



DIRECCIÓN EJECUTIVA DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS
Área de Uso Racional de Medicamentos

INFORME TÉCNICO N° 39 - 2005

KETOROLACO 60 mg inyectable

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento Solicitado: Ketorolaco 60 mg ampolla
Institución: DISA V LIMA CIUDAD - HOSPITAL DE EMERGENCIAS JOSE CASIMIRO ULLOA
Condición clínica: Tratamiento de Dolor postoperatorio
Alternativas del PNME: No consigna en la solicitud
Dosificación señalada en solicitud:
a) Adultos: cada 8 horas (EV ó IM)
Motivo por el cual fue solicitado: Enfermedad o situación clínica no cubierta
Otros datos de la Solicitud:

Bimestre	Casos estimados:	Cantidad solicitada	Cantidad adquirida
Abr-May-Jun 2004	300	600	1,510
Jul - Ago 2004	300	600	600
Set - Oct 2004	300	600	2,000
Nov - Dic 2004	300	600	3,000
TOTAL	1200	2400	7110

II. EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME: Diclofenaco 75 mg ampolla
Metamizol 1000 mg ampolla
Clorhidrato de Petidina 100 mg ampolla
Clorhidrato de Morfina 20 mg ampolla
Clorhidrato de Morfina 10 mg ampolla
ATC: N02BB ANALGÉSICOS Y ANTIPIRÉTICOS
Dosis Diaria Definida: 30 mg (parenteral)
Grupo Terapéutico OMS: 2. ANTIINFLAMATORIOS



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

Analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos

Precio de venta unitario: S/. 12.20 para el tratamiento según la solicitud

Disponibilidad en el mercado:

Fabricante	Medicamento	
a) Medicamento solicitado:	KETOROLACO 30 mg (19 Registros Sanitarios)	KETOROLACO 60 mg (19 Registros Sanitarios)
BRISTOL MYERS SQUIBB ECUADOR C.A.	HANALGEZE 30, 30 mg/mL	HANALGEZE 60, 60 mg/2 mL
CIPA S.A.	KETOROLACO 30 mg/mL	KETOROLACO 60 mg/2 mL (2 RS)
CONSORCIO FARMACEUTICO NACIONAL S.A.	-	KETOROLACO 60 mg/2 mL
CORPORACION INFARMASA S.A.	DOLNIX 30 mg/mL	DOLNIX 60 mg/2 mL
CORPORACION INFARMASA S.A. (2RS)	KETOROLACO 30 mg/mL (2 RS)	KETOROLACO 60 mg/2 mL (2 RS)
CORPORACION MEDCO S.A.C.	DOLOREX 30 mg/2 mL	DOLOREX 60 mg/2 mL
ELVETIUM S.A.	ALGINODIA 30 mg/2 mL	-
FARMINDUSTRIA S.A.	KETOROLACO 30 mg/mL	-
INDUSTRIAS QUIMICO FARMACEUTICAS AMERICANAS S.A.	DOKET 30Mg/mL	-
LAB. DROGUERIA INTI S.A.	-	QUETOROL 60 MG/2 ML
LAB. FRANCO-COLOMBIANO "LAFRANCOL" S.A.	KINE 30 mg	-
LAB. HOFARM S.A.C.	APTEN 30 mg/mL	APTEN 60 mg/2 mL
LAB. HOFARM S.A.C.	KETOVET 30 mg/mL	KETOVET 60, 60 mg/2 mL
LAB. HOFARM S.A.C.	-	KETORGES-60, 60 mg/2 mL
LAB. HOFARM S.A.C. (2RS)	KETOROLACO 30 mg/mL (2 RS)	KETOROLACO 60 mg/2ml (2 RS)
LAB. LIOMONT S.A. DE C.V. - MEXICO	NOTOLAC 30 mg/mL	NOTOLAC 60 mg
LABORATORIOS GEN FAR S.A.	KETOROLACO 30 mg	-
MEDIFARMA S.A.	-	KETOROLACO 60 mg/2 mL
PISA S.A. DE C.V.	ONEMER 30 mg/mL	-
TERAPEUTICA BOLIVIANA S.A. - TERBOL S.A.	ALGIAS 30 mg/2 mL	ALGIAS 60 mg/2 mL
TRIFARMA S.A.	KETOROLACO 30 mg/mL	KETOROLACO 60 mg/2 mL
TRIFARMA S.A.	-	ALGEPAN 60 mg
b) Medicamentos alternativos en el petitorio:	METAMIZOL SÓDICO 1 g (19 Registros Sanitarios)	
ARISTON INDUSTRIAS QUIMICAS E FARMACEUTICAS LTDA.		METAMIZOL SODICO 1 g/2 mL
AVENTIS PHARMA LTDA.		NOVALGINA 1 g/2 mL
BIOSANO S.A.		METAMIZOL SODICO 1 g/2mL
CHINA NATIONAL PHARMACEUTICAL FOREIGN TRADE CORPORATION		METAMIZOL SODICO 1 g/2 mL
CIPA S.A.		PROMALGEN-N 1 g/2 mL
CIPA S.A.		METAMIZOL SODICO 1 g/2mL
CORPORACION INFARMASA S.A.		ANTALGINA 1 g/2 mL
CORPORACION INFARMASA S.A.		METAMIZOL SODICO 1 g/2 mL
CORPORACION MEDCO S.A.C.		FENALGINA NF 1 g/2 mL
CORPORACION MEDCO S.A.C.		METAMIZOL SODICO 1 g/2 mL
FARMIONNI SCALPI S.A.		METAMIZOL SODICO 1G/2ML
INSTITUTO SEROTERAPICO PERUANO S.A.		METAMIZOL SODICO 1 g/2 mL
LABORATORIOS DISFLOZA S.A.C.		METAMIZOL SODICO 1 g/2 mL



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

Fabricante	Medicamento
MEDIFARMA S.A.	METAMIZOL SODICO 1 g/2 mL
NANTONG PHARMACEUTICALS GENERAL FACTORY	METAMIZOL SODICO 1 g/2 mL
SANDERSON S.A.	METAMIZOL SODICO 1 g/2 mL
VITROFARMA S.A.	METAMIZOL SODICO 1 g/2 mL
WHUAN GRAND PHARMACEUTICAL GROUP CO. LTD.	ANALGIN 1G/2ML
WUHAN PRIME PHARMACEUTICAL GROUP CO. LTD.	METAMIZOL SODICO 1 g/2 mL
DICLOFENACO 75 mg (43 Registros Sanitarios)	
ABOFARMA S.A.	DICLOFENACO 75 mg/3 mL
ARISTON INDUSTRIAS QUIMICAS E FARMACEUTICAS LTDA.	DICLOFENACO 75 mg/3 mL
BIOSANO S.A.	DEFLAMAT 75 mg/3 mL
BRINTSALOV A S.A.C.	DICLOFENACO SODICO 75 mg/3 mL
BRISTOL MYERS SQUIBB ECUADOR CIA. LTDA.	DOLOCORDALAN 75 mg/3 mL
CORPORACION INFARMASA S.A.	DICLOF 75 mg/3 mL
CORPORACION INFARMASA S.A.	DOLO LIVIOLEX 75 mg/3mL
CORPORACION INFARMASA S.A.	DICLOFENACO SODICO 75 mg/3 mL
CORPORACION INFARMASA S.A.	DICLOFENACO 75 mg/3 mL
CORPORACION MEDCO S.A.C.	DICLOFENACO 75 mg/3 mL
CORPORACION MEDCO S.A.C.	DICLOFENACO SODICO 75 mg/3 mL
DROG. ALBIS S.A.	DOLOTREN 75 MG. INY.
FARMACEUTICA PARAGUAYA S.A.	FLOGENE 75 mg
FARMINDUSTRIA S.A.	DOLO QUIMAGESICO 75 mg/3 mL
GLAND PHARMA LTD.	DICLOFENACO SODICO 75 mg/3 mL
HERSIL LABORATORIOS INDUSTRIALES FARMACEUTICOS S.A.	DICLOFENACO 75 mg/3 mL
INDUSTRIA QUIMICO FARMACEUTICAS AMERICANAS SA DE CV	DIQFANOL 75 mg/ 3 mL
INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO S.A.	DOLO-QUIMAGESICO 75 mg/3 mL
INSTITUTO SEROTERAPICO PERUANO S.A.	DICLOFENACO SODICO 75 mg/3 mL
INTAS PHARMACEUTICALS LTD.	DICLOFLAME 75MG/3 mL
LAB. CHILE S.A.	DICLOFENACO 75 mg/3 mL
LAB. HOFARM S.A.C.	DICLOFENACO SODICO 75 mg/3 mL
LABORATORIOS BAGO S.A.	DIOXAFLEX 75 mg/3 mL
MAC MOHAN PHARMA LTD.	DICLOFENACO SODICO 75 mg/3 mL
MEDIFARMA S.A.	DOLOFARMALAN 75 mg/3 mL
MEDIFARMA S.A.	DICLOFENACO SODICO 75 mg/3 mL
MERCK MEXICO S.A.	ARTREN 75 mg/3 mL
MISSION PHARMACEUTICALS LIMITED	DICLOFENACO SODICO 75 mg/3 mL
NEON LABORATORIES LIMITED	DICLOFENACO 75 mg/3 mL
NOVARTIS BIOCIENCIAS S.A.	VOLTAREN 75
NOVARTIS PHARMA STEIN A.G.	VOLTAREN 75 mg/3 mL
PHARMAYECT LTDA.	DICLOFENACO DE SODIO 75 mg/3 mL
SANDERSON S.A.	DICLOFENACO SODICO 75 mg/3 mL



Fabricante	Medicamento
TERAPEUTICA BOLIVIANA S.A. - TERBOL S.A.	mL DICLOFENACO SODICO 75 mg/3
TRIFARMA S.A.	mL DOLOFENAC 75 mg/3 mL
UNIQUE PHARMACEUTICAL LABORATORIES	DICLOFENACO SODICO 75 mg/3
VIDRIO TECNICO DE COLOMBIA S.A. - VITECO	mL DICLOFENACO SODICO 75 mg/3
VIDRIO TECNICO DE COLOMBIA S.A. - VITECO	mL DICLOFENACO 75 mg/3 mL
WEXFORD LABORATORIES	DICLOFENACO SODICO 75 mg/3
WUHAN GRAND PRARMACEUTICAL GROUP CO, LTD	mL DICLOFENACO SODICO 75MG/3ML
WUXI N; 7 PHARMACEUTICAL CO. LTD.	DICLOFENACO SODICO 75 mg/3
WUXI N; 7 PHARMACEUTICAL CO. LTD.	mL DICLOFENACO 75 mg/3 mL
YANZHOU XIER KANGTAIN PHARMACEUTICAL CO. LTD.	DICLOFENACO SODICO 75 MG/ 3
	ML
	PETIDINA CLORHIDRATO 100 mg
HERSIL LABORATORIOS INDUSTRIALES FARMACEUTICOS S.A.	PETIDINA 100 mg/2 mL
	MORFINA CLORHIDRATO 10 mg
HERSIL LABORATORIOS INDUSTRIALES FARMACEUTICOS S.A.	MORFINA CLORHIDRATO 10 mg
	MORFINA CLORHIDRATO 20 mg
HERSIL LABORATORIOS INDUSTRIALES FARMACEUTICOS S.A.	MORFINA CLORHIDRATO 20 mg

Fecha de búsqueda bibliográfica: Noviembre 2005*

Condición(es) clínicas evaluadas: Dolor postoperatorio

DOLOR Y TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO

- **Fisiología del dolor.-** Los receptores del dolor (nociceptores) detectan la lesión tisular resultante de una lesión física o química y reaccionan al estímulo transmitiendo un impulso nervioso por dos tipos de fibras nerviosas: fibras tipo A, que son rápidas y mielinizadas, y fibras tipo C, lentas y amielinicas. El estímulo llega al asta posterior de la médula en la sustancia gris. Una vez en la médula el impulso pasa a la sustancia blanca del lado opuesto y asciende por el haz espinotalámico hasta el tálamo, desde allí el estímulo se transmite a la corteza cerebral por el haz talamocortical produciéndose la percepción. Las vías descendentes son dos: una de tipo inhibitor que va desde la sustancia reticular del tallo cerebral al hasta posterior de la médula y que inhibe la transmisión del dolor por mediación de los opiáceos endógenos llamados endorfinas; la segunda vía descendente transmite los impulsos de la corteza a través de la médula a los músculos facilitando su contracción.

* La búsqueda se limitó a ensayos realizados en dolor postoperatorio, descartándose los ensayos en otras indicaciones terapéutica



- El dolor se puede clasificar en agudo y crónico. El dolor agudo suele ser de corta duración y de causa identificable (enfermedad, traumatismo). El dolor crónico persiste una vez considerada la curación completa, o está producido por una enfermedad crónica. El dolor postoperatorio es generalmente un dolor de carácter agudo, que aparece fundamentalmente a consecuencia de la estimulación nociceptiva resultante de la agresión quirúrgica, pero que también puede deberse a otros componentes como son la distensión vesical o intestinal, espasmos intestinales, etc.
- Existen tres tipos de dolor postoperatorio:
 - Dolor superficial o cutáneo: es agudo y punzante, bien localizado, debido a la agresión quirúrgica sobre la piel y estructuras adyacentes.
 - Dolor somático profundo: es sordo, difuso y de distribución amplia. Se debe al impulso nociceptivo proveniente de las fascias, músculos, periostio y articulaciones. Puede acompañarse de náuseas, sudoración y alteraciones de la presión arterial.
 - Dolor visceral. es sordo y difuso y se suele percibir en zonas de referencias distantes del punto de producción del estímulo doloroso. Proviene de las vísceras, por distensión o irritación de las mismas. Suele provocar trastornos vegetativos y contracción muscular.
- El dolor postoperatorio es uno de los problemas más importantes que afrontan los pacientes quirúrgicos. Dicho problema afecta a los sistemas cardiovascular, respiratorio y endocrino (Kouraklis 2000; Rademaker 1992). Las principales complicaciones del dolor postoperatorio son:
 - **Complicaciones respiratorias:** Aparecen sobre todo tras cirugía torácica o abdominal alta. Se deben a la disminución de la movilización del tórax durante la respiración por el dolor que ello produce. Pueden ser causa de atelectasias, neumonías, derrames pleurales, y distres respiratorio.
 - **Complicaciones cardiocirculatorias:** Son el resultado de la secreción de catecolaminas debido a la hiperreactividad simpática producida por el dolor. Existirá un aumento de la frecuencia cardiaca y de la tensión arterial media y del consumo de oxígeno cardíaco, lo que puede originar descompensación de la función cardiaca del paciente afecto de cardiopatías. Los vasoespasmos y la inmovilización del paciente puede contribuir a la aparición de trombosis y embolismo.
 - **Complicaciones digestivas:** El dolor unido a la inmovilización del paciente contribuyen a un retraso del peristaltismo, produciendo distensión abdominal, náuseas y vómitos. El dolor puede inducir a la formación de úlceras de estrés gástricas.
 - **Complicaciones metabólicas:** El dolor induce un estado de hiperactividad simpática hipotalámica, que unido a la estimulación hormonal por sustancias producidas en la zona quirúrgica (interleukinas, factor de necrosis tumoral, etc.), se traduce en un aumento de la liberación de catecolaminas, ACTH, ADH, cortisol, glucagón y aldosterona, disminuyendo la secreción de insulina, testosterona y tiroxina. Esto se traduce en un estado de hiperglucemia, glucosuria, retención hidrosalina, oliguria e hipercatabolismo proteico. Además



existirá un estado de hipercoagulabilidad que predispone a la enfermedad tromboembólica.

- **Complicaciones psicológicas:** El dolor puede originar reacciones psicológicas de agresividad y agitación, sobre todo en el paciente joven, y actitudes, de postración y desorientación temporoespacial en los ancianos, lo cual dificulta su colaboración para una pronta recuperación postoperatoria.
- El dolor provoca malestar en el paciente. El buen tratamiento perioperatorio mediante analgesia puede reducir la aparición de complicaciones posoperatorias serias. (Cuschieri 1985; Gust 1999; Major 1996). El objetivo del tratamiento farmacológico del dolor es modificar los mecanismos periféricos y centrales implicados en la aparición del dolor. La duración media del dolor moderado - severo según tipo de intervención quirúrgica se presentan en la siguiente tabla:

INTERVENCION	DIAS	INTERVENCION	DIAS
TORACOTOMIA	4 (3-7)	NEFRECTOMIA	5(3-7)
GASTRECTOMIA	4 (3-7)	CADERA, RODILLA	3(2-6)
COLECISTECTOMIA	3 (2-6)	VEJIGA, PROSTATA	2 (1-4)
APENDICECTOMIA	1 (0-3)	ANORRECTAL	2 (1-5)
COLECTOMIA	2 (1-4)	HERNIAS	1 (1-3)
HISTERECTOMIA	2 (1-4)	MASTECTOMIA	1 (1-3)

- Existe una gran variedad de opciones analgésicas disponibles para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, que incluyen los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como el ibuprofeno y el diclofenaco. Los AINE tienen propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias; se ha comprobado que son efectivos después de procedimientos quirúrgicos ambulatorios y de cirugía menor; y que tienen un efecto opiáceo limitado después de los procedimientos quirúrgicos mayores (Grahame-Smith 2002). Sin embargo, la preocupación más importante con respecto al uso de los AINE convencionales en el período postquirúrgico, está relacionada con la posibilidad de sangrado tanto en el lugar de la operación (debido a la inhibición de la agregación plaquetaria) (Forrest 2002) como del tracto gastrointestinal superior (especialmente en pacientes estresados por la intervención quirúrgica, ancianos, débiles o deshidratados). Es probable que los tratamientos con medicamentos que posean las propiedades analgésicas de los AINE, sin estos efectos adversos, tengan un importante lugar en la práctica clínica
- Los analgésicos no opiáceos están especialmente indicados en el dolor causado por enfermedades musculoesqueléticas, mientras que los analgésicos opiáceos son más adecuados en el dolor visceral moderado o intenso. Los analgésicos no opiáceos que también tienen efecto antiinflamatorio son los salicilatos y AINE (antiinflamatorios no esteroides); pueden reducir el dolor y la inflamación de enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide, pero no alteran ni modifican el propio proceso patológico.
- Hace más de dos décadas que los opiáceos neuroaxiales, administrados por vía epidural o intratecal, son el tratamiento estándar para el dolor agudo o crónico.



Los opiáceos ejercen una acción analgésica importante a nivel del asta dorsal de la médula espinal. Los efectos secundarios que frecuentemente se asocian con el uso del opiáceo neuroaxial son: prurito, náuseas, depresión respiratoria y sedación. Además, el procedimiento de administración es más invasivo que la vía intravenosa y el costo total es mayor que el de la analgesia controlada por el paciente (ACP) con opiáceos intravenosos.

- En el tratamiento del dolor postoperatorio se debe tener en cuenta el siguiente decálogo:

1. El dolor se puede evitar totalmente con fármacos analgésicos. Desgraciadamente, con frecuencia los pacientes padecen dolor porque reciben un tratamiento insuficiente.
2. Cada paciente puede tener un dintel doloroso diferente y también una respuesta más o menos favorable a los analgésicos. Por esto se debe individualizar el tratamiento.
3. Los sedantes (depresores del sistema nervioso central como las benzodiazepinas o los neurolépticos) nunca son sustitutos de los analgésicos. Con su administración el paciente puede estar más sedado o adormecido, pero no deja de tener dolor.
4. Siempre que sea posible se deben dar los analgésicos por vía oral. Si esto no es posible, se deben emplear las vías i.m. o i.v
5. La eficacia de un analgésico es mayor cuando se administra para prevenir la aparición de un dolor esperable, y menor cuando se administra para tratar un dolor ya establecido. En consecuencia, el mejor efecto analgésico se obtiene utilizando los fármacos en dosis e intervalos adecuados, con una pauta prefijada.
6. La pauta de «analgésicos si dolor» (a demanda), aumenta la angustia del enfermo y las necesidades de analgésicos.
7. Generalmente se suele sobreestimar la duración de los efectos de los analgésicos (véase el cuadro).

fármaco	dosis	duración de la analgesia
morfina,	0,1-0,15 mg/kg	4-6 h
petidina,	1,5 mg/kg	4-6 h
metamizol,	2000 mg	6-8 h
ácido acetilsalicílico,	1000 mg	4-6 h
paracetamol,	1000 mg	4-6 h
diclofenaco,	50 mg	4-6 h
codeína,	30-60 mg	4-6 h

8. Excepto cuando el dolor tenga un origen múltiple los analgésicos se utilizarán aislados, no asociados entre ellos.
9. Los opiáceos se deben emplear en función del origen y la intensidad del dolor, no de la gravedad de la enfermedad. El uso de opiáceos suele necesitar la administración simultánea de laxantes y a veces de antieméticos. Los pacientes que reciben analgésicos opiáceos deben tener una vía de administración intravenosa.
10. La adicción a opiáceos no es tan frecuente como se supone. En general, es inversamente proporcional a la intensidad del dolor y en ningún caso aparece con tratamientos de menos de una semana de duración.



FARMACOLOGIA DEL KETOROLACO

- Ketorolaco es un derivado del ácido arilpropiónico de efecto analgésico, y antiinflamatorio, es un inhibidor débil de la síntesis de prostaglandinas. Su acción sobre la ciclooxigenasa es dosis-dependiente, competitiva por el sustrato y reversible.
- Ketorolaco presenta una biodisponibilidad oral del 90% e intramuscular del 100%. Los alimentos retrasan la absorción digestiva, pero no modifican la cantidad total absorbida. Se distribuye de forma selectiva por el organismo; difunde poco a través de las barreras hematoencefálica y mamaria, pero lo hace con facilidad a través de la placentaria. La acción analgésica por vía intramuscular aparece al cabo de 10 minutos mientras que por vía oral ocurre entre los 30 y 60 minutos, alcanzando el efecto máximo al cabo de 1.2 - 3 y 1.5 - 4 horas respectivamente. La acción analgésica se mantiene durante 6 a 8 horas.
- Se une a las proteínas plasmáticas en un 99%. El 40% de la dosis es metabolizada en el hígado, dando lugar a metabolitos prácticamente carentes de actividad analgésica y/o antiinflamatoria. Es eliminado en un 93% de la dosis con la orina (55% en forma inalterada). La semivida de eliminación es de 4 a 6 horas (hasta 9 horas en ancianos y 16 horas en pacientes con insuficiencia renal). No es eliminado mediante hemodiálisis.
- Está indicado en dolor agudo post-operatorio o post-traumático, dolor cólico nefrítico, contraindicado en dolor crónico como el oncológico; La dosis usual por vía oral es 10 mg cada 4-6 h, no debiendo sobrepasar los 40 mg diarios. La duración del tratamiento no debe superar los 7 días. La administración parenteral deberá ser considerada en aquellos pacientes en los cuales esta imposibilitada la vía oral, la dosis inicial de 10 mg (30 mg en casos de dolor intenso o muy intenso), seguidos de 10-30 mg/4-6 h según necesidad. La dosis diaria máxima recomendada es de 90 mg (adultos) y 60 mg (ancianos); se deberá considerar estas dosis máximas cuando coexistan las dos presentaciones (oral y parenteral) en un mismo individuo. La duración máxima del tratamiento continuo parenteral es de 2 días. Se podrá utilizar junto con analgésicos opiáceos cuando las dosis máximas recomendadas no sean suficientes, o cuando se pretende reducir los requerimientos de opiáceos. Deberá ser administrada durante el menor tiempo posible.

SEGURIDAD DEL KETOROLACO

- Ketorolaco se encuentra contraindicado en pacientes alérgicos a derivados del ácido arilpropiónico, puede existir sensibilidad cruzada en pacientes que han tenido síntomas de asma, rinitis o urticaria después de la administración de ácido acetilsalicílico, paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos; pacientes con historial de agranulocitosis por medicamentos, anemia aplásica, deficiencia de



glucosa -6- fosfato deshidrogenasa, o porfiria aguda intermitente. Debe administrarse con precaución en pacientes con hipertensión arterial, infarto agudo de miocardio, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, úlcera péptica o hemorragia digestiva reciente y discrasias sanguíneas. No es recomendable la asociación de este fármaco con otros antiinflamatorios no esteroideos, ya que es poco probable que aumente la eficacia analgésica y/o antiinflamatoria, mientras que el riesgo de efectos adversos aumenta notablemente.

- Entre sus reacciones adversas se encuentran: picazón y escozor transitorio. Ocasionalmente, otros síntomas de irritación ocular (tales como hiperemia, prurito, edema palpebral y dolor), reacciones alérgicas, queratitis superficial, infección ocular superficial, visión borrosa y/o disminución de la visión. Entre un 25% y un 40% de los pacientes experimentan algún efecto secundario. Los más frecuentes son somnolencia, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, edema, diarrea, mareos, cefalea, dolor en el punto de inyección intramuscular, sudoración e incremento de los valores de nitrógeno ureico y creatinina sérica. El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente un episodio de bronco espasmo, hemorragia digestiva o aumento anormal de los valores sanguíneos de transaminasas.
- Esta considerado en la Categoría C por la FDA, en el 3º trimestre categoría D de la FDA, no se recomienda su uso durante los 3 primeros meses y las seis últimas semanas del embarazo, estudios en animales no han registrado efectos teratógenos, aunque sí embriotóxicos (Los estudios sobre ratas, utilizando dosis orales la mitad de las terapéuticas humanas orales, han registrado retraso en el parto, distocia y elevación de la mortalidad de la progenie), no existen estudios adecuados o bien controlados en humanos, pero debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría reducir e incluso anular la contractilidad uterina, retrasando el parto y prolongando la gestación. El uso de ketorolaco en otras etapas del embarazo, sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras y bajo estricta vigilancia clínica.
- Los ancianos presentan un aclaramiento renal menor de ketorolaco. Además los ancianos parecen ser más susceptibles a los efectos adversos de los AINEs. El riesgo de padecer enfermedad ulcerosa grave esta incrementado en mayores de 65 años, y parece ser dosis-dependiente. También pueden causar retención de líquidos, pudiendo producir complicaciones cardiovasculares y reducción de la eficacia de los tratamientos antihipertensivos. Se recomienda precaución en su uso e iniciar la terapia con dosis menores.
- Se desconocen las posibles consecuencias en el lactante. Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento durante la misma. Ketorolaco se excreta en leche materna en una proporción leche/plasma del 0,037. La seguridad y eficacia en niños menores de 16 años no han sido establecidas, por lo que no se recomienda su uso en este grupo de edad.
- Los usos más frecuente de ketorolaco son el tratamiento de el dolor postoperatorio, migraña, dolor agudo moderado en general, dolor dental, dolor



después de cirugía ginecológica; en muchos países, ketorolaco ha sido prohibido^{7,9} (EEUU, Italia, Inglaterra, etc.) porque su uso se asocia con el desarrollo de insuficiencia renal severa y hemorragia las cuales son potencialmente mortales⁶.

- Diversas acciones legislativas o regulatorias han sido tomadas respecto al uso de ketorolaco:

País	Fecha efectiva	Descripción de la acción tomada	Referencia
Unión Europea	Jun 1993	Recomendó restricciones en dosificación y uso, 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	Communication from Federal Health Office, 17 Junio 1993
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 30 mg/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 Zelanda	Dec 1994	No deberá excederse en ningún paciente la dosis parenteral de 120 mg en 24 horas, la cual debe ser modificada si existe insuficiencia renal moderada y en ancianos. Ketorolaco esta 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 90 mg/día en adultos jóvenes y de 60mg/día en adultos mayores	Digemid-DG-Oficio Circular N° 1588-94

EFICACIA DEL KETOROLACO

- El uso de ketorolaco en dolor es controversial, debido principalmente a su vida media corta se requiere mayor frecuencia de dosis, se llega a utilizar dosis



excesivas de hasta 240 mg/día (60mg c/6horas), lo que conlleva a mayor riesgo de hemorragia digestiva, toxicidad severa, sin embargo no ofrece ventajas clínicas sobre otros analgésicos. El riesgo relativo de complicaciones gastrointestinales con ketorolaco RR=24.7 es muy alto comparado con un RR=2.1 de ibuprofeno, o RR=2.7 de diclofenaco, en el estudio de casos y controles italiano.

Fármaco	Estudios caso-control [12]	Estudio cohorte [7]	Caso-control italiano [13]
No uso			1
Ibuprofeno	1	1	2.1 (0.6 a 7.1)
Fenoprofeno	1.6 (1.0 a 2.5)	3.1 (0.7 a 13)	
Aspirina	1.6 (1.3 a 2.0)		
Diclofenaco	1.8 (1.4 a 2.3)	1.4 (0.7 a 2.6)	2.7 (1.5 a 4.8)
Sulindaco	2.1 (1.6 a 2.7)		
Diflusinal	2.2 (1.2 a 4.1)		
Naproxeno	2.2 (1.7 a 2.9)	1.4 (0.9 a 2.5)	4.3 (1.6 a 11.2)
Indometacina	2.4 (1.9 a 3.1)	1.3 (0.7 a 2.3)	5.4 (1.6 a 18.9)
Tolmetina	3.0 (1.8 a 4.9)		
Piroxicam	3.8 (2.7 a 5.2)	2.8 (1.8 a 4.4)	9.5 (6.5 a 13.8)
Ketoprofeno	4.2 (2.7 a 6.4)	1.3 (0.7 a 2.6)	3.2 (0.9 a 11.9)
Azopropazona	9.2 (2.0 a 21)	4.1 (2.5 a 6.7)	
Ketorolaco			24.7(9.6 a 63.5)

Nota el estudio italiano compara el riesgo de un evento gastrointestinal con el no usarlos, mientras que los otros dos estudios comparan contra ibuprofeno.

- O`Hanlos et al evaluaron 60 pacientes internados por cirugía laparoscópica ginecológica, los cuales se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos de veinte pacientes para recibir diclofenaco 75 mg, ketorolaco 30 mg o piroxicam 20 mg mediante inyección intramuscular inmediatamente después de la inducción anestésica. No se encontraron diferencias clínicamente significativas entre los tres grupos. Seis de 20 pacientes del grupo del diclofenaco requirieron más analgesia comparados con nueve de 20 en los otros dos grupos, lo cual no fue significativo. No se reportaron incremento de hemorragia, bronco constricción, hemorragia del tracto gastrointestinal, insuficiencia renal, o dolor en el lugar de aplicación de la inyección intramuscular en ninguno de los grupos.
- Según la "Oxford league of analgesic efficacy in acute pain¹⁶", el alivio eficaz del dolor puede lograrse con analgésicos orales no opioides o antiinflamatorios no esteroideos. La eficacia del analgésico se expresa como el Número Necesario de pacientes a Tratar (NNT), es decir el número de pacientes que necesitan recibir la droga activa para lograr un 50% de alivio de dolor. Las drogas más eficaces tienen un NNT menor o ligeramente mayor a 2. La revisión sistemática encontrada en Bandolier comparó el alivio (por lo menos 50%) del dolor durante 4-6 horas en pacientes con dolor moderado o severo comparado con placebo, una sola dosis de ketorolaco 30 mg intramuscular tiene un NNT de 3.4 (2.5 a 4.9), no es tan efectivo como morfina 10 mg o petidina 100 mg intramuscular (ambas con



NNT=2.9). Diclofenaco 50 mg es más eficaz que ketorolaco con un NNT de 2.3 (2.0 to 2.7).

Analgésico	Número de pacientes en comparación	Alivio del dolor en por lo menos 50% (%)	NNT	Intervalo de confianza mínimo	Intervalo de confianza máximo
Diclofenaco 100	411	67	1.9	1.6	2.2
Paracetamol 1000 + Codeína 60	197	57	2.2	1.7	2.9
Diclofenaco 50	738	63	2.3	2	2.7
Naproxen 440	257	50	2.3	2	2.9
Ibuprofen 600	203	79	2.4	2	4.2
Ibuprofen 400	4703	56	2.4	2.3	2.6
Naproxen 550	500	50	2.6	2.2	3.2
Ketorolac 10	790	50	2.6	2.3	3.1
Paracetamol 650 + tramadol 75	679	43	2.6	2.3	3
Ibuprofeno 200	1414	45	2.7	2.5	3.1
Piroxicam 20	280	63	2.7	2.1	3.8
Diclofenaco 25	204	54	2.8	2.1	4.3
Petidina 100 (intramuscular)	364	54	2.9	2.3	3.9
Morfina 10 (intramuscular)	946	50	2.9	2.6	3.6
Naproxen 220/250	183	58	3.1	2.2	5.2
Ketorolac 30 (intramuscular)	359	53	3.4	2.5	4.9
Paracetamol 500	561	61	3.5	2.2	13.3
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 (65 mg)	963	38	4.4	3.5	5.6
Aspirina 600/650	5061	38	4.4	4	4.9
Paracetamol 600/650	1886	38	4.6	3.9	5.5
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	9.8
Tramadol 50	770	19	8.3	6	13
Codeine 60	1305	15	16.7	11	48

- Una revisión sistemática¹⁰ (incluyó 15 ECA) comparó metamizol contra placebo y/o controles activos (dexketoprofeno 25 mg, ketorolaco oral 10 mg, ketorolaco intramuscular 30 mg, petidina intramuscular 100 mg, tramadol endovenoso 100 mg, suprofen rectal 300 mg, ibuprofeno oral 400 mg, paracetamol 500 o 1000 mg, aspirina 600/650 mg, flurbiprofeno 50 mg y ketoprofeno 25 mg o 50 mg). En



el tratamiento del dolor postoperatorio de moderado a intenso, dipirona intramuscular 2/2.5 g tiene eficacia similar a ketorolaco 30 mg intramuscular o petidina 100 mg intramuscular. No se pudo realizar ningún análisis sobre los efectos adversos.

- Un estudio¹⁹ evaluó la dipirona 2.5 mg por vía intramuscular comparada con ketorolaco 30 mg por igual vía durante seis horas. La tasa de respuesta con la dipirona 2.5 mg intramuscular fue 77% (37/48 pacientes) y con ketorolaco 30 mg la tasa de respuesta fue 74% (36/49 pacientes).
- Tramer et al¹⁷ evaluaron diferentes dosis de 8 AINES, los cuales se administraron por vía intravenosa, intramuscular, intralesional, rectal y oral. Los AINES estudiados fueron diclofenaco (50 a 100 mg), ibuprofeno (600 a 800 mg), indometacina (50 a 150 mg), ketoprofeno (100 a 200 mg), ketorolaco (10 a 60 mg), naproxeno (500 mg), piroxicam (40 mg) and tenoxicam (20 mg). Paracetamol (650 mg or 35 microg/kg), fentanilo (100 mg o 1 microg/kg), metamizol (1-2g) y avafortan (dosis no establecida), la solución Salina, el uso de placebo y no tratamiento fue usado como referencias. Se excluyeron las formulaciones tópicas e intra-articulares de AINES. Todas las vías fueron eficaces en el alivio de dolor agudo, no encontrándose diferencias clínicamente significativas entre el uso de una vía u otra, o un analgésico de otro.

COSTOS DEL KETOROLACO

- Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción y uso de analgésicos en dolor agudo se encuentran:
Coste Tratamiento/día y Coste tratamiento completo[†]:
 - La dosificación de ketorolaco[‡] es de 90 a 120 mg/día a un costo diario de S/. 3.54.
 - La dosificación promedio de Metamizol es de 3g con un costo diario de S/. 0.66 (metamizol 1gr).
 - La dosificación de diclofenaco sódico[§] intramuscular promedio es de 75 mg cada 8 horas, con un costo diario promedio de S/. 0.54.
 - La dosificación de clorhidrato de petidina^{**} oscila entre 50 a 100 mg/día, con un costo diario entre S/. 1.735 a 3.47.
 - La dosificación de morfina sulfato^{††} oscila entre 10 – 20 mg/día, con un costo diario entre S/. 1.37 a 2.74.
- En el tratamiento del dolor post-operatorio moderado metamizol y diclofenaco son alternativas más costo-efectivas que ketorolaco, mientras que en dolor severo los

[†]Precio de metamizol 1000mg ampolla x 2 ml: S/. 0.22 (MINSa) - S/. 0.256 (ESSALUD)

[‡] Precio de Ketorolaco 60 mg/2ml S/. 1.77 (MINSa)

[§] Precio de diclofenaco 75 mg/3ml S/. 0.257 (MINSa)

^{**} Precio de clorhidrato de petidina 100 mg S/. 3.47

^{††} Precio de sulfato de morfina 20 mg S/. 2.74



narcóticos como petidina y morfina son alternativas eficaces, seguras y de mejor costo eficacia.

III. CONCLUSIONES

1. Ketorolaco es un analgésico eficaz, pero ha producido efectos adversos severos e imprevisibles^{7,9,11,12,13}. No ofrece ninguna ventaja en cuanto a eficacia clínica sobre otros analgésicos actualmente disponibles en el PNME^{14,15,17,18,19} (diclofenaco, metamizol, petidina) y no se puede recomendar como analgésico de primera línea para el tratamiento de dolor.
2. En el país existe disponibilidad en el mercado de ketorolaco 30 mg ampolla, así como de metamizol 1000 mg, diclofenaco 75 mg, y de los fármacos analgésicos antiinflamatorios de vía oral, los cuales deben ser preferidos ya que tienen similar o mejor eficacia analgésica que la vía parenteral^{14,16} y se encuentran incluidas en el petitorio vigente. Actualmente existe una buena disponibilidad de opioides (clorhidrato de petidina y sulfato de morfina), los cuales se encuentran administrados por la Dirección de Drogas de DIGEMID.
3. Para el tratamiento de dolor postoperatorio las alternativas incluidas en el petitorio vigente tienen similar o mejor eficacia que ketorolaco^{14,15,17,18,19}, así como mejor perfil de seguridad. Petidina y Diclofenaco son alternativas de mejor costo-eficacia y costo-seguridad que ketorolaco¹⁹ en el tratamiento del dolor post-operatorio. Los protocolos de tratamiento del dolor postoperatorio^{11,18}, sitúan como tratamiento de elección a diclofenaco y/o metamizol por vía parenteral dejando como alternativa de tercera línea a otros AINEs por vía intramuscular, aseverando además que si el dolor es severo se recomienda el uso de narcóticos solos o en combinación.
4. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección Ejecutiva de Acceso y Uso de Medicamentos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de **Ketorolaco 30 mg ampollas**, para el tratamiento de dolor postoperatorio, autorizada por el Comité Farmacológico del Hospital de Emergencias Jose Casimiro Ulloa (DISA V LIMA CIUDAD), no se encuentra justificada.

IV. BIBLIOGRAFIA:

1. Sistema electrónico de adquisiciones y contrataciones del Estado (SEACE), accesado en noviembre del 2005 en <http://www.seace.gob.pe/>
2. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Base de Datos PERUDIS. Con acceso en marzo del 2005.
3. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Base de Precios – Área de Acceso. Marzo 2005.
4. American Society of Health-System Pharmacist. Pharmacist Drug Handbook 2001. Cefotaxime. Pag 249-251.
5. AHFS drug information. Disponible en <http://www.ashp.org/ahfs>. Con acceso en marzo del 2005.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

6. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Con acceso en marzo del 2005.
7. Schedule of Pharmaceutical Benefits for Approved Pharmacists and Medical Practitioners. Effective 1 December 2004.
8. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. con acceso el 12 de Abril de 2005 en <http://www.whocc.no/atcddd/>.
9. United Nations. *Consolidated list of products whose consumption and/or sale have been banned, withdraw, severely restricted or not approved for governments*. 2003
10. Edwards JE, Meseguer F, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ. Dolor en dosis única para el dolor agudo postoperatorio (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
11. Vallano A, Lilinares J, Laporte JR. Impact of analgesic drug-use guidelines for the management of postoperative pain: a drug utilization study. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2003;41(4):165-170.
12. D Henry, L Lim, L Garcia Rodriguez et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *British Medical Journal* 1996 312: 1563-6.
13. LA Garcia Rodriguez et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Archives of Internal Medicine* 1998 158: 33-39.
14. O'Hanlon JJ, Beers H, Huss BK, Milligan KR. A comparison of the effect of intramuscular diclofenac, ketorolac or piroxicam on post-operative pain following laparoscopy. *European journal of anaesthesiology* 1996;13(4):404-7
15. Smith LA, Carroll D, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Single dose ketorolac and pethidine in acute postoperative pain: a systematic review. (Unpublished).
16. The Oxford pain internet site. Acute pain. Con acceso en mayo de 2005 en: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/index2.html>
17. Tramer MR, Williams JE, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA, McQuay HJ. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1998; 42(1): 71-79.
18. Forrest JB, Camu F, Gerra IA et al. Ketorolac, diclofenac and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *B J Anaest* 2002; 88(2): 227-33.
19. IV diclofenac and ketorolac for pain after thoracoscopic surgery. *B J Anaest* 1999; 82(2): 221-7.
20. Ibarra LG, Cubillo MA, Silva Adaya A, Gonzalez Garcia CA. Comparative study of ketorolac and dipyron in the treatment of postoperative pain. *Proc West Pharmacol Soc* 1993;36:133-5.
21. S Dolin et al. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *British Journal of Anaesthesia* 2002 89: 409-423.

Lima, 31 de Diciembre del 2005

SVL/MHP/mhp