



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado	Ketorolaco 30mg inyectable
Indicación específica	Tratamiento del dolor post-operatorio
Número de casos anuales:	No especifica

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Ketorolaco
Formulación propuesta para inclusión:	Ketorolaco 30mg inyectable
Verificación de Registro Sanitario:	4 Registros Sanitarios
Alternativas en el PNUME:	Morfina, Petidina y Tramadol

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

Indicación/Condición Clínica: Tratamiento del dolor post operatorio

IV. Tratamiento

Dosis en adultos¹

Ketorolaco se usa por vía intramuscular, intravenosa o por vía oral en forma de sal trometamol en el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio moderado a severo. Sin embargo, cabe señalar que debido a la preocupación por la alta incidencia de efectos adversos reportados con Ketorolaco su dosificación y la duración máxima de utilización se encuentran restringidas. La duración máxima recomendada para la terapia parenteral es de 2 días en el Reino Unido; si es necesario, los pacientes deben ser transferidos a la terapia oral con otro analgésico. En los EE.UU. se recomienda que la duración máxima de la combinación del uso de Ketorolaco parenteral y oral no debe exceder los 5 días.

En el Reino Unido, la dosis inicial recomendada por la vía parenteral es de 10mg de Ketorolaco trometamol seguido de 10 a 30mg cada 4 a 6 horas según sea necesario. La dosis total diaria máxima es de 90mg (60mg en los ancianos, pacientes con

¹ Martindale Drug reference (last reviewed 2014-01-13; last modified 2010-08-20)
<http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/16867-j.htm>



insuficiencia renal leve, y en los que pesan menos de 50kg). Las inyecciones intravenosas deben administrarse durante al menos 15 segundos.

Regímenes de uso en los EE.UU. incluyen una dosis única intramuscular de 60mg o una dosis intravenosa única de 30mg, o un régimen de dosis múltiple que comprende 30mg cada 6 horas por vía intramuscular o por vía intravenosa, hasta un máximo de 120mg diarios. Estas dosis deben reducirse a la mitad en los ancianos (mayores de 65 años o más), en pacientes con insuficiencia renal, y los que pesan menos de 50kg.

En los EE.UU. el Ketorolaco trometamol también se puede administrar por vía oral como terapia de continuación de dosificación parenteral. La dosis recomendada es de 20mg (10mg en los ancianos, pacientes con deterioro renal, y los que pesan menos de 50kg), seguida de 10mg cada 4 a 6 horas hasta un máximo de 40mg al día.

Dosis en niños

Ketorolaco trometamol puede ser utilizado para el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio moderado a grave en los niños. En los EE.UU., los niños de edades comprendidas entre 2 y 16 años pueden recibir una dosis única por vía intramuscular de 1mg/kg de Ketorolaco trometamol, hasta un máximo de 30mg o una dosis intravenosa única de 500mcg/kg hasta un máximo de 15mg. En el Reino Unido, Ketorolaco parenteral sólo se autoriza para los mayores de 16 años; Las dosis son como para adultos. Sin embargo, el BNFC sugiere que los niños de 6 meses a 16 años pueden recibir una inyección intravenosa inicial de 0.5 a 1mg/kg (máximo 15mg), seguido de 0.5mg/kg (máximo 15mg) cada 6 horas, a una dosis diaria máxima de 60mg.

Ketorolaco oral no tiene licencia para su uso en niños.

Referencia en guía de práctica clínica

La Guía de la asociación Europea de Urología²

² Post-operative pain management. In: Bader P, Echte D, Fonteyne V, Livadas K, De Meerleer G, Paez Borda A, Papaioannou EG, Vranken JH. Guidelines on pain management. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology (EAU); 2010 Apr. p. 61-82.



Systemic Analgesic Techniques

Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)

Table 10 in the original guideline document gives dosage and administration details for NSAIDs.

Intravenous (IV) administration of NSAIDs should start 30-60 min before the estimated end of surgery, and oral administration should start as soon as possible. Intramuscular administration of analgesic drugs for post-operative pain control is generally avoided because of the variability of serum drug concentrations and the pain caused by the injection.

Recommendations

- NSAIDs are not sufficient as the sole analgesic agent after major surgery (**Grade of recommendation: B**).
- NSAIDs are often effective after minor or moderate surgery (**Grade of recommendation: B**).
- NSAIDs often decrease the need for opioids (**Grade of recommendation: B**).
- Avoid long-term use of cyclo-oxygenase (COX) inhibitors in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (**Grade of recommendation: B**).

Paracetamol

Recommendations

- Paracetamol can be very useful for post-operative pain management as it reduces the consumption of opioids (**Grade of recommendation: B**).
- Paracetamol can alleviate mild post-operative pain as a single therapy without major adverse effects (**Grade of recommendation: B**).

Metamizole (Dipyrone)

Metamizole is an effective antipyretic and analgesic drug used for mild to moderate post-operative pain and renal colic. Its use is prohibited in the USA and some European countries because of single reported cases of neutropenia and agranulocytosis. In other countries, it is considered to be a useful analgesic and antipyretic drug for use in moderate pain. Even though data are controversial, long-term use of metamizole is best avoided (**Level of evidence: 2b**).

Opioids

Opioids are the first-line treatment for severe acute post-operative pain (See Table 12 in the original guideline document for a listing of opioid drugs, dosage and administration). The key principle for their safe and effective use is to titrate the dose against pain relief and to minimize unwanted effects.

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Se tomó la información de eficacia de los informes técnicos N° 39-2005³ y N° 09-2010⁴:

³ DIGEMID – MINSA. Informe técnico N° 39-2005 Ketorolaco 60mg inyectable.

⁴ DIGEMID – MINSA. Informe técnico N° 09-2010 Ketorolaco 60mg / 2 ml. Inyectable, Ketorolaco 30mg / ml. Inyectable Ketorolaco 10mg Tabletas



Se realizó la búsqueda en Dynamed⁵, UpToDate⁶, AHFS⁷, Cochrane⁸ y PubMed⁹

- Dynamed: No se encontró información del uso de Ketorolaco en el dolor postoperatio moderado a grave.
- UpToDate:¹⁰ refieren que la morfina es el opiáceo prototipo y sigue siendo ampliamente utilizado. El inicio de la analgesia es rápido, con el efecto pico que se produce en una a dos horas y una vida media de eliminación de tres a cinco horas. Ketorolaco se puede dar para la analgesia preventiva. La administración de ketorolac reduce el consumo de estupefacientes en un 25 a 45 por ciento e indirectamente reduce los efectos secundarios de los opiáceos como íleo, náuseas y vómitos.
- AHFS Drug Information May 2014. En un estudio con dosis múltiples de corto plazo (hasta 5 días) en adultos con dolor postoperatorio moderado a severo, la dosis IM de 30mg de Ketorolaco trometamina fueron más efectivas que las dosis IM de 6mg Morfina sulfato y tan eficaz como la dosis IM de 12mg de Morfina sulfato; los fármacos se administraron con una frecuencia promedio de cada 5-6 horas.
- The Oxford league table of analgesic efficacy¹¹ (2007) Este ranking fue construido para analgésicos en el dolor agudo. La información fue de las revisiones sistemáticas de estudios aleatorizados, doble ciego, de dosis única en pacientes con dolor moderado a severo. Para cada revisión los resultados fueron idénticos, es decir, al menos 50% de alivio del dolor durante 4 a 6 horas. Las mediciones de dolor fueron estandarizadas, y fueron validados.

The 2007 Oxford league table of analgesic efficacy (at least 3 trials or 200 patients)

Numbers needed to treat are calculated for the proportion of patients with at least 50% pain relief over 4-6 hours compared with placebo in randomised, double-blind, single-dose studies in patients with moderate to severe pain. Drugs were oral, unless specified, and doses are milligrams. Shaded rows are intramuscular administration

Analgesic and dose (mg)	Number of patients in comparison	Percent with at least 50% pain relief	NNT	Lower confidence interval	Higher confidence interval
Etoricoxib 180/240	248	77	1.5	1.3	1.7
Etoricoxib 120	500	70	1.6	1.5	1.8
Diclofenac 100	545	69	1.8	1.6	2.1
Celecoxib 400	298	52	2.1	1.8	2.5
Paracetamol 1000 + Codeine 60	197	57	2.2	1.7	2.9

⁵ KETOROLAC. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2014]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>

⁶ UpToDate. Accesado el 04/06/2014

⁷ AHFS. Accesado el 04/06/2014

⁸ Cochrane. Accesado el 04/06/2014

⁹ PubMed. Accesado el 04/06/2014

¹⁰ Bhavani-Shankar Kodali, MD, Jasmeet S Oberoi, MD. Management of postoperative pain . UpToDate® . [Internet]. [Fecha de consulta: May 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

¹¹ Bandolier. The Oxford league table of analgesic efficacy (2007). Accesado a través de <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/AP023.html>

Rofecoxib 50	675	54	2.3	2.0	2.6
Aspirin 1200	279	61	2.4	1.9	3.2
Ibuprofen 400	5456	55	2.5	2.4	2.7
Oxycodone IR 10 + Paracetamol 650	315	66	2.6	2.0	3.5
Diclofenac 25	502	53	2.6	2.2	3.3
Ketorolac 10	790	50	2.6	2.3	3.1
Naproxen 400/440	197	51	2.7	2.1	4.0
Piroxicam 20	280	63	2.7	2.1	3.8
Lumiracoxib 400	370	48	2.7	2.2	3.5
Naproxen 500/550	784	52	2.7	2.3	3.3
Diclofenac 50	1296	57	2.7	2.4	3.1
Ibuprofen 200	3248	48	2.7	2.5	2.9
Pethidine 100 (intramuscular)	364	54	2.9	2.3	3.9
Tramadol 150	561	48	2.9	2.4	3.6
Morphine 10 (intramuscular)	946	50	2.9	2.6	3.6
Naproxen 200/220	202	45	3.4	2.4	5.8
Ketorolac 30 (intramuscular)	359	53	3.4	2.5	4.9
Paracetamol 500	561	61	3.5	2.2	13.3
Celecoxib 200	805	40	3.5	2.9	4.4
Ibuprofen 100	495	36	3.7	2.9	4.9
Paracetamol 1000	2759	46	3.8	3.4	4.4
Paracetamol 600/650 + Codeine 60	1123	42	4.2	3.4	5.3
Paracetamol 650 + Dextropropoxyphene (65mg hydrochloride or 100mg napsylate)	963	38	4.4	3.5	5.6
Aspirin 600/650	5061	38	4.4	4.0	4.9
Paracetamol 600/650	1886	38	4.6	3.9	5.5
Ibuprofen 50	316	32	4.7	3.3	8.0
Tramadol 100	882	30	4.8	3.8	6.1
Tramadol 75	563	32	5.3	3.9	8.2
Aspirin 650 + Codeine 60	598	25	5.3	4.1	7.4
Paracetamol 300 + Codeine 30	379	26	5.7	4.0	9.8
Tramadol 50	770	19	8.3	6.0	13.0
Codeine 60	1305	15	16.7	11.0	48.0
Placebo	>10,000	18	N/A	N/A	N/A

Interpretación de la tabla: La eficacia analgésica es expresada como el NNT, el número de pacientes que necesitan recibir el fármaco activo para que uno pueda lograr al menos el 50% de alivio del dolor en comparación con placebo durante un periodo de tratamiento de 4-6 horas. Los fármacos más efectivos tienen un bajo NNT de poco más de 2. Esto significa que por cada dos pacientes que reciben el fármaco un paciente va a obtener alivio, al menos el 50% a causa del tratamiento.

Inconvenientes de la tabla de la liga: El inconveniente más importante es el tamaño. Los ensayos pequeños (o pequeños conjuntos de datos) no pueden estimar con precisión la magnitud del efecto analgésico. Saber que el NNT de un analgésico es de 3.0 con un intervalo de confianza de 2.5 a 3.5 que necesitamos casi 1000 pacientes en un ensayo comparativo. Así que al contemplar los números, se debe ser consciente de la cantidad de información en que se basan



los NNT y el porcentaje de pacientes con alivio del dolor de al menos el 50%. En la práctica, cualquier comparación con más de 250 pacientes más o menos es probablemente adecuada. Los efectos adversos de los ensayos con dosis única de analgésicos rara vez son útiles con analgésicos simples y antiinflamatorios no esteroideos, aunque pueden ser mucho más útiles con los opioides.

Finalmente la información de coste no se da en esta revisión, ya que puede variar en todo el mundo.

Se realizó la búsqueda en Cochrane¹² y PubMed¹³ en los últimos 5 años, ya que se cuenta con los informes técnicos N° 39-2005 y N°09-2010 cuya búsqueda fue realizada hasta inicios del 2010. En ambos informes se concluye que el uso de ketorolaco no se encuentra justificado por que existen en el PNUME otras alternativas más costos efectivos.

- En Cochrane: No se encontraron revisiones sistemáticas que comparen ketorolaco con Morfina.
- En PubMed se realizó la búsqueda con los siguientes términos:

(("ketorolac Tromethamine"[Mesh]) AND "Morphine"[Mesh]) AND "Pain, Postoperative/drug therapy"[Mesh]) *Filters activated: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews, published in the last 5 years:*
Se obtuvieron 2 resultados, ninguno relacionado con los tratamientos

(("Meperidine"[Mesh]) AND "Ketorolac Tromethamine"[Mesh]) AND "Pain, Postoperative/drug therapy"[Mesh]) *Filters activated: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews, published in the last 5 years:*
No se obtuvo resultado.

(("Tramadol"[Mesh]) AND "Ketorolac Tromethamine"[Mesh]) AND "Pain, Postoperative/drug therapy"[Mesh]) *Filters activated: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews, published in the last 5 years:*
No se obtuvo resultado.

- Se incluyó en el presente informe el estudio de Cepeda et al. 2005¹⁴ que no estaban incluidos en los informes técnicos del 2005 y 2010. Cepeda y colaboradores realizaron un estudio aleatorizado, controlado y doble ciego en 1003 pacientes adultos los cuales fueron asignados aleatoriamente para recibir ketorolaco 30mg (503 pacientes) o 0.1mg/kg de morfina (500 pacientes) por vía intravenosa.

Las características basales, la duración y el tipo de cirugía, el tipo de anestesia, la dosis de Fentanilo intraoperatorio y la intensidad del dolor basal fueron similares entre los grupos. El 58% de pacientes tuvieron dolor grave al inicio de la infusión.

¹² Cochrane. Accesado a través de URL disponible: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=es> 04/06/2014

¹³ PubMed. Accesado el 04/06/2014

¹⁴ Maria Soledad Cepeda, M.D., Ph.D., Daniel B. Carr, M.D., Nelcy Miranda, R.N., Adriana Diaz, M.D., Claudia Silva, M.D., Olga Morales M.D. Comparison of Morphine, Ketorolac, and Their Combination for Postoperative Pain. *Anesthesiology* 2005; 103:1225-32



La variable principal de eficacia:

- Fue la proporción de sujetos quienes reportaron una disminución del 50% en la intensidad del dolor 30 minutos después de iniciada la infusión intravenosa.
- El 59% de todos los pacientes no alcanzaron un 50% o mayor disminución en la intensidad del dolor. La probabilidad de no alcanzar 50% o más de alivio del dolor aumentó cuando la intensidad del dolor inicial fue grave.
- En pacientes con dolor moderado a grave, el 50% de los pacientes en el grupo de Morfina logró un 50% o más de disminución de la intensidad del dolor en comparación con 31% en el grupo de Ketorolaco. Por lo tanto, la diferencia en la proporción de pacientes que lograron una disminución del 50% en la intensidad del dolor fue de 19% (IC95%, 13-25%), que corresponde a un NNT de 5 (IC95%, 4-10). Lo que significa que de cada 5 pacientes tratados con Ketorolaco 1 obtuvo el alivio del dolor adecuado.

Las variables secundarias de eficacia:

- Requerimiento de opioides: El grupo de Morfina requiere más Morfina para alcanzar los niveles deseados de intensidad del dolor que lo hizo el grupo Ketorolaco-Morfina. Esta estimación incluye la dosis 0.1mg/kg dada al comienzo del protocolo para el grupo de la Morfina. La diferencia entre grupos en las necesidades de Morfina fue de 6.5mg (IC del 95%, 5.8-7.2).

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

Se tomó la información de seguridad de los informes técnicos N° 39-2005¹⁵ y N° 09-2010¹⁶:

- Ketorolaco ha sido retirado del mercado en Francia y Alemania. La razón principal del retiro fue el aumento de la incidencia de efectos adversos (Tracto gastrointestinal y hemorragia postoperatoria, insuficiencia renal aguda y reacciones anafilácticas). De un total de 31 millones de pacientes, se ha producido alrededor de 100 muertes en todo el mundo (Scrip, 1994).⁴
- Diversas acciones legislativas o regulatorias han sido tomadas respecto al uso de Ketorolaco.¹⁷

País	Fecha efectiva	Descripción de la acción tomada	Referencia
Unión Europea	Jun 1993	Recomendó restricciones en dosificación y un análisis de los datos referentes a 80 muertes relacionadas con su uso	Pharmacovigilance Opinión, N° 15, 16 de Junio 1993
Alemania	Jun 1993	Retiró la autorización de marketing de Ketorolaco basado en el alto número de reportes de reacciones adversas severas que incluyeron falla renal, algunas de las cuales fueron fatales	Comunication from Federal. Health Office, 17 Junio 1993

¹⁵ DIGEMID – MINSa. Informe técnico N° 39-2005 Ketorolaco 60mg inyectable.

¹⁶ DIGEMID – MINSa. Informe técnico N° 09-2010 Ketorolaco 60mg / 2 ml. Inyectable, Ketorolaco 30mg / ml. Inyectable Ketorolaco 10mg Tabletas

¹⁷ DIGEMID – MINSa. Informe técnico N° 39-2005 Ketorolaco 60mg inyectable.



País	Fecha efectiva	Descripción de la acción tomada	Referencia
Inglaterra	Jun 1993	Se ha revisado las indicaciones de Ketorolaco, se redujo las dosis recomendadas y la duración del tratamiento	Current problems in pharmacovigilance, Vol 19, jun 1993
Malasia	Sep 1993	Luego de las acciones reguladoras que restringieron los usos aprobados de Ketorolaco trometanol en Canadá, EEUU y la Unión Europea, la Autoridad de Control de Medicamentos, decidió restringir las indicaciones de la formulación inyectable de Ketorolaco de 30mg/mL y se revisó los insertos de todos los productos	Berita Ubat-Ubatan (Drug information), 7(3);3 Sep 1993
Francia	Dec 1993	El Ministerio de Salud de Francia suspendió la autorización de marketing de Ketorolaco debido a la alta frecuencia y severidad de las reacciones adversas reportadas a la Comisión Nacional de Farmacovigilancia	Communiqué de Presse, 14 jan 1994
Nueva Zelandia	Dec 1994	No deberá excederse en ningún paciente la dosis parenteral de 120mg en 24 horas, la cual debe ser modificada si existe insuficiencia renal moderada y en ancianos. Ketorolaco está contraindicado en pacientes con falla renal severa. La duración del uso se limitará a dos días para la administración parenteral o a un total de siete días cuando se ha cambiado a vía oral.	Prescriber Update N° 7, Dec 1994
Jamaica	1998	El Ministerio de Salud, estándares y regulación no aprueba el registro sanitario de Ketorolaco, debido a la alta frecuencia de efectos adversos	Comunication to WHO, Sep 2000
Perú	1994	Modificación de las indicaciones, no excederse de 90mg/día en adultos jóvenes y de 60mg/día en adultos mayores	DIGEMID-DG-Oficio Circular N° 1588-94

- En España en el año 2005¹⁸ el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) inició una reevaluación del balance beneficio/riesgo de Ketorolaco, en el contexto de la revisión global por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de la seguridad de todos los AINEs.

En relación con la reevaluación del balance beneficio/riesgo de Ketorolaco, el CSMH se pronunció en reunión plenaria celebrada el 29 de marzo de 2006. Las conclusiones de esta evaluación fueron: La evidencia científica actualmente disponible, muestra que el riesgo de desarrollar complicaciones graves de úlcera péptica (en particular, hemorragia digestiva alta) es consistentemente mayor con el uso de Ketorolaco que con otros anti-inflamatorios no esteroideos, y que el incremento de riesgo puede ser especialmente importante cuando se utiliza fuera de las condiciones de uso actualmente autorizadas. Estos estudios se han realizado en condiciones reales de uso del medicamento y algunos en nuestro medio asistencial.

En el caso particular del Ketorolaco esta reevaluación llevó a la Agencia. Española del Medicamento y Productos Sanitarios, en coordinación con la EMA a emitir

¹⁸ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa 2007-02. Ketorolaco: Cambio a medicamento de Uso hospitalario.



una nota informativa (febrero 2007) en que recomendaba seguir las siguientes líneas de actuación:

- El uso de Ketorolaco debe restringirse estrictamente a sus indicaciones autorizadas: tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio moderado o severo y tratamiento del dolor causado por cólico nefrítico (sólo formas parenterales).
 - El tratamiento con Ketorolaco sólo puede hacerse en el medio hospitalario (Uso Hospitalario).
 - Dosis máxima diaria autorizada: 90mg para adultos (60mg en ancianos).
 - Duración de tratamiento máxima autorizada: 2 días para formas parenterales y hasta 7 días para formas orales o tratamientos combinados.
- Cepeda et al. 2005¹⁹. Las proporciones de pacientes que experimentaron algún efecto secundario fue del 63% en el grupo Ketorolaco-Morfina y 74% en el grupo de Morfina, por lo tanto la diferencia absoluta del riesgo para el desarrollo de cualquier efecto fue 11% inferior en el grupo Ketorolaco-Morfina que en el grupo con Morfina (IC95%, 5-16). Esta diferencia corresponde a un número necesario para dañar (NNH) para Morfina comparado con la combinación de Ketorolaco-Morfina de 9 (IC del 95%, 6-20). En cuanto a cada efecto secundario, el grupo Morfina tuvo una mayor incidencia de sedación, mareo, y prurito. La ocurrencia de náuseas/vómitos fue similar en ambos grupos.

Table 4. Proportion of Subjects with Side Effects in the Two Groups throughout Follow-up

	Ketorolac-Morphine	Morphine	P Value
No side effects	36.4	26.2	0.007
Any side effect of mild intensity	45.9	53	
Any side effect of moderate intensity	9.5	11.2	
Any side effect of severe intensity	8.1	9.6	
Sedation	46.3	58.0	0.0001
Dizziness	28.2	35.2	0.018
Nausea	19.4	19.8	0.8
Vomiting	3.6	4.2	0.6
Pruritus	3.3	6.6	0.019
Antiemetic use	16.0	15.0	0.4

- Dynamed²⁰ refiere que el riesgo por eventos adversos con Ketorolaco se incrementan con altas dosis, con terapia prolongada (>5 días) o pacientes vulnerables (ejem. adultos mayores).
- Incidencia de efectos adversos²¹. Los efectos adversos reportados con Ketorolaco son principalmente aquellos que son comunes a todos los AINEs siendo la más frecuente las reacciones gastrointestinales, seguido de las reacciones hematológicas, renal y de hipersensibilidad, y luego las reacciones neurológicas.

¹⁹ Maria Soledad Cepeda, M.D., Ph.D., Daniel B. Carr, M.D., Nelcy Miranda, R.N., Adriana Diaz, M.D., Claudia Silva, M.D., Olga Morales M.D. Comparison of Morphine, Ketorolac, and Their Combination for Postoperative Pain. Anesthesiology 2005; 103:1225-32

²⁰ Dynamed. Accesado en Mayo 2014 a través de

²¹ Martindale Drug reference (last reviewed 2014-01-13; last modified 2010-06-02). Accesado en Mayo 2014 a través de <http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/16867-j.htm>



De 1990 a 1993 se notificaron 97 reacciones con desenlace fatal en todo el mundo. Las causas de muerte fueron: hemorragia digestiva o perforación (47 casos); insuficiencia renal (20 casos); anafilaxis o asma (7 casos); reacciones hemorrágicas (4 casos); y causas inexplicables o varios (19 casos). La preocupación por la seguridad de Ketorolaco ha dado lugar al monitoreo de reacciones adversas muy de cerca y a la implementación de restricciones en la dosis y duración del tratamiento.

El estudio de vigilancia post-comercialización examinó los riesgos de Ketorolaco parenteral en 9900 pacientes que recibieron 10272 cursos de Ketorolaco. Los resultados indicaron una relación dosis-respuesta con dosis promedio diaria de Ketorolaco tanto para el sangrado gastrointestinal y el sangrado en el sitio de la operación, los riesgos principales esperados y una asociación entre la hemorragia gastrointestinal, y la terapia durante más de 5 días. El riesgo de hemorragia gastrointestinal grave y hemorragia en el sitio de operación fue mayor en los pacientes de edad avanzada [La información del producto autorizado recomienda que las personas mayores no deben recibir dosis parenteral diaria mayor de 60mg]. Aunque las asociaciones globales entre el uso de Ketorolaco y la hemorragia gastrointestinal así como la hemorragia en el sitio de operación son pequeñas, el riesgo se vuelve clínicamente importante cuando las dosis aumentan, en pacientes de edad avanzada, y para la hemorragia digestiva solamente, cuando se usa durante más de 5 días.

En consecuencia la información del producto en EE.UU. enfatiza que Ketorolaco es un AINE potente y está indicado sólo para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado a severo y no para las condiciones dolorosas leves o crónicas; su uso conlleva muchos riesgos y los efectos adversos relacionados pueden ser graves, especialmente cuando se utiliza de forma inadecuada. Después de examinar los datos del estudio el Comité de la UE de especialidades farmacéuticas adoptó la opinión de que el Ketorolaco tiene un estrecho margen terapéutico, pero que este fue indicado para el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio agudo moderado a grave.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo y costo//efectividad²²

Medicamento	Dosis diaria (mg)	Unidades	Costo/unidad S/.	Costo/Dosis/día S/.
Ketorolaco 30mg/mL inyectable	90-120	3-4	0.60	1.80 – 2.40
Morfina 10mg/mL inyectable	10mg (5-20mg) cada 4 a 6h	4 - 6	2.50	10 - 15
Tramadol 50mg/mL x 2mL	50mg a 250mg	0.5 - 2.5	0.80	0.40 – 2.20

²² Sistema electrónico de adquisiciones y contrataciones del estado (SEACE), accesado en Mayo 2014 en <http://www.seace.gob.pe/>



VIII. Resumen del Estatus Regulatorio

- **Indicaciones clínicas formalmente aprobadas:**
Food and Drug Administration (FDA).²³
Ketorolaco está indicado para el tratamiento a corto plazo (hasta 5 días) del dolor agudo moderadamente grave en adultos que requieren analgesia a nivel opiode, generalmente en el postoperatorio.
- **Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS):**
No se encuentra en la 18th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (Abril 2013)

IX. Conclusión:

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al uso de Ketorolaco inyectable para el tratamiento del dolor post operatorio, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) y avala la conclusión del Informe N° 09 emitido por DIGEMID en el año 2010 debido a que en los últimos 04 años no se ha encontrado mayor información que modifique la conclusión del mismo; adicionalmente existe información internacional sobre alertas de seguridad para este medicamento.

²³ Food and Drug Administration (FDA). TORADOL® (KETOROLAC) [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2014]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.