.4 Ketamina: 25.13	p<0.05 p<0.01
Kim et al. (30)	Consumo de analgesia de rescate en 48 horas	Fentanil	1h: 126 mcg 6h: 333 mcg 12h: 475 mcg 24h: 680 mcg 48h: 1005 mcg	1h: 153 mcg 6h: 371 mcg 12h: 554 mcg 24h: 846 mcg 48h: 1246 mcg	1h: p=0.107 6h: p=0.221 12h: p=0.110 24h: p=0.018 48h: p=0.006
Kim et al. (4)	Requerimiento de manejo adicional POP	No reportado	1,4%	2,3	P=0,001
Lim et al. (1)	Consumo de analgesia de rescate durante las 72 horas pop	Fentanilo	Nefopam pre:1534 Ug	Nefopam intra: 1442 Ug	P= 0,197
Na et al. (31)	Cantidad acumulada de analgesia de rescate a las 6 horas pop	Fentanilo	323,8 Ug	151,6 Ug	P= 0,009
Yoon et al. (32)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
Yoo et al. (33)	Requerimiento de manejo adicional POP	Ketorolaco	19,1 mg	20,5 mg	P=0,005
McLinton et al. (34)	Consumo de analgesia de rescate en primeras 24 horas	Morfina	1h: 4.1 mg 24h: 44.1 mg	1h: 8.5 mg 24 h: 62.5 mg	p<0.01 p<0.05
Park et al. (35)	Requerimiento de analgésico de rescate	Tramadol	8	26	P=0.000

Estudio	Definición medicación rescate	Medicamento rescate	Rescate Nefopam	Rescate comparador	Diferencia estadísticamente significativa
Raksaki etisak et al. (36)	Requerimiento de analgésico de rescate	Morfina	8	12	P=0.13
Yoon et al. (37)	Consumo de analgesia de rescate	Fentanil PCA	24h: no reportado numéricamente 48h: no reportado numéricamente	24h: no reportado numéricamente 48h: no reportado numéricamente	24h: p<0.001 48h: p<0.001
Cheon et al. (38)	Requerimiento de analgésico rescate	Meperidina	2,5 mg	18,3 mg	P=0,006
Du Manoir et al. (39)	Requerimiento de analgésico de rescate	Morfina	21,2 mg	27,3 mg	P=0,02

En el requerimiento de medicación de rescate, en 10 de los 19 artículos el uso de Nefopam disminuyó el consumo de medicación de rescate comparado con el placebo, siendo la morfina el medicamento de rescate más frecuentemente usado, seguido de otros opioides como fentanil, tramadol y meperidina.

En solo un estudio de Yoon et al no fue reportado el uso de medicación de rescate, en los restantes 8 artículos no hubo diferencia estadísticamente significativa en el uso de medicación de rescate entre Nefopam y placebo.

7.2.5 Incidencia taquicardia

Tabla 7. Incidencia de taquicardia en los grupos de administración monoterapia

Estudio	Definición taquicardia	Incidencia taquicardia Nefopam	Incidencia taquicardia comparador	Diferencia estadísticamente significativa
Park et al. (24)	Frecuencia cardiaca mayor de 100 latidos minuto	10	6	No diferencia estadísticamente significativa, p no reportada
Koh et al. (25)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
Eiamcharoenwit et al. (26)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado

Estudio	Definición taquicardia	Incidencia taquicardia Nefopam	Incidencia taquicardia comparador	Diferencia estadísticamente significativa
Hwang et al. (19)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
Cuvillon et al. (27)	Frecuencia cardiaca mayor de 120 latidos minuto	0	0	No reportado
Oh et al. (28)	Frecuencia cardiaca mayor de 120 latidos minuto por más de 30 minutos	Inmediato: 3 30 min: 0 24 horas: 1 48 horas: 0 72 horas: 0	Inmediato: 1 30 min: 0 24 horas: 0 48 horas: 0 72 horas: 0	Inmediato: p=0.308 30 min: - 24 horas: p=0.5 48 horas: - 72 horas: -
Li et al. (29)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
Kim et al. (30)	Frecuencia cardiaca mayor de 120 latidos minuto por más de 30 minutos	0	0	p=1
Kim et al. (4)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
Lim et al. (1)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
Na et al. (31)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
Yoon et al. (32)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
Yoo et al. (33)	Frecuencia cardiaca > 100lpm	0	0	No reportado
McLintock et al. (34)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
Park et al. (35)	No reportado	0	0	No diferencia estadísticamente significativa, p no reportada
Raksakietisak et al. (36)	Frecuencia cardiaca mayor de 100 latidos por minuto	2	2	P=1
Yoon et al. (37)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
Cheon et al. (38)	Frecuencia cardiaca > 100 latidos/ min	3,3% (1)	13,3% (4)	No reportada

Estudio	Definición taquicardia	Incidencia taquicardia Nefopam	Incidencia taquicardia comparador	Diferencia estadísticamente significativa
Du Manoir et al. (39)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado

En solo 7 de los 19 estudios se reportó como evento adverso la taquicardia, la cual se consideraba con frecuencias por encima de 100 latidos por minuto en 4 de los estudios y por encima de 120 latidos por minuto en 3 de ellos. En estos estudios se concluyó que no hubo diferencia en la incidencia de taquicardia en los pacientes tratados con Nefopam comparado con el control.

7.2.6 Incidencia náuseas y vómitos

Tabla 8. Incidencia de náuseas y vomito en los grupos de administración monoterapia

Estudio	Incidencia náuseas y vomito Nefopam	Incidencia náuseas y vomito comparador	Diferencia estadísticamente significativa
Park et al. (24)	Nauseas: 6 Vomito: 0	Nauseas: 4 Vomito: 1	No diferencia estadísticamente significativa, p no reportada
Koh et al. (25)	15	5	p=0.023
Eiamcharoenwit et al. (26)	Nefopam 1: 1 Nefopam 2: 8 Nefopam 3: 9	0	P=0.249
Hwang et al. (19)	Nausea menos 6 horas: 13 Nausea 6 – 24 horas: 10 Nausea más de 24 horas: 4 Vomito: 0	Nausea menos 6 horas: 24 Nausea 6 – 24 horas: 14 Nausea más de 24 horas: 4 Vomito: 2	Nausea menos 6 horas: p=0.04 Nausea 6 – 24 horas: p=0.31 Nausea más de 24 horas: p=1 Vomito p=1
Cuvillon et al. (27)	8	8	No reportado
Oh et al. (28)	Inmediato: no reportado numéricamente 30 min: no reportado numéricamente 24 horas: no reportado numéricamente 48 horas: no reportado numéricamente	Inmediato: no reportado numéricamente 30 min: no reportado numéricamente 24 horas: no reportado numéricamente 48 horas: no reportado numéricamente	Inmediato: no diferencia significativa, p no reportada 30 min: no diferencia significativa, p no reportada 24 horas: p=0.022 48 horas: no diferencia significativa, p no reportada

Estudio	Incidencia náuseas y vomito Nefopam	Incidencia náuseas y vomito comparador	Diferencia estadísticamente significativa
	72 horas: no reportado numéricamente	72 horas: no reportado numéricamente	72 horas: no diferencia significativa, p no reportada
Li et al. (29)	4	Placebo: 6 Ketamina: 1	p<0.01 p<0.05
Kim et al. (30)	5	8	p=0.393
Kim et al. (4)	No reportado	No reportado	No reportado
Lim et al. (1)	No reportado	No reportado	No reportado
Na et al. (31)	5 (17,9%)	8 (25%)	P=0,722
Yoon et al. (32)	Nausea: 23,3 % (7)	Nausea: 40% (12)	P= 0,267
Yoo et al. (33)	Nausea: 5 Vomito: 5	Nausea: 7 Vomito: 7	No reportado
McLintock et al. (34)	Nausea: 7 Vomito 2	Nausea 9 Vomito 4	No diferencia estadísticamente significativa, p no reportada
Park et al. (35)	2	1	P=0.523
Raksakietisak et al. (36)	No reportado	No reportado	No reportado
Yoon et al. (37)	Nausea: 14 Vomito: 3	Nausea:19 Vomito: 8	Nausea: p=0.444 Vomito: p= 0.324
Cheon et al. (38)	3,3% (1)	0	P no significativa No reportada
Du Manoir et al. (39)	No: 60,2% (59) Leve: 27,6% (27) Moderado- severo: 16,3% (16)	No:58,8% (60) Leve:25,5% (26) Moderado- severo: 18,6% (19)	P no significativa, no reportada

En 3 de los estudios no se reportó la incidencia de náuseas y vomito. En un estudio de Koh et al, se reportó mayor incidencia de náuseas y vomito en los pacientes tratados con Nefopam, en otro estudio de Li et al se reportó menor incidencia de náuseas y vomito en los pacientes tratados con Nefopam comparado con placebo, aunque mayor incidencia comparado con Ketamina. Y en los restantes 14 estudios no hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de náuseas y vomito en los pacientes tratados con Nefopam comparado con el control.

7.2.7 Incidencia otros efectos adversos

Tabla 9. Incidencia otros efectos adversos monoterapia

Estudio	Otros efectos adversos Nefopam	Incidencia Nefopam	Incidencia comparador	Diferencia estadísticamente significativa
Park et al. (24)	Sudoración	1	0	No diferencia estadísticamente significativa, p no reportada
Koh et al. (25)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
Eiamcharoenwit et al. (26)	Sedación	Nefopam 1: 3 Nefopam 2: 3 Nefopam 3: 3	0	p=0.503
	Diaforesis	Nefopam 1: 1 Nefopam 2: 2 Nefopam 3: 1	0	p=1
	Arritmia	Nefopam 1: 2 Nefopam 2: 5 Nefopam 3: 0	1	p=0.801
Hwang et al. (19)	Sedación	No reportado	No reportado	No diferencia estadísticamente significativa, p no reportada
	Cefalea	2	3	p =0.67
	Escalofríos	3	4	p= 0.72
	Prurito	1	3	p= 0.36
	Delirium	0	0	p=1
Cuvillon et al. (27)	Diaforesis	5	0	No reportado
	Desaturación	1	0	No reportado
	Confusión	3	3	No reportado
	Cefalea	0	0	No reportado
	Mareo	0	0	No reportado
	Íleo	3	3	p= 0.07
Oh et al. (28)	Somnolencia	5	10	p=0.13
	Boca seca	22	13	p=0.044
		0	0	-

Estudio	Otros efectos adversos Nefopam	Incidencia Nefopam	Incidencia comparador	Diferencia estadísticamente significativa
	Retención urinaria	1	0	P=0.5
	Diaforesis			
Li et al. (29)	Sedación	-	Placebo:1 Ketamina: 3	p>0.05
	Sudoración	1	Placebo:2 Ketamina: -	
	Prurito	-	Placebo:2 Ketamina: -	
	Mareo	-	Placebo: - Ketamina: -	
	Boca seca	2	Placebo: 3 Ketamina: -	
Kim et al. (30)	Somnolencia	2	10	p= 0.027
	Mareo	4	6	p= 0.74
	Cefalea	4	2	p=0.435
	Sudoración	4	2	p=0.435
	Prurito	0	3	p=0.242
	Confusión/ alucinación	2	0	p=0.242
	Disconfort torácico	1	1	p=1
	Desaturación	0	0	p=1
Kim et al. (4)	Temblor	36	35	P=0,454
	Cefalea	1	10	P= 0,005
	Mareo	3	7	P=0,297
Lim et al. (1)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
Na et al. (31)	Escalofrió	0 (0%)	5 (12,5%)	P=0,116
	Mareo	6 (21,4%)	5 (15,6%)	P= 0,806

Estudio	Otros efectos adversos Nefopam	Incidencia Nefopam	Incidencia comparador	Diferencia estadísticamente significativa
Yoon et al. (32)	Hipotensión	0% (0)	0% (0)	P=1,000
	Prurito	0% (0)	3,3% (1)	P= 1,000
Yoo et al. (33)	Cefalea	1	1	No reportado
	Depresión respiratoria	0	0	No reportado
McLintock et al. (34)	Sudoración	4	1	p<0.01
Park et al. (35)	Boca seca	9	11	P=0.709
Raksakietisak et al. (36)	Hipertensión	8	5	P=0.333
	Hipotensión	4	4	P=1
	Bradicardia	4	2	P=0.669
Yoon et al. (37)	Hidrosis	8	3	P= 0.216
	Palpitaciones	5	2	P= 0.999
	Sedación	7	2	P= 0.154
Cheon et al. (38)	Somnolencia	0	0	p no significativa, no reportada
Du Manoir et al. (39)	Somnolencia	40,8% (40)	42,2% (40)	P no significativa, no reportada

En 2 de los estudios no se describió la incidencia de otros efectos adversos, en otro estudio realizado por Oh et al se reportó mayor incidencia de boca seca en los pacientes tratados con Nefopam comparado con el control.

En el estudio de Kim et al, se reportó menor incidencia de somnolencia en los pacientes tratados con Nefopam comparado con el grupo control.

En el estudio de Kim et al, se reportó menor incidencia de cefalea en el grupo tratado con Nefopam comparado con el grupo control.

En el estudio de McIntock et al se reportó mayor incidencia de sudoración en el grupo tratado con Nefopam comparado con el grupo control.

En los restantes estudios, se describieron otros efectos adversos como arritmia, escalofríos, prurito, delirium, desaturación, confusión, mareo, íleo, retención urinaria, disconfort torácico, temblor, hipotensión, hipertensión, bradicardia, palpitaciones; aunque en ninguno

de ellos se demostró diferencia estadísticamente significativa en los pacientes tratados con Nefopam comparado con el grupo control.

7.3 Estudios terapia combinada

7.3.1 Características generales de los estudios

Tabla 10. Características generales terapia combinada

Estudio	País	Año	Grupo comparación	Procedimiento quirúrgico	Momento administración
Lekprasert et al. (11)	Tailandia	2021	Nefopam – parecoxib vs parecoxib - placebo	Cirugía ginecológica	Bolo al final cirugía y cada 6 horas por 24 horas
Oh et al. (40)	Corea	2018	Nefopam – fentanil vs ketorolac - fentanil	Cirugía artroscópica ortopédica	Bolo + PCA en postoperatorio
Jin et al. (41)	Corea	2016	Fentanilo Vs fentanilo + Nefopam	Laparotomía	PCA en postoperatorio
Na et al. (42)	Corea	2016	Nefopam – ketorolac Vs ketorolac	Cirugía de cáncer de mama	Bolo al inicio de cirugía
Lee et al. (43)	Corea	2013	Nefopam Vs. Nefopam+ fentanilo	Colecistectomía por laparoscopia	Bolo al final de cirugía
Lee et al. (44)	Corea	2021	Fentanilo Vs Nefopam Vs Fenataniolo + Nefopam	Cirugía ginecológica laparoscópica	Bolo + PCA e infusión POP
Mimoz et al. (45)	Francia	2001	Nefopam + morfina vs Morfina vs Proparacetamol + morfina	Resección hepática electiva	PCA
Moffat et al. (46)	Inglaterra	1990	Nefopam vs diclofenac vs nefopam + diclofenac	Cirugía abdominal superior	Bolo final cirugía
Pinsornsak et al. (47)	Tailandia	2022	Nefopam + naproxeno + acetaminofen + gabapentin + bloqueo canal aductores + analgesia infiltrativa vs naproxeno + acetaminofen + gabapentin + bloqueo canal aductores + analgesia infiltrativa	Reemplazo total de rodilla primario	Infusión POP

Estudio	País	Año	Grupo comparación	Procedimiento quirúrgico	Momento administración
Yeo et al. (48)	Coreo	2022	Nefopam + hidromorfona + paracetamol vs hidromorfona + paracetamol	Lobectomía pulmonar por toracoscopia video asistida	Bolo inicio y final cirugía
Aveline et al. (49)	Francia	2009	Nefopam - morfina Vs Ketamina - morfina Vs morfina	Reemplazo de rodilla	Bolo inicio cirugía + infusión
Chalermkitpanit et al. (13)	Tailandia	2022	Nefopam - parecoxib Vs Parecoxib	Cirugía de columna mínimamente invasiva	Bolo + infusión POP
Jung et al. (12)	Corea	2021	Nefopam Vs Nefopam+ fentanilo	Colecistectomi laparoscópica	Infusión + PCA POP

De los 32 de los ensayos clínicos seleccionados para el análisis, 13 de ellos utilizaron el Nefopam en terapia combinada, es decir, administrando Nefopam junto a otro medicamento como manejo analgésico del dolor postoperatorio. De estos estudios 11 de ellos administraron Nefopam junto solo a un medicamento analgésico adicional, 5 de ellos con fentanil, 2 con parecoxib, 1 con ketorolaco, 1 con diclofenac y 2 con morfina. Los 2 estudios restantes combinaron con diferentes terapias analgésicas, uno de ellos con hidromorfona y paracetamol, y el otro con naproxeno, acetaminofén, gabapentin, analgesia regional y local.

Los procedimientos quirúrgicos a los cuales fueron sometidos los pacientes son variados, siendo 2 cirugías ginecológicas, 3 cirugías ortopédicas, 5 cirugías abdominales, 1 cirugía de seno, 1 cirugía torácica y 1 cirugía de columna.

El momento de administración del Nefopam se dividió en tres grandes grupos, bolo intraoperatorio usado por 4 estudios, infusión postoperatoria usado por 3 estudios y esquema de bolo intraoperatorio más infusión postoperatoria usado por 6 estudios.

7.3.2 Características demográficas de la población

Tabla 11. Características demográficas de la población terapia combinada

Estudio	Edad	Peso	Talla
Lekprasert et al. (11)	Nefopam: 36 Placebo: 35	Nefopam: 59.8 Placebo: 61.9	Nefopam: 160 Placebo: 160
Oh et al. (40)	Nefopam: 53.3 Ketorolaco: 51.9	Nefopam: 65.3 Ketorolaco: 66.7	Nefopam: 162.6 Ketorolaco: 162.8
Jin et al. (41)	Fentanilo: 55 Nefopam+ fentanilo: 56	Fentanilo: 66 Nefopam+ fentanilo: 62	Fentanilo: 164 Nefopam+ fentanilo: 160
Na et al. (42)	Nefopam: 54,1 ketorolac: 55,4	Nefopam: 66,3 Ketorolac: 60,9	Nefopam: 169,1 Ketorolac: 165,3

Estudio	Edad	Peso	Talla
Lee et al. (43)	Fentanilo: 47,5 Fentanilo+ Nefopam 20 mg: 48,8 Fentanilo+ Nefopam 40 mg: 49,6	Fentanilo: 67,6 Fentanilo+ Nefopam 20 mg: 68 Fentanilo+ Nefopam 40 mg: 65,9	Fentanilo: 163,6 Fentanilo+ Nefopam 20 mg: 163,7 Fentanilo+ Nefopam 40 mg: 160,7
Lee et al. (44)	Fentanilo: 46 Nefopam: 46 Fentanilo + Nefopam: 43	Fentanilo: 57 Nefopam: 56,5 Fentanilo + Nefopam: 59,4	Fentanilo: 159,3 Nefopam: 157,7 Fentanilo + Nefopam: 159,7
Mimoz et al. (45)	Morfina: 57 Morfina + Nefopam: 57 Morfina + proparacetamol: 49	Morfina: 71 Morfina + Nefopam: 72 Morfina + proparacetamol: 65	Morfina: 167 Morfina + Nefopam: 168 Morfina + proparacetamol: 167
Moffat et al. (46)	Nefopam: 46 Diclofenac: 51 Nefopam+diclofenac: 47	Nefopam: 66 Diclofenac: 67 Nefopam+diclofenac: 68	No reportado
Pinsornsak et al. (47)	Nefopam: 67 Otro: 66	Nefopam: 68 Otro: 67	Nefopam: 156 Otro 158
Yeo et al. (48)	Nefopam+hidromorfona + paracetamol: 59.0 Hidromorfona + paracetamol: 59.5	Nefopam+hidromorfona + paracetamol: 64.5 Hidromorfona + paracetamol: 62.7	Nefopam+hidromorfona + paracetamol: 162.8 Hidromorfona + paracetamol: 160.6
Aveline et al. (49)	Nefopam + morfina: 73 Ketamina + morfina 72 Morfina: 70	Nefopam + morfina: 75 Ketamina + morfina: 72 Morfina:74	Nefopam + morfina: 162,2 Ketamina + morfina: 164,9 Morfina:166
Chalermkitpanit et al. (13)	Nefopam + parecoxib: 93,9 Parecoxib:61,5	No reportado	No reportado
Jung et al. (12)	Nefopam: 50,5 Nefopam + fentanilo: 50,4	Nefopam: 69,8 Nefopam + fentanilo:70,7	Nefopam: 164,9 Nefopam + fentanilo:166,5

La edad promedio de los pacientes en los estudios se encontraba entre 45 – 65 años en 9 de los estudios, por debajo de 45 años en 1 de los estudios y por encima de 65 años en 3 de los estudios. Los pesos promedios y tallas promedio de los pacientes de los estudios se encontraba por encima de 55 kilos y 155 cm en 12 de los 13 estudios, el estudio restante no reportó estos datos.

7.3.3 Efectos analgésicos en los grupos de administración

Tabla 12. Efectos analgésicos en los grupos de administración terapia combinada

Estudio	Definición analgesia	Dosis Nefopam	Analgesia Nefopam	Dosis comparador	Analgesia comparador	Diferencia estadísticamente significativa
Lekprasert et al. (11)	Puntaje en escala de calificación numérica verbal (VNRS)	Nefopam 20 mg + parecoxib 40 mg	1h: 4.78 6h: 2.50 12h: 1.47 24h: 1.61	Parecoxib 40 mg	1h: 5.86 6h: 3.31 12h: 2.54 24h: 1.97	1 h: p=0.16 6 h: p=0.14 12 h: p=0.03 24 h: p=0.43
Oh et al. (40)	Puntaje en Escala Visual Análoga (EVA)	Nefopam 20 mg, fentanil 2mcg/kg e infusión 1.2 mg/h y 0.02 mcg/kg/h fentanil con bolo demanda Nefopam 1.2 mg y fentanil 0.02 mcg/kg	No reportado numéricamente	Ketorolaco 2 mg/kg, fentanil 2 mcg/kg e infusión ketorolaco 0.005 mg/kg/h y fentanil 0.02 mcg/kg/h con bolo demanda ketorolaco 0.005 mg/kg y fentanil 0.02 mcg/kg	No reportado numéricamente	p= 0.48
Jin et al. (41)	Puntaje de escala numérica (NRS)	1250 Ug de fentanilo + 120 mg de Nefopam	1 H: No reportado numéricamente 2 H: No reportado numéricamente 6 H: No reportado numéricamente 12 H: No reportado numéricamente 24 H: No reportado	1250ug de fentanilo	1 H: No reportado numéricamente 2 H: No reportado numéricamente 6 H: No reportado numéricamente 12 H: No reportado numéricamente 24 H: No reportado	P=<0,0001 P=<0,0001 P=<0,0001 P=<0,0001 P=<0,0001

Estudio	Definición analgesia	Dosis Nefopam	Analgesia Nefopam	Dosis comparador	Analgesia comparador	Diferencia estadísticamente significativa
			numéricamente		numéricamente	
Na et al. (42)	Puntaje de escala numérica (NRS)	Nefopam 20 mg – ketorolac 30 mg	URPA: 4,5 6 H: 3,0 24H: 3,1	Ketorolac: 30 mg	URPA: 5,7 6 H: 4,5 24 H: 3,8	P=0,005 P=0,001 P=0,01
Lee et al. (43)	Escala análoga visual (EVA)	Nefopam 20 mg + fentanil 50 mcg	10 minutos: no reportado numéricamente 30 minutos: no reportado numéricamente 1 h: no reportado numéricamente 2 h: no reportado numéricamente 6 h: no reportado numéricamente 12 h: no reportado numéricamente	Fentanilo 50Ug	10 minutos: no reportado numéricamente 30 minutos: no reportado numéricamente 1 h: no reportado numéricamente 2 h: no reportado numéricamente 6 h: no reportado numéricamente 12 h: no reportado numéricamente	P=0,005 P=0,005 P=0,005 P=0,005 P=0,005 P=0,005
		Nefopam 40 mg + fentanil 50 mcg	10 minutos: no reportado numéricamente 30 minutos: no reportado numéricamente 1 h: no reportado numéricamente		10 minutos: no reportado numéricamente 30 minutos: no reportado numéricamente 1 h: no reportado numéricamente	P=0,005 P=0,005 P=0,005

Estudio	Definición analgesia	Dosis Nefopam	Analgesia Nefopam	Dosis comparador	Analgesia comparador	Diferencia estadísticamente significativa
			2 h: no reportado numéricamente			P=0,005
			6 h: no reportado numéricamente			P=0,005
			12 h: no reportado numéricamente			P=0,005
						P=0,005
Lee et al. (44)	Puntaje en escala numérica (NRS)	Nefopam bolo 6 mg infusión 2 mg/h bolo PCA 2 mg	URPA: 8 6h: 6 24h: 4 48h: 3	Fetaniolo bolo 30 mcg infusión 10 mcg/h bolo PCA 10 mcg	URPA: 7 6h: 5 24h: 4 48h: 3	P=0,063 P=0,020 P=0,015 P=0,328
				Fetaniolo bolo 15 mcg infusión 5 mcg/h bolo PCA 5 mcg + nefopam bolo 3 mg infusión 1 mg/h bolo PCA 1 mg	URPA: 6 6h: 5 24h: 3 48h: 3	
Mimoz et al. (45)	Puntaje en Escala Visual Análoga (EVA)	Morfina PCA 1 mg + Nefopam 20 mg cada 4 horas	Reposo: 1h: 3 4h: 2 24h: 2 Toser 1h: 5 4h: 5 24h: 4	Morfina PCA 1 mg	Reposo: 1h: 4 4h: 4 24h: 3 Toser 1h: 5 4h: 6 24h: 6	Reposo 1h: P no significativa, no reportada 4h: p<0.05 24h: p<0.05 Toser

Estudio	Definición analgesia	Dosis Nefopam	Analgesia Nefopam	Dosis comparador	Analgesia comparador	Diferencia estadísticamente significativa
				Morfina PCA 1 mg + Proparacetamo 1 2 g cada 6 horas	Reposo: 1h: 5 4h: 3 24h: 3 Toser 1h: 6 4h: 6 24h: 6	1h: P no significativa, no reportada 4h: P no significativa, no reportada 24h: p<0.05
Moffat et al. (46)	Puntaje en Escala Visual Análoga (EVA) - puntaje 0 - 100	Nefopam 20 mg IM	6h: 38 24h: 28	Diclofenac 75 mg IM	6h: 26 24h: 19	P <0.01
Pinsornsak et al. (47)	Puntaje en Escala Visual Análoga (EVA) - puntaje 0 - 100	Nefopam 80 mg + naproxeno 250 mg + acetaminof en 1 g + bloqueo canal aductores 20 cc bupivacain a 0.5% + analgesia infiltrativa 100 mg bupivacain a y morfina 5 mg	Reposo 6h: 20 12h: 23 18h: 24 24h:27 30h: 28 36h:26 42h: 18 48h:16 Movimiento 6h:29 12h:33 18h: 36 24h:43 30h: 41 36h:35 42h: 29 48h:31	naproxeno 250 mg + acetaminofen 1 g + bloqueo canal aductores 20 cc bupivacaina 0.5% + analgesia infiltrativa 100 mg bupivacaina y morfina 5 mg	Reposo 6h:36 12h:33 18h: 27 24h:31 30h: 25 36h:22 42h: 24 48h:17 Movimien to 6h:39 12h:37 18h: 42 24h:46 30h: 37 36h:32 42h: 38 48h:32	Reposo 6h: 0.01 12h: 0.12 18h: 0.45 24h:0.49 30h: 0.53 36h:0.42 42h: 0.25 48h: 0.76 Movimiento 6h: 0.12 12h:0.55 18h: 0.34 24h:0.73 30h: 0.58 36h:0.62 42h: 0.12 48h:0.87
Yeo et al. (48)	Puntaje en escala numérica (NRS)	Nefopam 20 mg + hidromorfo na 0.01 mg/kg +	Recuperación n: 5 6h: 3 12h: 3 24h: 3 72h: 2.5	Hidromorfona 0.01 mg/kg + paracetamol 1 g	Recuperación: 6 6h: 3 12h: 3 24h: 3 72h: 2	Recuperación: 0.355 6h: 0.999 12h: 0.999 24h: 0.999 72h: 0.999

Estudio	Definición analgesia	Dosis Nefopam	Analgesia Nefopam	Dosis comparador	Analgesia comparador	Diferencia estadísticamente significativa
		paracetamol 1 g				
Aveline et al. (49)	Puntaje en Escala visual análoga (EVA) 0 – 100	Nefopam bolo 0.2 mg/kg infusión 120 mcg/kg/h durante cirugía e infusión 60 mch/kg/h por 48 horas + morfina 0.15 mg/kg	No reportado numéricamente	Ketamina bolo 0.2 mg/kg infusión 120 mcg/kg/h durante cirugía e infusión 60 mch/kg/h por 48 horas + morfina 0.15 mg/kg	No reportado numéricamente	P < 0.05 (favor ketamina)
				Morfina bolo 0.15 mg/kg	No reportado numéricamente	P<0.05
Chalermkitpanit et al. (13)	Puntaje en escala numérica (NRS)	Nefopam bolo 20 mg + infusión 3.3 mg/kg/h por 24 horas + Parecoxib 40 mg	Día 1: 2,3 Día 2: 4,0 Día 3: 1,5	Parecoxib 40 mg	Día 1: 2,1 Día 2: 3,7 Día 3: 1,8	No diferencia significativa. P no reportada
Jung et al. (12)	Puntaje en escala numérica (NRS)	Nefopam 4 mg/h + bolo 4 mg	Recuperación: 5,10 8h: 2,31 24h: 1,90	Nefopam 2 mg/h + fentanilo 10 mcg/h + bolo nefopam 2 mg + fentanil 10 mcg	Recuperación: 5,05 8h: 2,41 24h: 2,18	P=0,881 P=0,605 P=0,103

La escala usada en los ensayos clínicos para evaluar el efecto analgésico fue en 3 estudios la escala visual análoga (EVA), en 6 estudios fue la escala numérica (NRS), en 3 estudios la

escala visual análoga de 0-100 puntos (EVA 0-100) y en el estudio restante se utilizó la escala de calificación verbal numérica (VNRS).

En 4 de los estudios el Nefopam demostró ser superior la otra terapia:

- En el estudio de Jin et al fue superior con uso de dosis de 120 mg de Nefopam + 1250 mcg de fentanil comparado con fentanil 1250 mcg (41).
- En el estudio de Na et al con dosis de 20 mg de nefopam + 30 mg de ketorolaco comparado con ketorolaco 30 mg (42).
- En el estudio de Lee et al con dosis de 20 mg nefopam + fentanil 50 mcg comparado con fentanil 50 mcg (43).
- En el estudio de Moffat et al con dosis de 20 mg de Nefopam + 75 mg de diclofenac comparado con 75 mg de diclofenac (46).

En 2 estudios el Nefopam fue superior parcialmente a la otra terapia:

- En el estudio de Aveline et al el Nefopam 0.2 mg/kg e infusión 120 mcg/kg/h + morfina 0.15 mg/kg fue superior a morfina 0.15 mg/kg pero no fue superior a ketamina 0.2 mg/kg e infusión 120 mcg/kg/h con morfina 0.15 mg/kg (49).
- En el estudio de Mimoz el nefopam fue superior en dolor en reposo a las 4 y 24 horas a dosis de Nefopam 20 mg cada 4 horas + PCA morfina 1 mg comparado con morfina PCA 1 mg (45).

En los restantes 7 estudios no hubo diferencia significativa a la terapia control con diferentes esquemas de dosificación los cuales incluyen:

- Nefopam 20 mg + parecoxib 40 mg
- Nefopam 20 mg e infusión 1.2 mg/h + fentanil 2 mcg/kg e infusión 0.02 mcg/kg/h
- Nefopam 6 mg e infusión 2 mg/h
- Nefopam 4 mg e infusión 4 mg/h
- Nefopam 20 mg e infusión 2.2 mg/kg/h + parecoxib 40 mg
- Nefopam 20 mg + hidromorfona 0.01 mg/kg + paracetamol 1 g
- Nefopam 80 mg + naproxeno 250 mg + acetaminofén 1 g + bloqueo canal de aductores + analgesia infiltrativa

7.3.4 Medicación analgésica de rescate

Tabla 13. Medicación analgésica de rescate terapia combinada

Estudio	Definición medicación rescate	Medicamento rescate	Rescate Nefopam	Rescate comparador	Diferencia estadísticamente significativa
Lekprasert et al. (11)	Consumo de medicamento o rescate por PCA en 24 horas	Morfina	19.58 mg	19.49 mg	p= 0.97

Estudio	Definición medicación rescate	Medicamento rescate	Rescate Nefopam	Rescate comparador	Diferencia estadísticamente significativa
Oh et al. (40)	Volumen PCA y bolos solicitados en 24 horas	PCA	Volumen: 32.84 ml Bolos: 3.65	Volumen: 34.44 ml Bolos: 3.24	p= 0.32 p= 0.79
Jin et al. (41)	Requerimiento de rescates de fentanilo	Fentanilo	37.1	44.2	No diferencia estadísticamente significativa
	Consumo PCA	Fentanilo	496.4	767.4	P= 0.001
Na et al. (42)	Cantidad acumulada de fentanilo a las 6 horas pop	Fentanilo	323,8 Ug	151,6 Ug	P= 0,009
Lee et al. (43)	Consumo de ketorolaco adicional	Ketorolaco	Nefopam 20 mg: 10 min: 11 mg 30 min: 8 mg 1 h: 4 mg 2 h: 4 mg 6 h: 4 mg 12 h: 8 mg Nefopam 40 mg 10 min: 9 mg 30 min: 6 mg 1 h: 2 mg 2 h: 3 mg 6 h: 2 mg 12 h: 7 mg	Fentanilo 10 min: 26 mg 30 min: 10 mg 1 h: 5 mg 2 h: 14 mg 6 h: 13 mg 12 h: 9 mg	P=<0,05 P=<0,05 P=<0,05
Lee et al. (44)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
Mimoz et al. (45)	Consumo de PCA analgésico de rescate	Morfina	0-1h: 1 mg 1-4h: 3 mg 4-24h: 18 mg 24h: 21 mg	Morfina: 0-1h: 1 mg 1-4h: 6 mg 4-24h: 35 mg 24h: 43 mg Morfina + proparacetamol 0-1h: 2 mg 1-4h: 5 mg	0-1h: p<0.05 1-4h: p<0.05 4-24h: p<0.05 24h: p<0.05

Estudio	Definición medicación rescate	Medicamento rescate	Rescate Nefopam	Rescate comparador	Diferencia estadísticamente significativa
				4-24h: 26 mg 24h: 35 mg	
Moffat et al. (46)	Consumo de PCA analgésico rescate en 24 horas	Morfina	Nefopam 0-6h: 20 mg 6-12h: 11 mg 12-18h: 10 mg 18-24h: 11 mg 0-24h: 52 mg Nefopam + diclofenac 0-6h: 14 mg 6-12h: 8 mg 12-18h: 8 mg 18-24h: 8 mg 0-24h: 38 mg	Diclofenac: 0-6h: 15 mg 6-12h: 5 mg 12-18h: 5 mg 18-24h: 6 mg 0-24h: 30 mg	P<0.01
Pinsornsak et al. (47)	Tiempo a primera dosis analgésico rescate Consumo de analgésico rescate	morfina	19 h 0-12h: 0.7 mg 12-24h:1.7 mg 24-36h:1.4 mg 36-48h:1.8 mg Total: 5.3 mg	17 h 0-12h: 1.2 mg 12-24h:2.8 mg 24-36h:2.5 mg 36-48h:1.5 mg Total:8.4 mg	P=0.38 0-12h: p=0.21 12-24h: p=0.13 24-36h: p=0.02 36-48h: p=0.59 Total: p=0.03
Yeo et al. (48)	Consumo de medicación de rescate Tiempo a primera dosis de analgesia	Fentanil (medido en equivalentes de morfina)	Recuperación: 7.4 mg 6h: 19.8 mg 12h: 31.5 mg 24h: 63 mg 72h: 130.6 mg 212.5 min	Recuperación: 8.9 mg 6h: 20.3 mg 12h: 31.6 mg 24h: 58.5 mg 72h: 120 mg 259.5 min	Recuperación: p= 0.196 6h: p= 0.356 12h: p= 0.999 24h: p= 0.999 72h: p= 0.618 P= 0.302
Aveline et al. (49)	Requerimiento de medicación de rescate	Morfina	Nefopam + morfina: 39,3 mg	Ketamina + morfina: 39,2 mg	No diferencia estadísticamente significativa, p no reportada

Estudio	Definición medicación rescate	Medicamento rescate	Rescate Nefopam	Rescate comparador	Diferencia estadísticamente significativa
				Placebo + morfina: 56,8 mg	P=0,001
Chalerm kitpanit et al. (13)	Requerimiento de medicación de rescate	Morfina	13,5 mg	15,9 mg	P=0,41
Jung et al. (12)	Requerimiento de medicamento de rescate	Tramadol, nefopam, diclofenaco, meperidina	Recuperación: 1 5,4% (6) 8h: 15,4% (6) 24h: 12,8% (5)	Recuperación: 7,7% (3) 8h: 12,8% (5) 24h: 7,7% (3)	P=0,481 P=0,745 P=0,455

En el requerimiento de medicación de rescate, en 5 de los 13 artículos el uso de Nefopam disminuyó el consumo de medicación de rescate comparado con la terapia control, siendo la morfina el medicamento de rescate más frecuentemente usado, seguido de otros opioides como fentanil, tramadol y meperidina.

En solo un estudio de Aveline et al, el nefopam con morfina fue superior a morfina con placebo, aunque no superior a ketamina con morfina en cuanto a consumo de medicación de rescate. En un solo artículo de Lee et al no fue reportado el consumo de medicación de rescate. En los restantes 6 artículos no hubo diferencia estadísticamente significativa en el uso de medicación de rescate entre Nefopam y la terapia alternativa.

7.3.5 Incidencia taquicardia

Tabla 14. Incidencia de taquicardia en los grupos de administración terapia combinada

Estudio	Definición taquicardia	Incidencia taquicardia Nefopam	Incidencia taquicardia comparador	Diferencia estadísticamente significativa
Lekprasert et al. (11)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
Oh et al. (40)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
Jin et al. (41)	Cambios >20% en comparación a valor basal preoperatorio	3% (8)	2% (6)	No estadísticamente significativa, p no reportada
Na et al. (42)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado

Estudio	Definición taquicardia	Incidencia taquicardia Nefopam	Incidencia taquicardia comparador	Diferencia estadísticamente significativa
Lee et al. (43)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
Lee et al. (44)	No reportado	0% (0)	Fentanilo: 21 (2,2%) Fentanilo+ Nefopam: 0% (0)	P=1
Mimoz et al. (45)	No reportado	5	Morfina: 1 Morfina + proparacetamol: 0	No diferencia, p no reportada
Moffat et al. (46)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
Pinsornsak et al. (47)	No reportado	4	4	P=1
Yeo et al. (48)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
Aveline et al. (49)	No reportado	12,5 % (3)	Ketamina: 4% (1) Placebo: 4,2 (1)	No diferencia estadísticamente significativa, p no reportada
Chalermkitpanit et al. (13)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
Jung et al. (12)	Frecuencia cardiaca > 100 latidos/ min	0	2,6% (1)	P=1.00

En solo 6 de los 13 estudios se reportó como evento adverso la taquicardia, la cual se consideraba con frecuencias por encima de 100 latidos por minuto en 1 de los estudios y por encima del 20% de la frecuencia cardiaca basal en otro de ellos, en los restantes 4 estudios no se dio su definición. En estos estudios se concluyó que no hubo diferencia en la incidencia de taquicardia en los pacientes tratados con Nefopam comparado con el control.

7.3.6 Incidencia náuseas y vómitos

Tabla 15. Incidencia de náuseas y vomito en los grupos de administración terapia combinada

Estudio	Incidencia náuseas y vomito Nefopam	Incidencia náuseas y vomito comparador	Diferencia estadísticamente significativa
Lekprasert et al. (11)	14	12	P= 0.687
Oh et al. (40)	Nausea: 12 Vomito: 3	Nausea: 11 Vomito 3	p= 0.5 p= 1

Estudio	Incidencia náuseas y vomito Nefopam	Incidencia náuseas y vomito comparador	Diferencia estadísticamente significativa
Jin et al. (41)	Nausea: 8% (22) Vomito: 1% (3)	Nausea: 4% (11) Vomito: 0% (0)	No estadísticamente significativa, p no reportada
Na et al. (42)	No reportado	No reportado	No reportado
Lee et al. (43)	Nefopam 20 mg Vomito 10 min: 3,3% (1) Nausea 10 min: 6,7% (2) Vomito 30 min: 0% (0) Nausea 30 min: 0% (0) Vomito 1 h: 0% (0) Nausea 1 h: 6,7% (2) Vomito 2h: 0% (0) Nausea 2h:0% (0) Vomito 6h: 0% (0) Nausea 6h: 0% (0) Vomito 12 h:0% (09) Nausea 12 h: 0% (0) Nefopam 40 mg: Vomito 10 min: 6,7% (2) Nausea 10 min:46,7% (14) Vomito 30 min: 0% (0) Nausea 30 min: 6,7% (2) Vomito 1 h: 0% (0) Nausea 1 h: 3% (10) Vomito 2h: 0% (0) Nausea 2h:3,3% (1) Vomito 6h: 0% (0) Nausea 6h: 6,7% (2) Vomito 12 h:0% (0) Nausea 12 h:3,3% (1)	Vomito 10 min: 6,7% (2) Nausea 10 min: 40% (12) Vomito 30 min: 3,3% (1) Nausea 30 min: 6,7% (2) Vomito 1 h: 0% (0) Nausea 1 h: 3% (10) Vomito 2h: 0% (0) Nausea 2h: 6,7% (2) Vomito 6h: 0% (0) Nausea 6h: 3,3% (1) Vomito 12 h:0% (0) Nausea 12 h: 0% (0)	
Lee et al. (44)	57,8% (26)	Fetanilo: 71% (32) Fentanilo + Nefopam: 75,6% (34)	P=0,17
Mimoz et al. (45)	6	Morfina: 15 Morfina + proparacetamol: 10	P<0.05

Estudio	Incidencia náuseas y vomito Nefopam	Incidencia náuseas y vomito comparador	Diferencia estadísticamente significativa
Moffat et al. (46)	Nefopam Nausea: 13 Vomito: 5 Nefopam + diclofenac Nausea 13 Vomito 5	Diclofenac Nausea 8 Vomito 6	No diferencia significativa entre grupos, p no reportada
Pinsornsak et al. (47)	10	13	P=0.45
Yeo et al. (48)	34	33	P= 0.884
Aveline et al. (49)	29,2% (7)	Ketmaina: 16% (4) Placebo: 37,5% (9)	No diferencia estadísticamente significativa, p no reportada
Chalermkitpanit et al. (13)	No: 81,6% (40) Leve: 12,2% (6) Severo: 6,1% (3)	No: 73,3% (37) Leve: 24,4% (11) Severo: 2,2% (1)	P=0,23
Jung et al. (12)	10,3% (4)	15,4% (6)	P=0,737

En 1 de los estudios no se reportó la incidencia de náuseas y vomito. En un estudio de Mimosz et, se reportó menor incidencia de náuseas y vomito en los pacientes tratados con Nefopam. Y en los restantes 11 estudios no hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de náuseas y vomito en los pacientes tratados con Nefopam comparado con el control.

7.3.7 Incidencia otros efectos adversos

Tabla 16. Incidencia otros efectos adversos terapia combinada

Estudio	Otros efectos adversos Nefopam	Incidencia Nefopam	Incidencia comparador	Diferencia estadísticamente significativa
Lekprasert et al. (11)	Boca seca	6	4	p=0.735
	Diaforesis	3	0	p= 0.239
Oh et al. (40)	Retención urinaria	9	3	p= 0.12
	Mareo	3	0	p= 0.24
	Sudoración	2	0	p=0.49

Estudio	Otros efectos adversos Nefopam	Incidencia Nefopam	Incidencia comparador	Diferencia estadísticamente significativa
	Escalofríos	0	0	p= 1
Jin et al. (41)	Hipertensión	3% (8)	2% (6)	No estadísticamente significativa, p no reportada
	Temblor	1% (3)	0% (0)	
	Boca seca	32% (89)	23% (66)	
Na et al. (42)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
Lee et al. (43)	Escalofríos	Nefopam 20 mg	10 min: 46,7% (14) 30 min: 10% (3) 1 h: 0% (0) 2h: 0% (0) 6h: 0% (0) 12 h :0% (0)	P=<0,05
		Nefopam 40 mg	10 min: 6,7% (10) 30 min: 3,3% (1) 1 h: 0% (0) 2h: 0% (0) 6h: 0% (0) 12 h :0% (0)	
Lee et al. (44)	Mareo	40% (11)	Fentanilo: 55,6% (25) Fentanilo+Nefopam: 44,4% (20)	P=0,01
	Hipotensión	2,2% (1)	Fentanilo: 2,2% (1) Fentanilo+Nefopam: 2,2% (1)	

Estudio	Otros efectos adversos Nefopam	Incidencia Nefopam	Incidencia comparador	Diferencia estadísticamente significativa
Mimoz et al. (45)	Sedación	13	Morfina: 16 Morfina + proparacetamol: 16	P no significativa, no reportada
	Boca seca	9	Morfina: 8 Morfina + proparacetamol: 10	P no significativa, no reportada
	Sudoración	6	Morfina: 0 Morfina + proparacetamol: 1	p < 0.05
	Mareo	1	Morfina: 3 Morfina + proparacetamol: 1	P no significativa, no reportada
Moffat et al. (46)	Retención urinaria	Nefopam 5 Nefopam + diclofenac 5	Diclofenac 7	No diferencia estadísticamente significativa, p no reportada
Pinsornsak et al. (47)	Hipotensión	8	4	P=0.35
	Sudoración	2	2	P=1
	Boca seca	22	22	P=0.82
	Somnolencia	12	8	P=0.45
	Mareo	8	9	P=0.79
	Confusión	0	3	P=0.11
	Convulsión	0	0	-
Yeo et al. (48)	Mareo	19	24	P= 0.47
	Desaturación	8	8	P=0.999
	Sedación	2	1	P=0.617
Aveline et al. (49)	Retención urinaria	Nefopam: 8,3% (2)	Ketamine: 8% (2) Placebo: 12,5 (3)	P no significativa, No reportada

Estudio	Otros efectos adversos Nefopam	Incidencia Nefopam	Incidencia comparador	Diferencia estadísticamente significativa
Chalermkitpanit et al. (13)	Retención urinaria	No: 95,9% (47) Leve: 4,1% (2) Severo: 0	No: 97,8% (44) Leve:0 Severo: 2,2% (1)	P=0,23
Jung et al. (12)	Mareo	0	5,1% (2)	P=0,494

En 1 de los estudios no se describió la incidencia de otros efectos adversos.

En el estudio de Lee et al se reportó menor incidencia de mareo en el grupo tratado con Nefopam en monoterapia comparado con el grupo de Nefopam en terapia combinada.

En el estudio de Lee et al, se reportó menor incidencia en los dos grupos tratados con Nefopam, comparado con el grupo tratado sin Nefopam.

En los restantes estudios, se describieron otros efectos adversos como boca seca, diaforesis, retención urinaria, hipertensión, temblor, hipotensión, sedación, confusión, convulsiones, desaturación; aunque en ninguno de ellos se demostró diferencia estadísticamente significativa en los pacientes tratados con Nefopam comparado con el grupo control.

8. Discusión

El dolor es una de las principales quejas de los pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico, este generado por diversas causas como lo es la inflamación, la lesión directa del tejido o el daño a las fibras nerviosas (10). En consecuencia, esto genera un aumento de las complicaciones como baja satisfacción del paciente, aumento de la morbilidad, recuperación retardada, egreso retardado, aumento de infección de herida quirúrgica, complicaciones cardiorrespiratorias entre otros (5,10).

Por esto actualmente se tienen diferentes estrategias de manejo del dolor, mediante la combinación de varios fármacos y/o técnicas analgésicas, como lo es el uso de fármacos opioides, anestésicos locales, AINEs y fármacos inhibitorios de las vías excitatorias o activadores de las vías inhibitorias como lo son el acetaminofén, ketamina, clonidina, dexmedetomidina, gabapentina o pregabalina (5,10). A pesar de estas técnicas, aún se presenta el dolor postoperatorio en casi un 80% de los pacientes y lo más significativo es que el 75% de ellos presentan dolor moderado o severo (5).

Por esta razón se han buscado diferentes fármacos o técnicas analgésicas que puedan ayudar a disminuir el dolor perioperatorio, uno de los fármacos descritos es el nefopam, un analgésico no opioide no AINE derivado de la benzoxazocina con efectos inhibidores en la recaptación de serotonina, norepinefrina y dopamina, con efectos reguladores de la transmisión glutamatérgica por medio de la inhibición de NMDA, adicionalmente inhibidor

de canal de sodio y calcio en el sata dorsal de la medula espinal, inhibición de canales de sodio y calcio voltaje dependientes que disminuyen liberación de glutamato, inhibición del fujo de calcio, y reducción de la expresión del receptor de neurokinina-1 (11–14).

Este medicamento se ha estudiado para uso como analgésico postoperatorio desde hace varias décadas con estudios a favor y en contra de su uso, adicionalmente una revisión sistemática publicada en el año 2008 por Evans et al, en la cual se concluía que el nefopam podría tener utilidad como analgésico no opioide aunque con limitaciones debido a dosis respuesta y no incluía estudios en analgesia multimodal (50). Por esta razón y ante la nueva información disponible desde ese año hasta la actualidad se hacía pertinente la realización de una nueva actualización acerca del uso de este medicamento.

En esta revisión sistemática se incluyó literatura nueva producida posterior a la última revisión sistemática adicional a la ya conocida, con artículos incluidos hasta el 13 de marzo de 2023. En ese estudio se incluyeron 9 artículos, con 359 pacientes analizados, en el cual se concluyó que comparado con placebo el uso de Nefopam disminuyó el uso de opioides e intensidad del dolor, pero aumento incidencia de taquicardia y sudoración, concluyendo que es útil como fármaco analgésico no opioide en paciente quirúrgicos (50). En otro estudio más reciente, multicéntrico aleatorizado el uso de Nefopam junto a paracetamol y ketoprofeno disminuyó el consumo de opioide comparado con el placebo y Nefopam en monoterapia, adicionalmente con mejores puntajes de dolor comparado con placebo, Nefopam en monoterapia y paracetamol en monoterapia (17).

En esta revisión se incluyeron 32 artículos todos ensayos clínicos aleatorizados, 19 de ellos utilizaron Nefopam en monoterapia incluyendo 1539 pacientes y 13 de ellos lo utilizaron en terapia combinada incluyendo 1074 pacientes.

Cuando el Nefopam fue usado en monoterapia, solo cerca de 25% de los estudios demostró que fue superior al uso de placebo, en el otro 75% no se demostró que fuera superior al placebo o al uso de otros fármacos como ketorolaco, fentanil o ketamina en cuanto a disminución de dolor postoperatorio. En cuanto consumo de medicación de rescate, en cerca del 50% de los artículos si demostró una disminución estadísticamente significativa de medicación de rescate principalmente opioides. En cuanto efectos adversos no hubo diferencia con respecto a los grupos controles en cuanto a taquicardia, náuseas y vomito, sudoración, entre otros en la mayoría de los estudios.

Cuando el Nefopam fue usado en terapia combinada fue mayoritariamente usado junto a un opioides como fentanil, morfina o hidromorfona, en 4 de los estudios usado junto a un AINE y en solo 1 estudio usado junto a otro analgésico no opioide como ketamina. En estos estudios cerca del 30% demostró que el uso de Nefopam disminuyó el dolor postoperatorio, en cambio cerca del 50% no demostró reducción del dolor y el 20% restante fue parcialmente superior contra el uso de solo opioide mas no cuando este opioide se asociaba a la ketamina.

En cuanto a uso de medicación de rescate en Nefopam en terapia combinada, en cerca del 50% de los estudios demostró una disminución de medicación de rescate siendo los opioides los medicamentos de rescate más usados. Y en efectos adversos el uso de Nefopam no

aumento la incidencia de taquicardia, náuseas y vomito, boca seca, sudoración u otros efectos adversos en la mayoría de los estudios.

Es importante recalcar que en solo un estudio realizado por Pinsornsak et al, el Nefopam fue comparado con la terapia analgésica actual convencional con uso de dos fármacos no opioides y analgesia regional demostrando disminución del dolor en las primeras 6 horas postoperatorias y disminución de consumo opioide en el postoperatorio (47).

En cuanto a limitaciones de la presente revisión se debe tener en cuenta que la mayoría de los estudios el Nefopam fue usado en monoterapia o en combinación con un solo fármaco, principalmente opioides, lo cual no es una terapia estandarizada, pues de manera rutinaria se emplean 1 o 2 fármacos no opioides para el manejo del dolor posoperatorio lo que podría conllevar a un aumento en los efectos secundarios reportados a estos sin estar relacionados con el uso del Nefopam de manera directa. De igual manera, vale la pena resaltar, que muchos de los estudios no tenían una dosis estandarizada tanto de la dosis de Nefopam como de los medicamentos de rescate (opioides o no opioides) por lo cual evaluar el verdadero efecto del Nefopam, su reducción de medicamentos rescate y por ende los efectos adversos ligados a estos son limitados. De igual manera, existe una amplia gama de técnicas regionales para la modulación del dolor posoperatorio de las cuales en solo 1 de los estudios se comparó con el uso del Nefopam lo cual deja en evidencia falta de literatura de su empleo en asociación con el Nefopam y sus posibles ventajas para evitar mediación de rescate y uso de opioides.

9. Conclusiones

Cuando se resume esta evidencia obtenida de varios artículos, se observa que el uso de Nefopam más que como reemplazo de los fármacos analgésicos actuales puede ser usado como un fármaco adicional al manejo analgésico actual o alternativo en pacientes con contraindicaciones para uso de otros fármacos, para reducir el consumo de opioides perioperatorios en los pacientes sin aumentar la incidencia de efectos adversos. Aunque faltan más estudios que permitan comparar el Nefopam con terapias actuales analgésicas perioperatorias en combinación con múltiples fármacos analgésico no opioides y analgesia regional y que permitan establecer la dosis analgésica adecuada para su uso.

10. Referencias bibliográficas

1. Lim H, Kang S, Kim B, Ko S. Comparison Between Preoperative and Intraoperative Administration of Nefopam for Acute and Chronic Postoperative Pain in Colon Cancer Patients: A Prospective, Randomized, Double-Blind Study. *World J Surg.* diciembre de 2019;43(12):3191-7.
2. Netter's Atlas of Neuroscience, 3e - PDF Drive [Internet]. [citado 10 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://www.pdfdrive.com/netters-atlas-of-neuroscience-3e-e175301407.html>
3. 9781437737912: Interventional and Neuromodulatory Techniques for Pain Management Series - Package: Expert Consult - Enhanced Online Features and Print ... Techniques in Pain Management) - Deer MD, Timothy R.: 1437737919 - AbeBooks [Internet]. [citado 10 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.abebooks.com/9781437737912/Interventional-Neuromodulatory-Techniques-Pain-Management-1437737919/plp>
4. Kim BG, Moon JY, Choi JY, Park IS, Oh AY, Jeon YT, et al. The Effect of Intraoperative Nefopam Administration on Acute Postoperative Pain and Chronic Discomfort After Robotic or Endoscopic Assisted Thyroidectomy: A Randomized Clinical Trial. *World J Surg.* julio de 2018;42(7):2094-101.
5. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain.* febrero de 2016;17(2):131-57.
6. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 1 de septiembre de 2020;161(9):1976-82.
7. Pérez Fuentes J. Versión actualizada de la definición de dolor de la IASP: un paso adelante o un paso atrás. *Rev Soc Esp Dolor.* agosto de 2020;27(4):232-3.
8. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest.* 1 de noviembre de 2010;120(11):3742-4.
9. Bosmans T, Doom M, Gasthuys F, Simoens P, Van Ham L, Polis I. Perioperative pain: physiology and pathophysiology. *Vlaams Diergeneeskd Tijdschr.* 2009;78(5):302-13.
10. Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP. Postoperative pain control. *Surg Clin North Am.* abril de 2015;95(2):301-18.
11. Lekprasert V, Yapanan L, Ittichaikulthol W, Buachai R, Soisod P, Sophonsritsuk A. Perioperative Intravenous Patient-Controlled Analgesic Efficacy of Morphine with Combined Nefopam and Parecoxib versus Parecoxib in Gynecologic Surgery: A

- Randomized, Double-Blind Study. *Anesthesiol Res Pract.* 12 de febrero de 2021;2021:5461890.
12. Jung KT, So KY, Kim SC, Kim SH. Effect of Nefopam-Based Patient-Controlled Analgesia with and without Fentanyl on Postoperative Pain Intensity in Patients Following Laparoscopic Cholecystectomy: A Prospective, Randomized, Controlled, Double-Blind Non-Inferiority Trial. *Med Kaunas Lith.* 27 de marzo de 2021;57(4):316.
 13. Chalermkitpanit P, Limthongkul W, Yingsakmongkol W, Thepsoparn M, Pannangpetch P, Tangchitcharoen N, et al. Analgesic Effect of Intravenous Nefopam for Postoperative Pain in Minimally Invasive Spine Surgery: A Randomized Prospective Study. *Asian Spine J.* octubre de 2022;16(5):651-7.
 14. Pasutharnchat K, Wichachai W, Buachai R. Analgesic efficacy of nefopam for cancer pain: a randomized controlled study. *F1000Research.* 19 de mayo de 2020;9:378.
 15. Kim KH, Abdi S. Rediscovery of Nefopam for the Treatment of Neuropathic Pain. *Korean J Pain.* 30 de abril de 2014;27(2):103-11.
 16. Oh EJ, Sim WS, Wi WG, Kim J, Kim WJ, Lee JY. Analgesic Efficacy of Nefopam as an Adjuvant in Patient-Controlled Analgesia for Acute Postoperative Pain After Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery. *J Clin Med.* 13 de enero de 2021;10(2):270.
 17. Beloeil H, Albaladejo P, Sion A, Durand M, Martinez V, Lasocki S, et al. 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.* junio de 2019;122(6):e98-106.
 18. Jee YS, You HJ, Sung TY, Cho CK. Effects of nefopam on emergence agitation after general anesthesia for nasal surgery: A prospective, randomized, and controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 1 de noviembre de 2017;96(47):e8843.
 19. Hwang BY, Kwon JY, Lee DW, Kim E, Kim TK, Kim HK. A Randomized Clinical Trial of Nefopam versus Ketorolac Combined With Oxycodone in Patient-Controlled Analgesia after Gynecologic Surgery. *Int J Med Sci.* 30 de julio de 2015;12(8):644-9.
 20. Mohamed HS. Dexmedetomidine versus Nefopam for the management of post-spinal anesthesia shivering: A randomized double-blind controlled study. *Egypt J Anaesth.* 1 de octubre de 2015;31(4):315-20.
 21. Durrieu G, Olivier P, Bagheri H, Montastruc JL, French Network of Pharmacovigilance Centers. Overview of adverse reactions to nefopam: an analysis of the French Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol.* octubre de 2007;21(5):555-8.
 22. Rayyan - AI Powered Tool for Systematic Literature Reviews [Internet]. 2021 [citado 12 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.rayyan.ai/>

23. Risk of bias tools - RoB 2 tool [Internet]. [citado 19 de abril de 2023]. Disponible en: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool>
24. Park HJ, Park JU, Yoo W, Moon YE. Analgesic effects of nefopam in patients undergoing bimaxillary osteotomy: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Cranio-Maxillofac Surg.* febrero de 2016;44(2):210-4.
25. Koh HJ, Joo J, Kim YS, Lee YJ, Yoo W, Lee MS, et al. Analgesic Effect of Low Dose Nefopam Hydrochloride after Arthroscopic Rotator Cuff Repair: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med.* 24 de abril de 2019;8(4):553.
26. Eiamcharoenwit J, Chotisukarat H, Tainil K, Attanath N, Akavipat P. Analgesic efficacy of intravenous nefopam after spine surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *F1000Research.* 2020;9:516.
27. Cuvillon P, Zoric L, Demattei C, Alonso S, Casano F, L'Hermitte J, et al. Opioid-sparing effect of nefopam in combination with paracetamol after major abdominal surgery: a randomized double-blind study. *Minerva Anesthesiol* [Internet]. septiembre de 2017 [citado 10 de marzo de 2023];83(9). Disponible en: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R02Y2017N09A0914>
28. Oh CS, Jung E, Lee SJ, Kim SH. Effect of nefopam- versus fentanyl-based patient-controlled analgesia on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery: a prospective double-blind randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 3 de agosto de 2015;31(8):1599-607.
29. Li M, Li L, Xu YT, Wang X. Intravenous analgesics for pain management in postoperative patients: a comparative study of their efficacy and adverse effects. *Trop J Pharm Res.* 5 de septiembre de 2016;15(8):1799.
30. Kim SY, Huh KH, Roh YH, Oh YJ, Park J, Choi YS. Nefopam as an adjunct to intravenous patient-controlled analgesia after renal transplantation: a randomised trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* septiembre de 2015;59(8):1068-75.
31. Na HS, Oh AY, Ryu JH, Koo BW, Nam SW, Jo J, et al. Intraoperative Nefopam Reduces Acute Postoperative Pain after Laparoscopic Gastrectomy: a Prospective, Randomized Study. *J Gastrointest Surg.* mayo de 2018;22(5):771-7.
32. Yoon JU, Byeon GJ, Cheon JH, Choi YM, Ri HS, Baik SW. Post-operative intravenous patient-controlled analgesic efficacy of morphine with ketorolac versus nefopam after laparoscopic gynecologic surgery: a randomized non-inferiority trial. *Korean J Anesthesiol.* 2016;69(2):161.
33. Yoo JY, Lim BG, Kim H, Kong MH, Lee IO, Kim NS. The analgesic effect of nefopam combined with low dose remifentanyl in patients undergoing middle ear surgery under desflurane anesthesia: a randomized controlled trial. *Korean J Anesthesiol.* 2015;68(1):43.























































34. McLintock TTC, Kenny GNC, Howie JC, McArdle CS, Lawrie S, Aitken H. Assessment of the analgesic efficacy of nefopam hydrochloride after upper abdominal surgery: A study using patient controlled analgesia. *Br J Surg.* 1988;75(8):779-81.
35. Park M, Jee CH, Kwak KH, Park JM, Kim JH. The effect of preoperative nefopam treatment on postoperative catheter-related bladder discomfort in patients undergoing transurethral bladder tumor resection: a randomized double-blind study. *Scand J Urol.* 2 de noviembre de 2018;52(5-6):389-94.
36. Raksakietisak M, Rushatamukayanunt P, Wilaiwan K, Homprasert C, Nitising A, Sawasdiwipachai P, et al. Postoperative analgesia of intraoperative nefopam in patients undergoing anterior cervical spine surgery: A prospective randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 28 de octubre de 2022;101(43):e31296.
37. Yoon S, Lee HB, Na KJ, Park S, Bahk J, Lee HJ. Effect of Continuous Infusion of Intravenous Nefopam on Postoperative Opioid Consumption After Video-assisted Thoracic Surgery: A Double-blind Randomized Controlled Trial. *Pain Physician.* 2022;
38. Cheon YW, Kim SH, Paek JH, Kim JA, Lee YK, Min JH, et al. Effects of nefopam on catheter-related bladder discomfort in patients undergoing ureteroscopic litholapaxy. *Korean J Anesthesiol.* 1 de junio de 2018;71(3):201-6.
39. Du Manoir B, Aubrun F, Langlois M, Le Guern ME, Alquier C, Chauvin M, et al. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery † †Declaration of interest. This work has been sponsored by Biocodex Laboratories, in charge of nefopam (Acupan injectable™) commercialization. *Br J Anaesth.* diciembre de 2003;91(6):836-41.
40. Oh YN, Kim KN, Jeong MA, Kim DW, Kim JY, Ki HS. Effects of nefopam with fentanyl in intravenous patient-controlled analgesia after arthroscopic orthopedic surgery: a prospective double-blind randomized trial. *Turk J Med Sci.* 2018;48:142-9.
41. Jin HS, Kim YC, Yoo Y, Lee C, Cho CW, Kim W joong. Opioid sparing effect and safety of nefopam in patient controlled analgesia after laparotomy: A randomized, double blind study. *J Int Med Res.* agosto de 2016;44(4):844-54.
42. Na HS, Oh AY, Koo BW, Lim DJ, Ryu JH, Han JW. Preventive Analgesic Efficacy of Nefopam in Acute and Chronic Pain After Breast Cancer Surgery: A Prospective, Double-Blind, and Randomized Trial. *Medicine (Baltimore).* mayo de 2016;95(20):e3705.
43. Lee JH, Kim JH, Cheong YK. The Analgesic Effect of Nefopam with Fentanyl at the End of Laparoscopic Cholecystectomy. *Korean J Pain.* 31 de octubre de 2013;26(4):361-7.
44. Lee S, Lee S, Kim H, Oh C, Park S, Kim Y, et al. The Analgesic Efficacy of Nefopam in Patient-Controlled Analgesia after Laparoscopic Gynecologic Surgery: A

- Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Study. *J Clin Med.* 3 de marzo de 2021;10(5):1043.
45. Mimos O, Incagnoli P, Josse C, Gillon MC, Kuhlman L, Mirand A, et al. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection*: Nefopam vs. propacetamol in hepatic resection. *Anaesthesia.* junio de 2001;56(6):520-5.
 46. Moffat AC, Kenny GNC, Prentice JW. Postoperative nefopam and diclofenac Evaluation of their morphine-sparing effect after upper abdominal surgery. *Anaesthesia.* abril de 1990;45(4):302-5.
 47. Pinsornsak P, Sukkarnkosol S, Boontanapibul K. Does Nefopam Provide Analgesic Effect and Reduce Morphine Consumption After Primary Total Knee Arthroplasty? A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Arthroplasty.* mayo de 2022;37(5):845-50.
 48. Yeo H, Choi JW, Lee S, Sim WS, Park SJ, Jeong H, et al. The Lack of Analgesic Efficacy of Nefopam after Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for Lung Cancer: A Randomized, Single-Blinded, Controlled Trial. *J Clin Med.* 18 de agosto de 2022;11(16):4849.
 49. Aveline C, Gautier JF, Vautier P, Cognet F, Hetet HL, Attali JY, et al. Postoperative analgesia and early rehabilitation after total knee replacement: A comparison of continuous low-dose intravenous ketamine versus nefopam. *Eur J Pain.* julio de 2009;13(6):613-9.
 50. Evans MS, Lysakowski C, Tramèr MR. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. *Br J Anaesth.* 1 de noviembre de 2008;101(5):610-7.

11. Anexos

Anexo 1. Clasificación riesgo de sesgos con RoB2.0

	Cluster-randomized trials in the context of the Risk of Bias	Bias arising from the randomization process	Bias arising from the identification or recruitment of participants into clusters	Bias due to deviations from intended intervention	Bias due to missing outcome data	Overall
Park et al.						
Koh et al.						
Eiamcharoenwit et al.						
Hwang et al.						
Cuvillon et al.						
Oh et al.						
Li et al.						
Kim et al.						
Kim et al.						
Lim et al.						
Na et al.						

	Cluster-randomized trials in the context of the Risk of Bias	Bias arising from the randomization process	Bias arising from the identification or recruitment of participants into clusters	Bias due to deviations from intended intervention	Bias due to missing outcome data	Overall
Yoon et al.						
Yoo et al.						
McLintock et al.						
Park et al.						
Raksakietisak et al.						
Yoon et al.						
Cheon et al.						
Du Manoir et al.						
Lekprasert et al.						
Oh et al.						
Jin et al.						
Na et al.						

	Cluster-randomized trials in the context of the Risk of Bias	Bias arising from the randomization process	Bias arising from the identification or recruitment of participants into clusters	Bias due to deviations from intended intervention	Bias due to missing outcome data	Overall
Lee et al.						
Lee et al.						
Mimoz et al.						
Moffat et al.						
Pinsornsak et al.						
Yeo et al.						
Aveline et al.						
Chalermkitpanit et al.						
Jung et al.						

Anexo 2. Cuantificación de la población estudio monoterapia

Ensayo clínico	Consideraciones	Población Nefopam	Población comparador
Park et al. (24)	Inicialmente 71 pacientes, Se analizaron 41 pacientes	(N=20)	(N=21)
Koh et al. (25)	Inicialmente 180, analizados 170	(N=86)	(N=84)
Eiamcharoenwit et al. (26)	Inicialmente 112, analizados 86	(N1= 22) (N2=22) (N3=21)	(N=21)
Hwang et al. (19)	Inicialmente 120, analizados 94	(N=47)	(N=47)
Cuvillon et al. (27)	Inicialmente 78, analizados 69	(N=37)	(N=32)
Oh et al. (28)	Inicialmente 119, analizados 94	(N=47)	(N=47)
Li et al. (29)	Inicialmente 48, analizados 46	(N=15)	(N=15) (N=16)
Kim et al. (30)	Inicialmente 98, analizados 95	(N=47)	(N=48)
Kim et al. (4)	Inicialmente 58, analizados 58	(N=29)	(N=29)
Lim et al. (1)	Inicialmente 150, analizados 112	(N=57)	(N=55)
Na et al. (31)	Inicialmente 78, analizados 60	(N=28)	(N=32)
Yoon et al. (32)	Inicialmente 60, analizados 60	(N=30)	(N=30)
Yoo et al. (33)	Inicialmente 50, analizados 44	(N=22)	(N=22)
McLintock et al. (34)	Inicialmente 53, analizados 49	(N=23)	(N=26)
Park et al. (35)	Inicialmente 70, analizados 68	(N=33)	(N=35)
Raksakietisak et al. (36)	Inicialmente 50, analizados 50	(N=25)	(N=25)
Yoon et al. (37)	Inicialmente 90, analizados 83	(N=41)	(N=42)
Cheon et al. (38)	Inicialmente 64, analizados 60	(N=30)	(N=30)
Du Manoir et al. (39)	Inicialmente 200, analizados 200	(N=98)	(N=102)

Ensayo clínico	Consideraciones	Población Nefopam	Población comparador
Total	1539 pacientes analizados	737 pacientes	801 pacientes

Anexo 3. Cuantificación de la población estudio terapia combinada

Ensayo clínico	Consideraciones	Población Nefopam	Población comparador
Lekprasert et al. (11)	Inicialmente 72, analizados 71	(N=36)	(N=35)
Oh et al. (40)	Inicialmente 113, analizados 92	(N=46)	(N=46)
Jin et al. (41)	Inicialmente 73, analizados 71	(N=35)	(N=36)
Na et al. (42)	Inicialmente 94, analizados 83	(N=41)	(N=42)
Lee et al. (43)	Inicialmente 90, analizados 90	(N=30) (N=30)	(N=30)
Lee et al. (44)	Inicialmente 135, analizados 135	(N=35) (N=35)	(N=35)
Mimoz et al. (45)	Inicialmente 120, analizados 110	(N=36)	(N=38) (N=36)
Moffat et al. (46)	Inicialmente 84, analizados 84	(N=28) (N=28)	(N=28)
Pinsornsak et al. (47)	Inicialmente 84, analizados 77	(N=40)	(N=37)
Yeo et al. (48)	Inicialmente 100, analizados 99	(N=49)	(N=50)
Aveline et al. (49)	Inicialmente 75, analizados 73	(N=24)	(N=24) (N=25)
Chalermkitpanit et al. (13)	Inicialmente 100, analizados 94	(N=49)	(N=45)
Jung et al. (12)	Inicialmente 78, analizados 78	(N=39)	(N=39)
Total	1074 pacientes analizados	581 pacientes	493 pacientes

Anexo 4. Búsqueda de información

Búsqueda de información PubMed

PICO	Términos
Población	<ol style="list-style-type: none"> 1. "Surgical Procedures, Operative"[Mesh] (3'506,131) 2. Operative Procedures (5,508,931) 3. Operative Procedure (3,527,703) 4. Procedure, Operative (3,527,703) 5. Procedures, Operative (3,520,916) 6. Surgical Procedure, Operative (3,519,963) 7. Operative Surgical Procedures (3,514,261) 8. Procedure, Operative Surgical (3,519,963) 9. Procedures, Operative Surgical (3,514,261) 10. Surgical Procedures (3,570,660) 11. Procedure, Surgical (3,571,260) 12. Procedures, Surgical (3,570,660) 13. Surgical Procedure (3,571,260) 14. Operative Surgical Procedure (3,519,963) 15. Surgery, Ghost (3,514,521) 16. Ghost Surgery (3,514,521) 17. "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh] (242,989) 18. "Obstetric Surgical Procedures"[Mesh] (147,415) 19. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 NOT 17 NOT 18 (5,154,812)
Intervención	<ol style="list-style-type: none"> 20. "Nefopam"[Mesh] (305) 21. Nefopam Hydrochloride (444) 22. Hydrochloride, Nefopam (444) 23. Fenazoxine (445) 24. Acupan (447) 25. Ajan (479) 26. Silentan Nefopam (444) 27. Nefopam, Silentan (444) 28. 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 (483)
Comparación	<ol style="list-style-type: none"> 29. "Placebos"[Mesh] (39,423) 30. Sham Treatment (76,766) 31. "Analgesics"[Mesh] (215,576) 32. Anodynes (636,001) 33. Analgesic Drugs (639,854) 34. Drugs, Analgesic (639,854) 35. Analgesic (662,883) 36. Analgesic Agents (639,348) 37. Agents, Analgesic (639,348) 38. Antinociceptive Agents (636,761) 39. Agents, Antinociceptive (636,761)

PICO	Términos
	40. 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 26 OR 37 OR 38 OR 39 (733,485)
	41. 19 AND 28 AND 40 (142)

Búsqueda información Embase

PICO	Términos
Población	<ol style="list-style-type: none"> 1. "Surgical Procedures, Operative"[Mesh] (6'006.278) 2. Operative Procedures (537.491) 3. Operative Procedure (537.421) 4. Procedure, Operative (537.421) 5. Procedures, Operative (537.491) 6. Surgical Procedure, Operative (273,556) 7. Operative Surgical Procedures (6'006.278) 8. Procedure, Operative Surgical (273,556) 9. Procedures, Operative Surgical (273,646) 10. Surgical Procedures (2'232.708) 11. Procedure, Surgical (2'231.617) 12. Procedures, Surgical (2'232.708) 13. Surgical Procedure (3'433.295) 14. Operative Surgical Procedure (6'006,188) 15. Surgery, Ghost (966) 16. Ghost Surgery (966) 17. "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh] (454.603) 18. "Obstetric Surgical Procedures"[Mesh] (207.144) 19. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 NOT 17 NOT 18 (178.528)
Intervención	<ol style="list-style-type: none"> 20. "Nefopam"[Mesh] (485) 21. Nefopam Hydrochloride (373) 22. Hydrochloride, Nefopam (373) 23. Fenazoxine (338) 24. Acupan (340) 25. Ajan (353) 26. Silentan Nefopam (337) 27. Nefopam, Silentan (337) 28. 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 (502)
Comparación	<ol style="list-style-type: none"> 29. "Placebos"[Mesh] (37.921) 30. Sham Treatment (77.814) 31. "Analgesics"[Mesh] (218.729) 32. Anodynes (51.268) 33. Analgesic Drugs (94.148) 34. Drugs, Analgesic (94.148) 35. Analgesic (170.965) 36. Analgesic Agents (80.718)

PICO	Términos
	37. Agents, Analgesic (80.718) 38. Antinociceptive Agents (54.137) 39. Agents, Antinociceptive (54.137) 40. 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 26 OR 37 OR 38 OR 39 (342.101)
	41. 19 AND 28 AND 40 (35)

Búsqueda LILACS

PICO	Términos
Población	1. "Surgical Procedures, Operative"[Mesh] (26.070) 2. Operative Procedures (55.316) 3. Operative Procedure (18.839) 4. Procedure, Operative (18.839) 5. Procedures, Operative (55.316) 6. Surgical Procedure, Operative (15.561) 7. Operative Surgical Procedures (26.070) 8. Procedure, Operative Surgical (15.561) 9. Procedures, Operative Surgical (26.070) 10. Surgical Procedures (44.114) 11. Procedure, Surgical (31.535) 12. Procedures, Surgical (44.114) 13. Surgical Procedure (31.535) 14. Operative Surgical Procedure (15.561) 15. Surgery, Ghost (3.805) 16. Ghost Surgery (3.805) 17. "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh] (2.808) 18. "Obstetric Surgical Procedures"[Mesh] (309) 19. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 NOT 17 NOT 18 (834.968)
Intervención	20. "Nefopam"[Mesh] (1427) 21. Nefopam Hydrochloride (1384) 22. Hydrochloride, Nefopam (98) 23. Fenazoxine (1380) 24. Acupan (1384) 25. Ajan (1481) 26. Silentan Nefopam (1) 27. Nefopam, Silentan (1) 28. 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 (1534)
Comparación	29. "Placebos"[Mesh] (402.109) 30. Sham Treatment (62.662) 31. "Analgesics"[Mesh] (1'194,413) 32. Anodynes (19) 33. Analgesic Drugs (351.272)

PICO	Términos
	34. Drugs, Analgesic (351.272) 35. Analgesic (1'215.958) 36. Analgesic Agents (81.069) 37. Agents, Analgesic (81.069) 38. Antinociceptive Agents (1.473) 39. Agents, Antinociceptive (1.473) 40. 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 26 OR 37 OR 38 OR 39 (232.696)
	41. 19 AND 28 AND 40 (20)

Búsqueda Scopus

PICO	Términos
Población	1. "Surgical Procedures, Operative"[Mesh] (170.298) 2. Operative Procedures (223.911) 3. Operative Procedure (223.911) 4. Procedure, Operative (223.911) 5. Procedures, Operative (223.911) 6. Surgical Procedure, Operative (170.298) 7. Operative Surgical Procedures (170.298) 8. Procedure, Operative Surgical (170.298) 9. Procedures, Operative Surgical (170.298) 10. Surgical Procedures (830.536) 11. Procedure, Surgical (830.536) 12. Procedures, Surgical (830.536) 13. Surgical Procedure (830.536) 14. Operative Surgical Procedure (170.298) 15. Surgery, Ghost (326) 16. Ghost Surgery (326) 17. "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh] (84.647) 18. "Obstetric Surgical Procedures"[Mesh] (5.309) 19. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 NOT 17 NOT 18 (794.682)
Intervención	20. "Nefopam"[Mesh] (1353) 21. Nefopam Hydrochloride (91) 22. Hydrochloride, Nefopam (91) 23. Fenazoxine (3) 24. Acupan (187) 25. Ajan (140) 26. Silentan Nefopam (1) 27. Nefopam, Silentan (1) 28. 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 (1470)
Comparación	29. "Placebos"[Mesh] (434.079) 30. Sham Treatment (43.646)

PICO	Términos
	31. "Analgesics"[Mesh] (252.023) 32. Anodynes (392) 33. Analgesic Drugs (170.408) 34. Drugs, Analgesic (170.408) 35. Analgesic (252.023) 36. Analgesic Agents (177.684) 37. Agents, Analgesic (177.684) 38. Antinociceptive Agents (8.579) 39. Agents, Antinociceptive (8.579) 40. 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 26 OR 37 OR 38 OR 39 (708.326)
	41. 19 AND 28 AND 40 (100)

Búsqueda ProQuest One

PICO	Términos
Población	1. "Surgical Procedures, Operative"[Mesh] (396.684) 2. Operative Procedures (888.710) 3. Operative Procedure (888.710) 4. Procedure, Operative (888.710) 5. Procedures, Operative (888.710) 6. Surgical Procedure, Operative (396.684) 7. Operative Surgical Procedures (396.684) 8. Procedure, Operative Surgical (396.684) 9. Procedures, Operative Surgical (396.684) 10. Surgical Procedures (1'994.994) 11. Procedure, Surgical (1'994.994) 12. Procedures, Surgical (1'994.994) 13. Surgical Procedure (1'994.994) 14. Operative Surgical Procedure (396.684) 15. Surgery, Ghost (89.954) 16. Ghost Surgery (89.954) 17. "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh] (378.111) 18. "Obstetric Surgical Procedures"[Mesh] (44.256) 19. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 NOT 17 NOT 18 (2'190.794)
Intervención	20. "Nefopam"[Mesh] (1255) 21. Nefopam Hydrochloride (324) 22. Hydrochloride, Nefopam (324) 23. Fenazoxine (5) 24. Acupan (416) 25. Ajan (13.505) 26. Silentan Nefopam (0) 27. Nefopam, Silentan (0) 28. 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 (15.123)

PICO	Términos
Comparación	29. "Placebos"[Mesh] (59.135) 30. Sham Treatment (319.811) 31. "Analgesics"[Mesh] (418.335) 32. Anodynes (52.221) 33. Analgesic Drugs (305.797) 34. Drugs, Analgesic (305.797) 35. Analgesic (418.335) 36. Analgesic Agents (168.705) 37. Agents, Analgesic (168.705) 38. Antinociceptive Agents (20.262) 39. Agents, Antinociceptive (20.262) 40. 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 26 OR 37 OR 38 OR 39 (822.145)
	41. 19 AND 28 AND 40 (389)

Anexo 5. Cronograma de actividades

Actividad/Meses	Septiembre- Octubre 2022	Noviembre- Diciembre 2022	Enero 2023	Febrero -Marzo 2023	Abril 2023	Mayo 2023	Junio 2023
Definir tema, planteamiento del problema y pregunta de investigación	x						
Entrega del diseño metodológico al director del trabajo de grado	x						
Recolección Información: búsqueda en la literatura (términos MESH) para realización del marco teórico		x	x				
Entrega del protocolo de investigación al director del trabajo de grado. Entrega de primer avance de resultados de búsqueda sistemática de la literatura. Inicio del trabajo de grado final según especificaciones de la Universidad				x			
Entrega de avances de							

Actividad/Meses	Septiembre- Octubre 2022	Noviembre- Diciembre 2022	Enero 2023	Febrero -Marzo 2023	Abril 2023	Mayo 2023	Junio 2023
trabajo final de grado, correcciones y entrega de las correcciones.							
Desarrollo de la discusión, análisis de resultados y conclusiones.				x			
Finalización del trabajo de grado, entrega para correcciones					x		
Correcciones de trabajo y entrega definitiva para aprobación						x	
Someter trabajo a revisión por revista indexada							x